

La dottoressa **Fabiana Picconi** dichiara di
NON aver ricevuto
negli ultimi due anni
compensi o finanziamenti da
Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche





Congresso SID AMD Lazio 2015 "Il paziente diabetico al centro: ricerca, assistenza ed innovazione"



Impatto dell'iperglicemia acuta sulla reattività vasomotoria cerebrale



Fabiana Picconi
Università degli studi di Roma Tor Vergata
Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli



Regolazione emodinamica cerebrale

Autoregolazione

Capacità di mantenere il flusso ematico cerebrale (CBF) relativamente costante in condizioni di variabilità della pressione arteriosa sistemica o della pressione di perfusione cerebrale

*Flusso ematico regionale (rCBF) =
Pressione di perfusione cerebrale (CPP)/
Resistenze cerebrovascolari regionali (rCVR).*

PA 60mmHg =CBF 150mmHg

Al di fuori dei limiti dell'autoregolazione, il flusso diventa passivamente dipendente dalla pressione di perfusione (Lassen NA. Physiol Rev 1959).

Emodinamica cerebrale

Autoregolazione

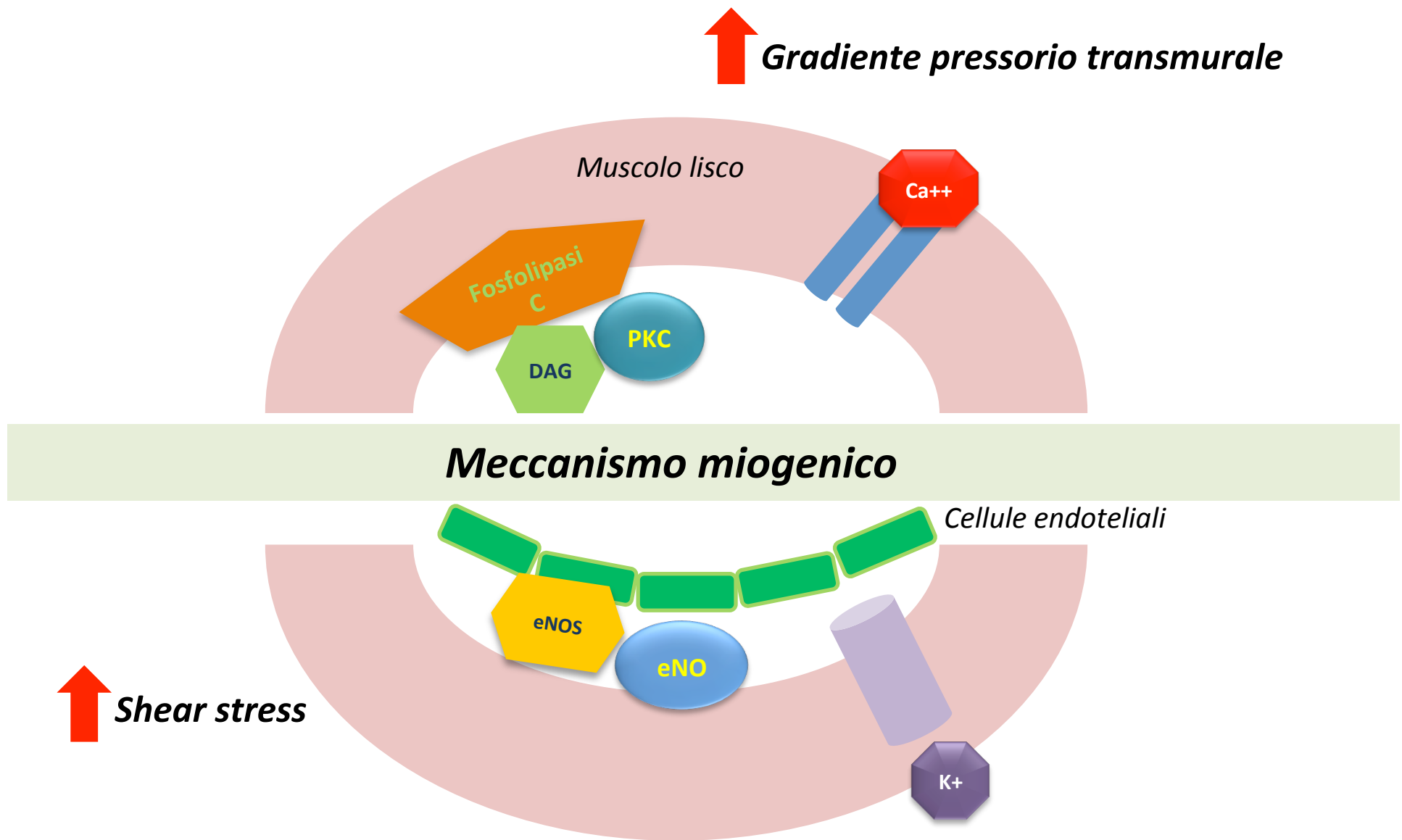
è il risultato dell'interazione di tre principali meccanismi di regolazione:

***Meccanismo
miogenico***

***Meccansimo
metabolico***

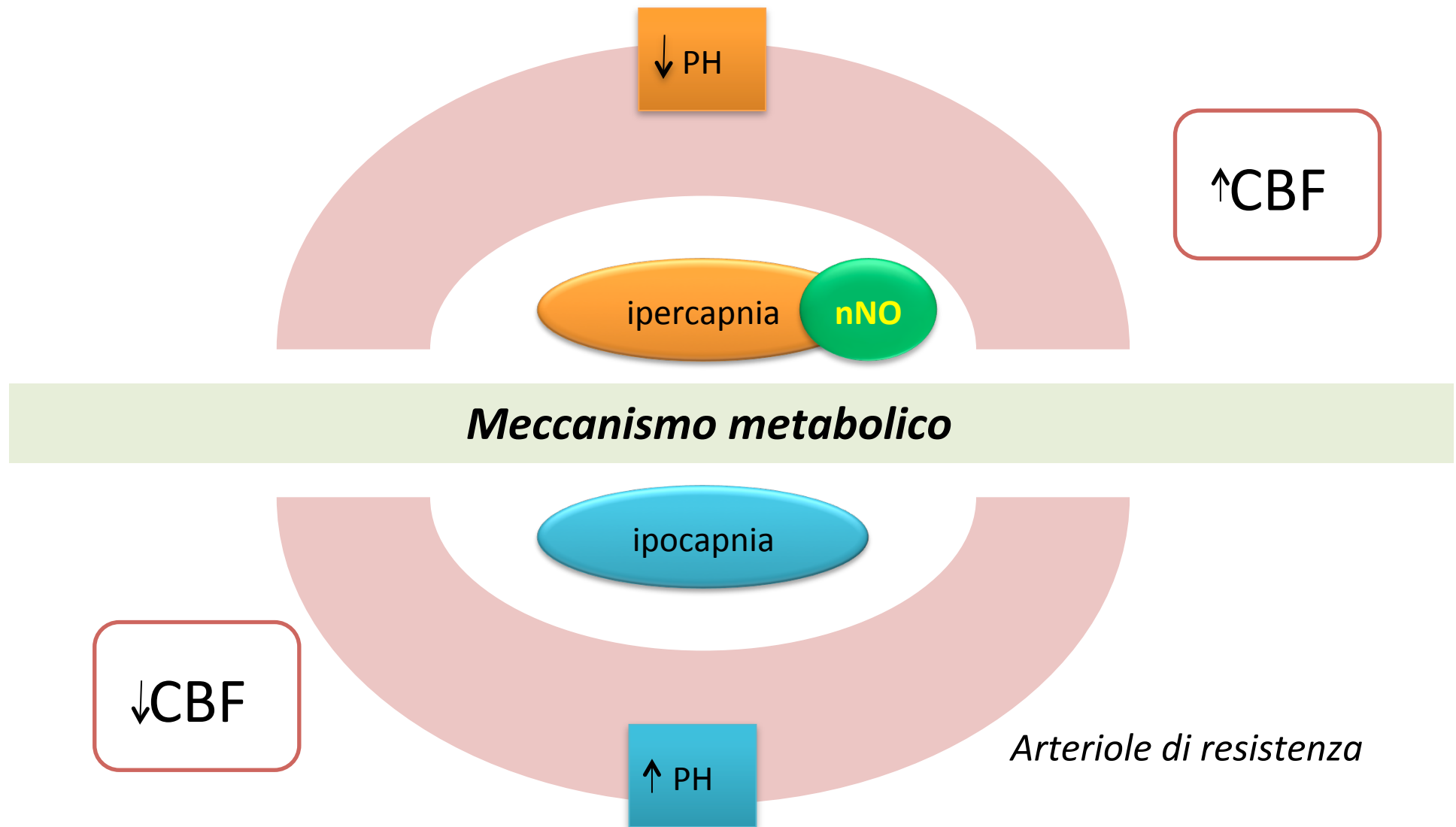
***Meccanismo
neurogenico***

(Rudziński W et al. Nucl Med Rev. 2007)



McCarron JG et al. J Physiol 1997; Ngai AC et al. Circ Res 1995; Faraci FM. Am J Physiol 1990; Lee JE, J Biochem Mol Biol 2006; Miyahara K et al. Eur J Biochem 1994.

Emodinamica cerebrale



Lee TJF. J Biomed Sci 2000; White RP et al. Stroke. 1998; Kontos HA et al. Stroke 1977;

Emodinamica cerebrale

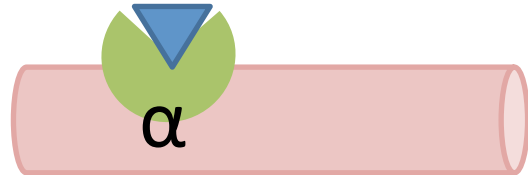
Meccanismo neurogenico

Stimolazione simpatica

(Norepinefrina e neuropeptide Y)

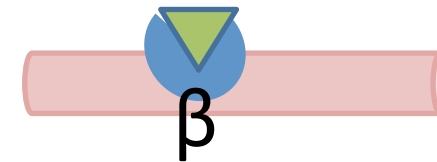


Vasocostrizione arterie di
maggior calibro



=CBF

Vasodilatazione arteriole di
resistenza



60mmHg

PA

150mmHg



Stimolazione parasimpatica

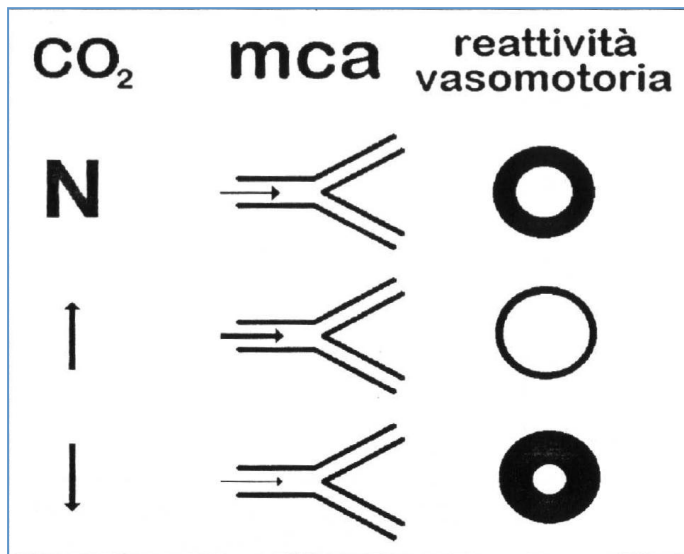
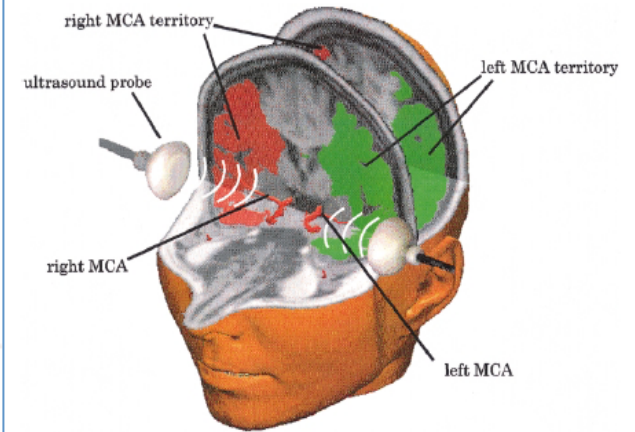
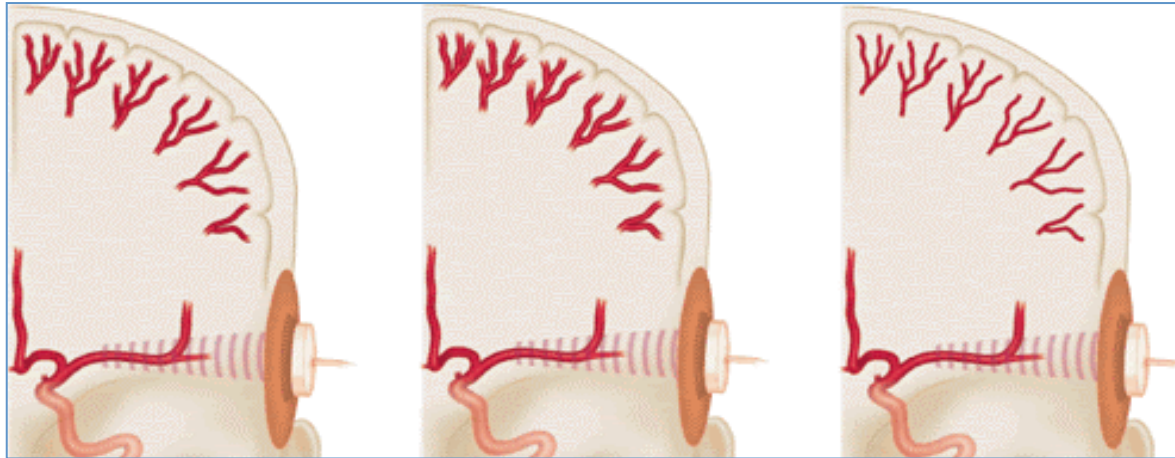
(VIP, Ach, NO)

Potente dilatazione cerebrovascolare

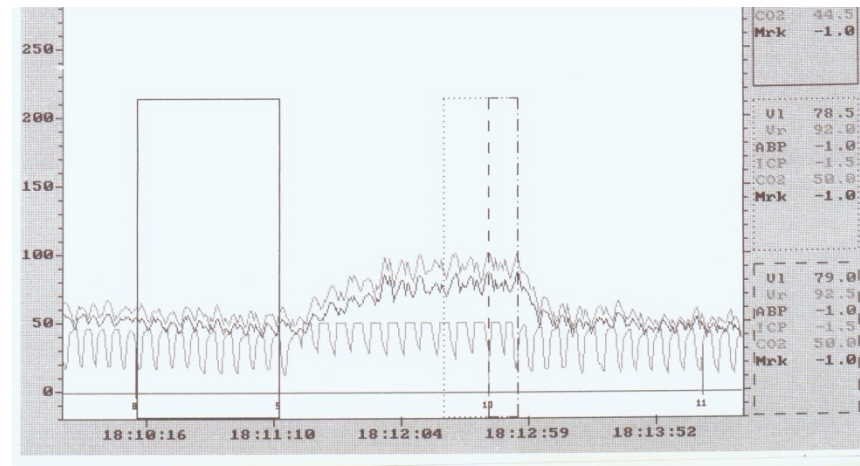
La reattività vasomotoria cerebrale

- ✓ Il fenomeno dell'autoregolazione è studiato *in vivo* attraverso la **reattività vasomotoria cerebrale** (*Cerebral vasomotor reactivity*, CVR) che indica la **capacità di vasodilatazione in termini di incremento percentuale della velocità di flusso, dopo uno stimolo vasodilatatorio noto e rispetto ad una condizione di base** (Palazzo UM 2013).
- ✓ **Breath-holding test** (Markus e Harrison, 1992; Silvestrini et al, 1996): ipercapnia generata da apnea
[(MFVBH–MFVbase/MFVbase)x100/secondi di BH]
MFV, velocità media di flusso; BH breath holding
- ✓ **Test all'acetazolamide** (Ringelstein et al, 1992): infusione ev di acetazolamide, che provoca acidosi cerebrale per accumulo di acido carbonico con diminuzione del pH cerebrale e vasodilatazione
- ✓ **Test di reattività alla CO₂**(Ringelstein et al, 1988): inalazione di miscele di CO₂ ad una concentrazione dal 3 % al 7%, fissa o variabile
[(MFVCO₂ – MFVbase)]/ MFVCO₂] x 100

Reattività Vasomotoria Cerebrale

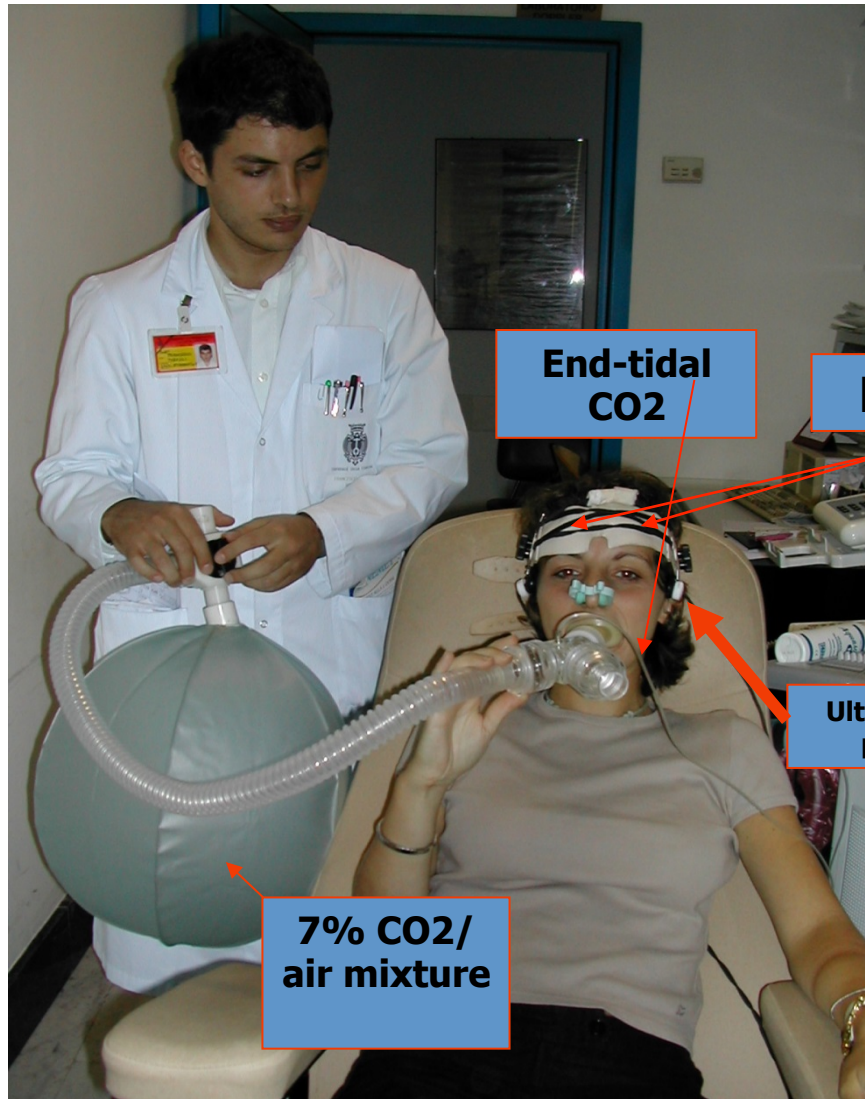


$$VMR = \left[\frac{(Value_{CO_2} - Value_{Baseline})}{Value_{Baseline}} \right] \cdot 100$$



Reattività vasomotoria cerebrale

Test di reattività CO₂

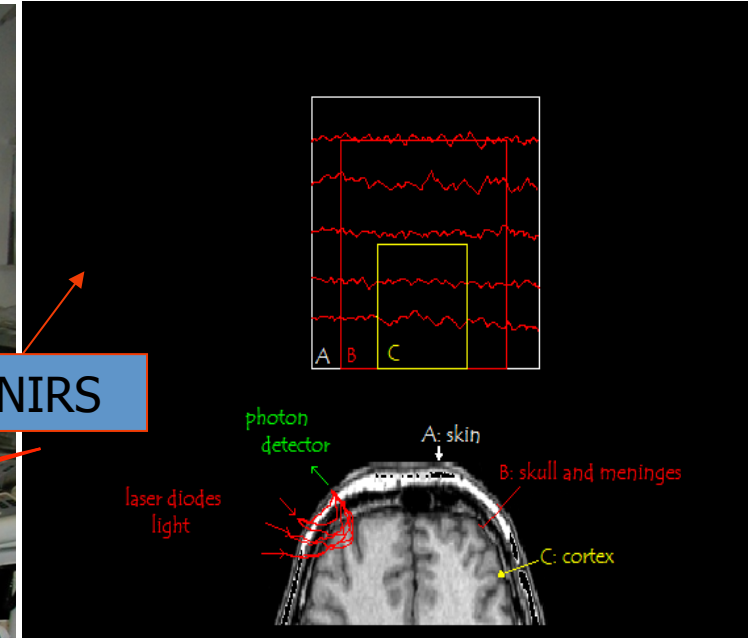


End-tidal
CO₂

NIRS

Ultrasound
probe

7% CO₂/
air mixture



$$CVR = \left[\frac{(Value_{CO_2} - Value_{Baseline})}{Value_{Baseline}} \right] \cdot 100$$

Ringelstein et al. (1988) Stroke

Background

Alterata CVR si associa ad un rischio aumentato di sviluppare un evento ischemico cerebrale (Vernieri et al. 2001).

✓ DM2 e DM1 con nefropatia diabetica → ↓ CVR
(Vuletic et al. Coll. Antropol. 2011; Kozera GM et al. DC 2009)

✓ DM con CAN + OH e DM1 con CAN → ↓ CVR
(Mankovsky et al. Diabet Med 2003; Nasr et al. Auton Neurosci 2011)

✓ DM2 non selezionata → = CVR
(van Oers CA, et al. Cerebrovasc Dis 2006)

✓ Nessun dato in DM2 con breve durata di malattia, in compenso metabolico e esenti da complicanze.

Reattività vasomotoria cerebrale
in pazienti affetti da
DM2 in compenso glicemico e
breve durata di malattia

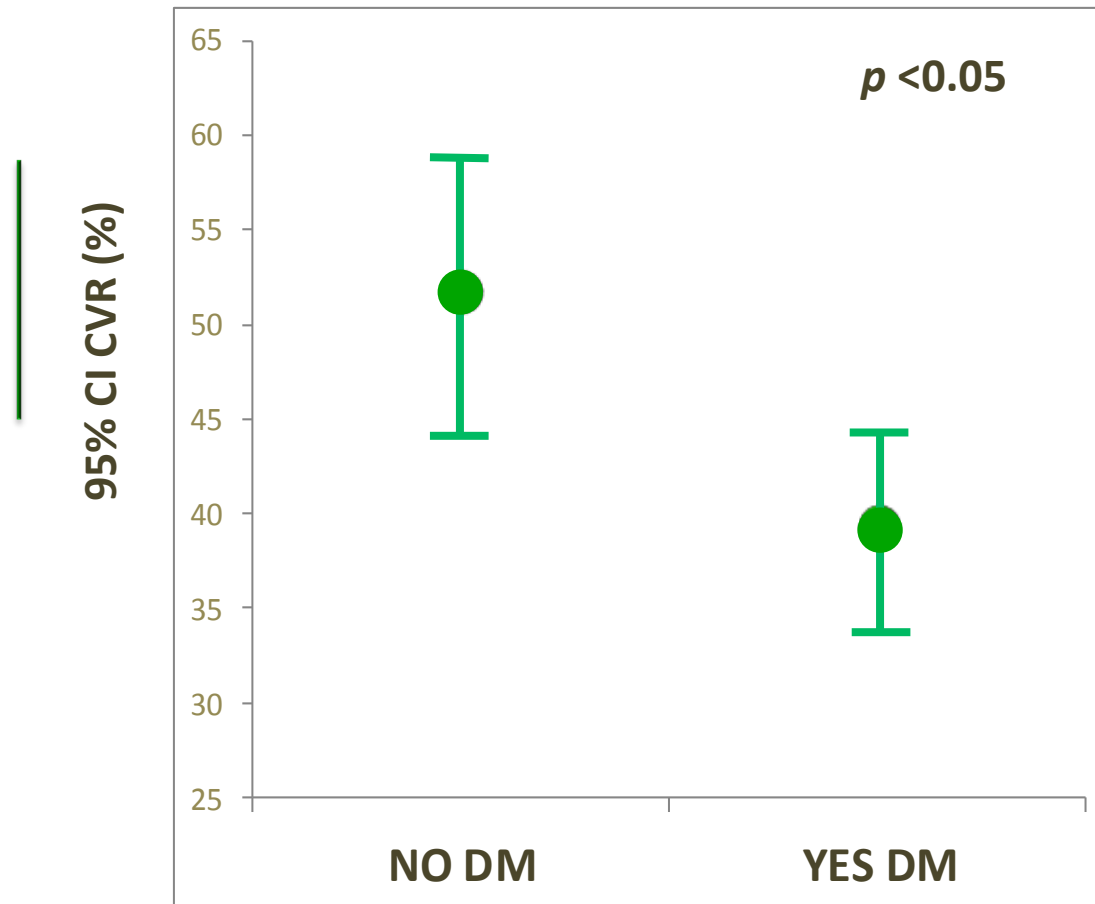
Cerebral Hemodynamics and Systemic Endothelial Function Are Already Impaired in Well-Controlled Type 2 Diabetic Patients, with Short-Term Disease

Palazzo et al. 2013

Variable	T2DM patients (n = 26)	Controls (n = 18)	p
Age, years	58 (9)	54 (8)	.08
Male gender	11 (42)	4 (22)	.167
BMI	27 (3)	25 (3)	.052
Waist circumference, cm	93 (10)	81 (5)	<.05
Smoking	11 (42)	3 (17)	.073
Systolic Blood Pressure, mmHg	128 (11)	115 (13)	<.001
Diastolic Blood Pressure, mmHg	80 (6)	77 (7)	.07
Total Cholesterol, mg/dl	202 (34)	218 (33)	.171
LDL Cholesterol, mg/dl	126 (27)	131 (31)	.595
HDL Cholesterol, mg/dl	51 (12)	71 (14)	<.001
Triglycerides, mg/dl	121 (45)	73 (28)	<.05
Familiar history of cerebrovascular disease	17 (65)	8 (44)	.168
ESC score	1.5 (0–8)	0 (0–3)	.003
Mean IMT	0.7 (0.5–1.3)	0.6 (0.5–0.9)	.004

Risultati

L'emodinamica cerebrale è già alterata in pazienti con DM2 in buon controllo e con breve durata di malattia





IPERGLICEMIA

**INSULINO-
RESISTENZA**

Reattività vasomotoria cerebrale
in pazienti con insulino-resistenza
affetti da SM esenti da DM

BACKGROUND

- ✓ In pazienti affetti da sindrome metabolica vi è un rischio aumentato di 1.5-2 volte di sviluppare ictus cerebri¹
- ✓ Un meccanismo fisiopatologico proposto potrebbe essere un'alterazione della CVR¹⁻⁴
- ✓ Una riduzione della CVR è stata riscontrata in pazienti con SM con DM, con anamnesi positiva per ictus, aterosclerosi o stenosi carotidea di alto grado⁵

1. Wild SH, Atherosclerosis 2009.; 2.Grundy SM. J Clin Endocrinol Metab 2007; 3. Boden-Albala B Stroke 2008 ; 4.Rodriguez-Colon SM Stroke 2009; 5.Giannopoulos S et al.European Journal of Neurology 2010,

Scopo dello studio

1. Comparare la CVR in soggetti con SM (ma senza diabete) a controlli sani (C) e pazienti con DM2
2. Valutare l'impatto dell'iperglicemia acuta sulla CVR
3. Valutare il ruolo della PA sulla CVR
4. Valutare il ruolo della VG sulla CVR

Scopo dello studio

1. Comparare la CVR in soggetti con SM (ma senza diabete) a controlli sani (C) e pazienti con DM2

Soggetti

- 18 pazienti con SM esenti da DM
- 26 pazienti affetti da DM2
- 9 controlli sani

Criteri di esclusione:

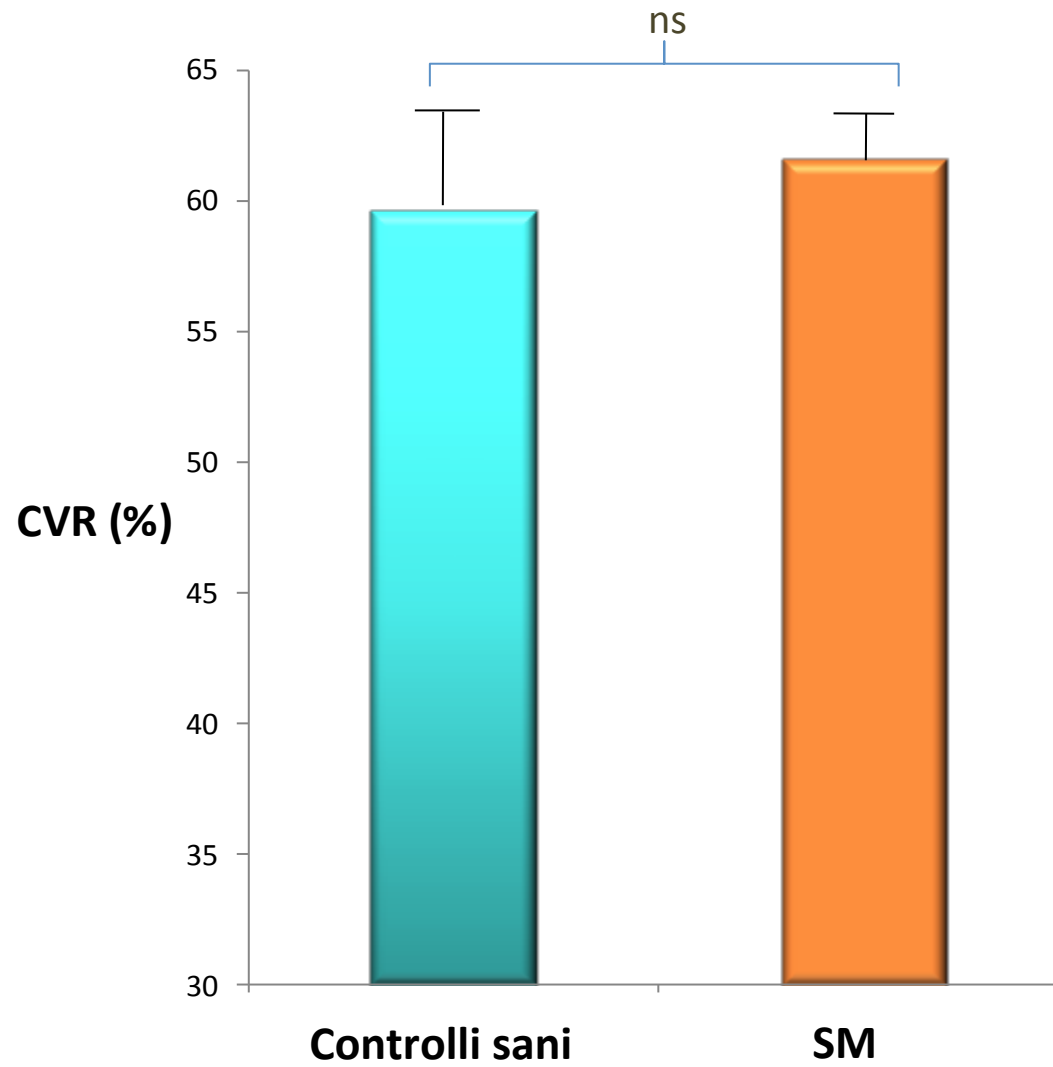
- stenosi carotidea > 30%
- Anomalie delle arterie intracraniche
- Malattie croniche sistemiche, disturbi immunologici
- tumori
- Terapia corticosteroidea

Caratteristiche generali

	Controls (n =9)	MS (n =18)	DM (n= 26)	p ²
Age (yrs)	52.6 ± 1.2	59.1 ± 2.5	59.2 ± 2.1	ns
WC (cm)	82.6 ± 1.9	100.7 ± 3.2*	93.4 ± 2*	0.001
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 1.1	28.8 ± 1*	26.9 ± 0.7	0.03
Tot chol (mmol/l)	5.5 ± 0.3	5.38 ± 0.15	5.2 ± 0.2	ns
HDL chol (mmol/l)	1.78 ± 0.09	1.16 ± 0.06†	1.3 ± 0.06*	<0.001
Trigl (mmol/l)	0.84 ± 0.11	1.64 ± 0.13*	1.4 ± 0.1*	0.002
Glycemia (mmol/l)	4.7 ± 0.1	5.4 ± 0.2*	7.1 ± 0.3†‡	<0.001
SBP (mmHg)	118.8 ± 2.8	135.1 ± 2.2*	124.8 ± 2.9	0.003
DBP (mmHg)	74.4 ± 2.4	78.1 ± 1.9	74.3 ± 1.4	ns

²p value by Kruskal-Wallis non parametric tests; * p <0.05 versus C; † p <0.001 versus C; ‡ p <0.001 versus MS, § p <0.05 versus MS.

CVR Basale



Sintesi

- *In condizioni basali, in soggetti affetti da SM ma esenti da diabete mellito, la CVR è conservata, come nei controlli sani, a differenza dei pazienti affetti da DM2*

Scopo dello studio

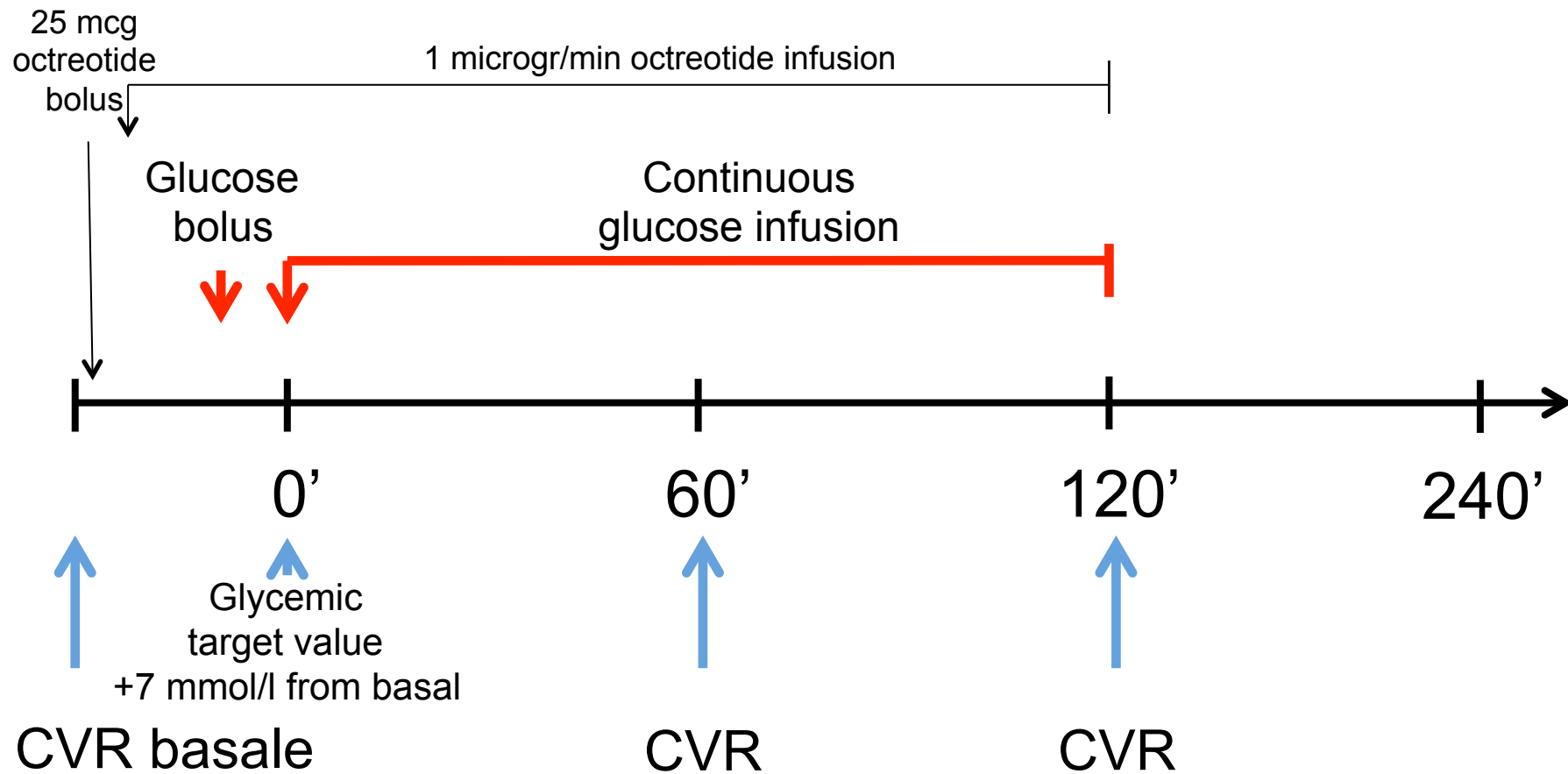
1. Comparare la CVR in soggetti con SM (ma senza diabete) a controlli sani (C) e pazienti con DM2
2. Valutare l'impatto dell'iperglicemia acuta sulla CVR
3. Valutare il ruolo della PA sulla CVR
4. Valutare il ruolo della VG sulla CVR

Scopo dello studio

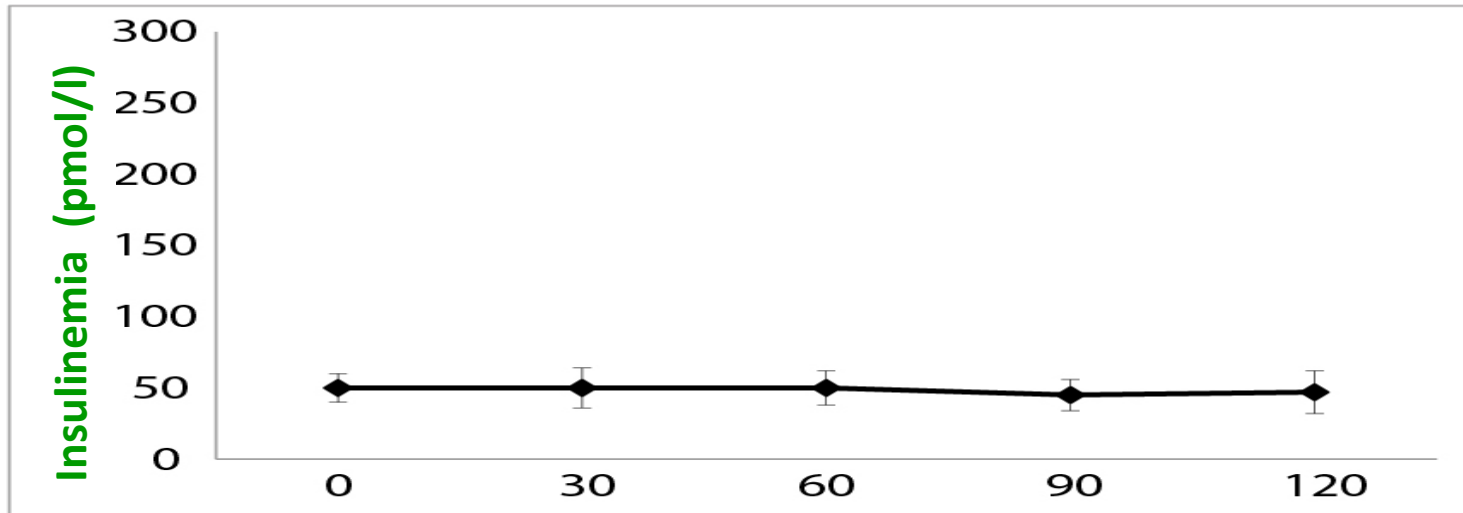
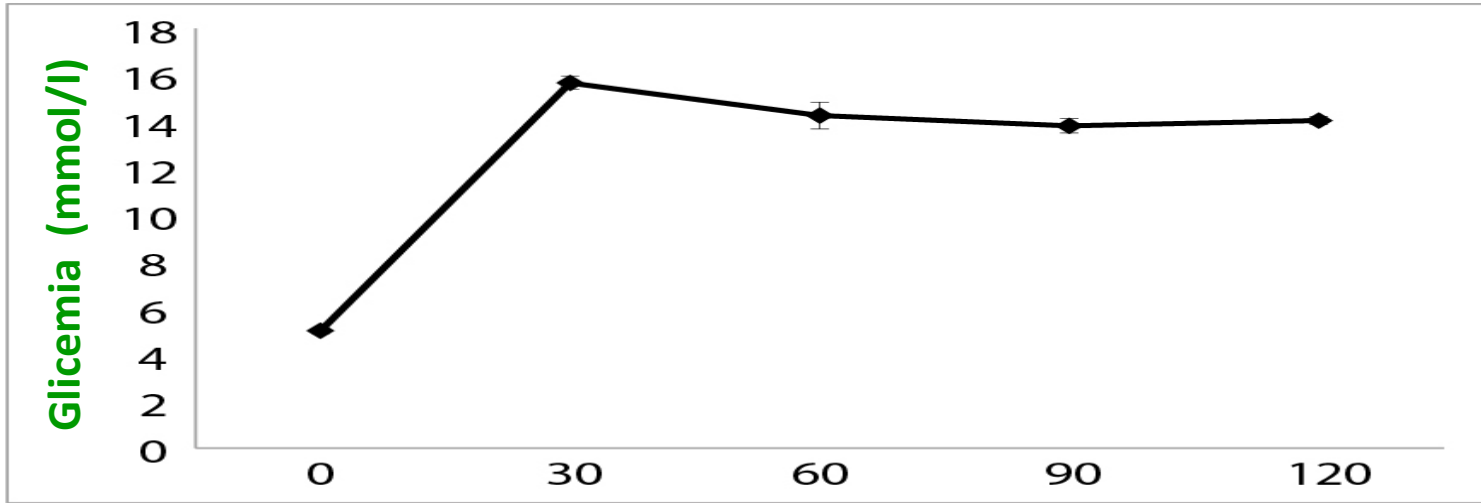
2. Valutare l'impatto dell'iperglicemia acuta sulla CVR

Clamp iperglicemico

Pazienti con SM e C



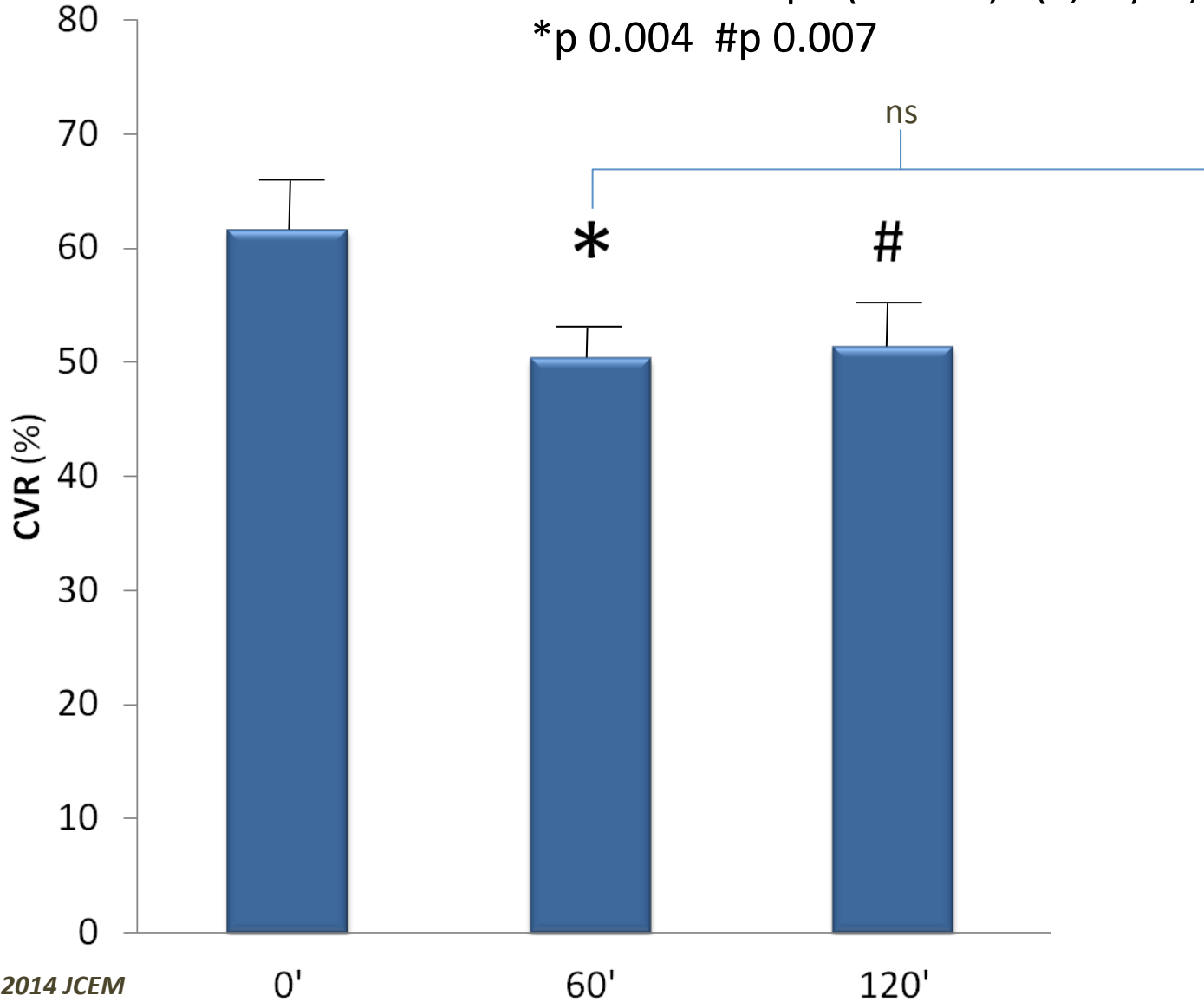
Clamp iperglicemico



tempo (min)

CVR dopo clamp iperglicemico nel gruppo C + SM

Effetto «Clamp» (C + SM) $F(2,48)=7,374$; $p=0.002$
* p 0.004 # p 0.007



Sintesi

- *L'iperglicemia acuta impatta negativamente sulla risposta della CVR, in soggetti sani e con insulino-resistenza, ma in assenza dell'effetto confondente dell'iperglicemia cronica*

Scopo dello studio

1. Comparare la CVR in soggetti con SM (ma senza diabete) a controlli sani (C) e pazienti con DM2
2. Valutare l'impatto dell'iperglicemia acuta sulla CVR
3. Valutare il ruolo della PA sulla CVR
4. Valutare il ruolo della VG sulla CVR

Scopo dello studio

3. Valutare il ruolo della PA sulla CVR

Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM

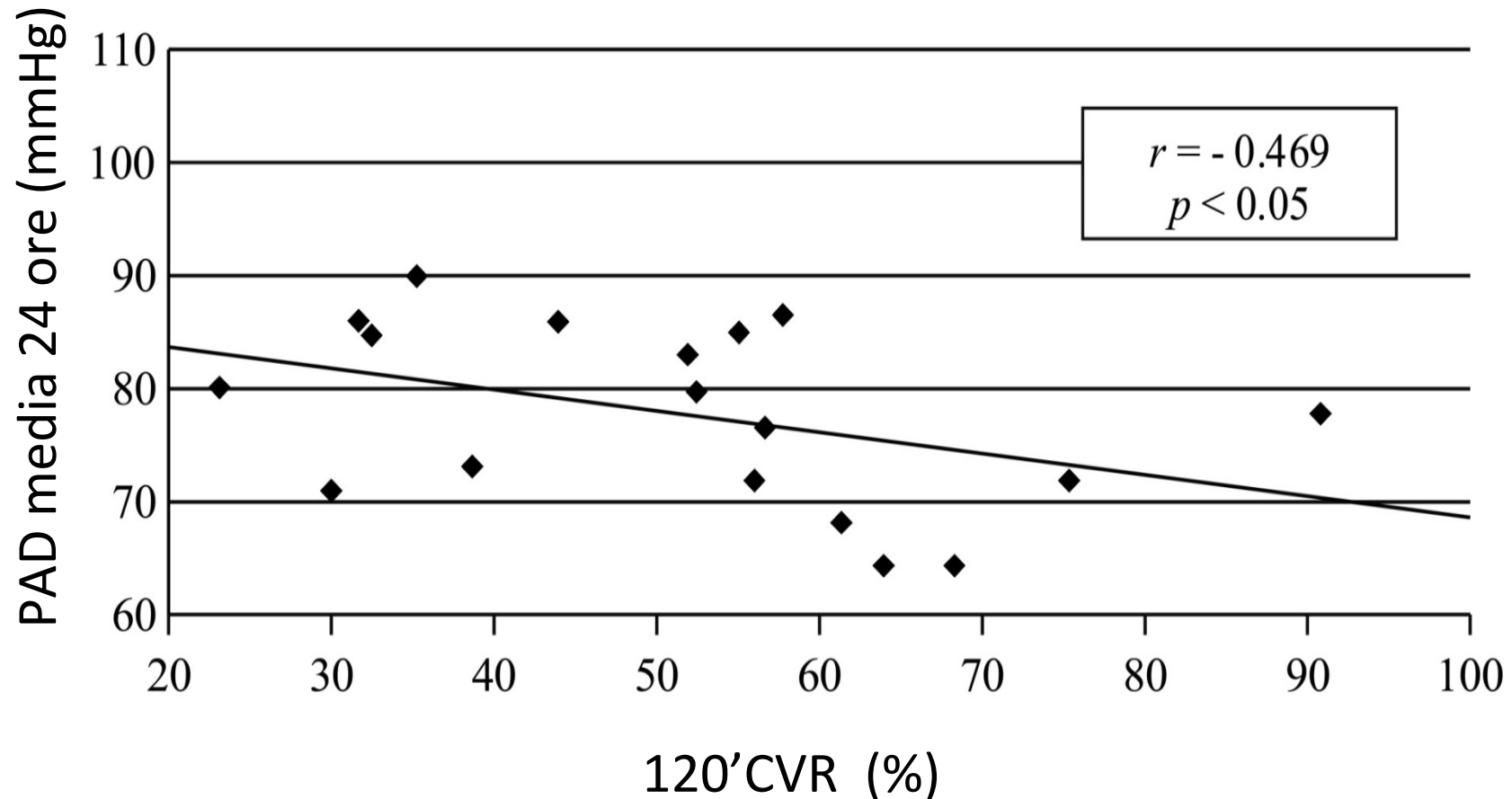


Continuous monitoring of blood pressure, ABPM (TM2430, Intermed) con misurazioni ogni 15 minuti durante il giorno e 30 minuti durante la notte

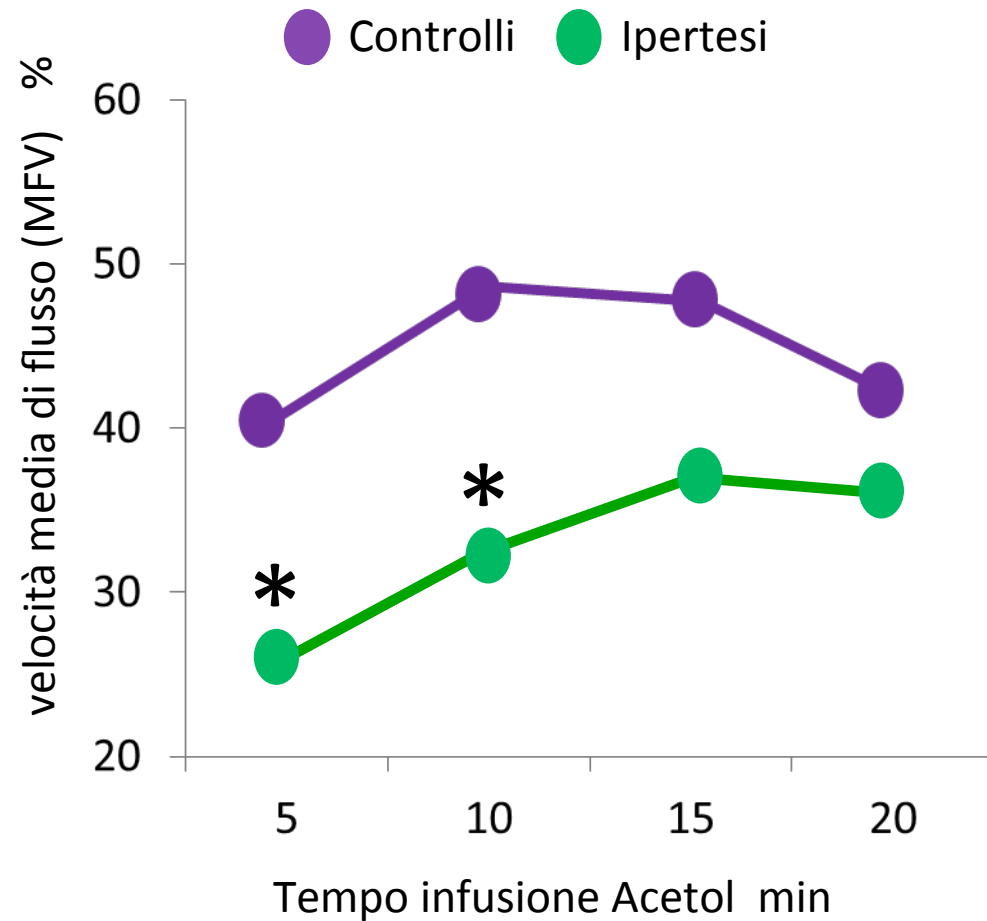
DELTA PRESSORIO (Δ SBP e Δ DBP):

$$\left(\frac{\text{Mean Daytime Value} - \text{Mean Nighttime Value}}{\text{Mean Daytime Value}} \right) \times 100$$

Correlazione tra PA Diastolica e CVR nei pz con SM



Pressione Arteriosa e CVR



Sintesi

- *In pazienti con SM, la pressione arteriosa ha un impatto negativo sulla risposta della CVR ad un picco iperglicemico*

Scopo dello studio

1. Comparare la CVR in soggetti con SM (ma senza diabete) a controlli sani (C) e pazienti con DM2
2. Valutare l'impatto dell'iperglicemia acuta sulla CVR
3. Valutare il ruolo della PA sulla CVR
4. Valutare il ruolo della VG sulla CVR

Scopo dello studio

4. Valutare il ruolo della VG sulla CVR

Metodi

Il giorno precedente il Clamp:

- 24-h Continuous Glucose Monitoring (ipro2, Medtronic) per valutare la VG intragiornaliera

MAGE

Standard Deviation (SD)

“J-index”

Mean absolute glucose (MAG)

Lability Index (LI)

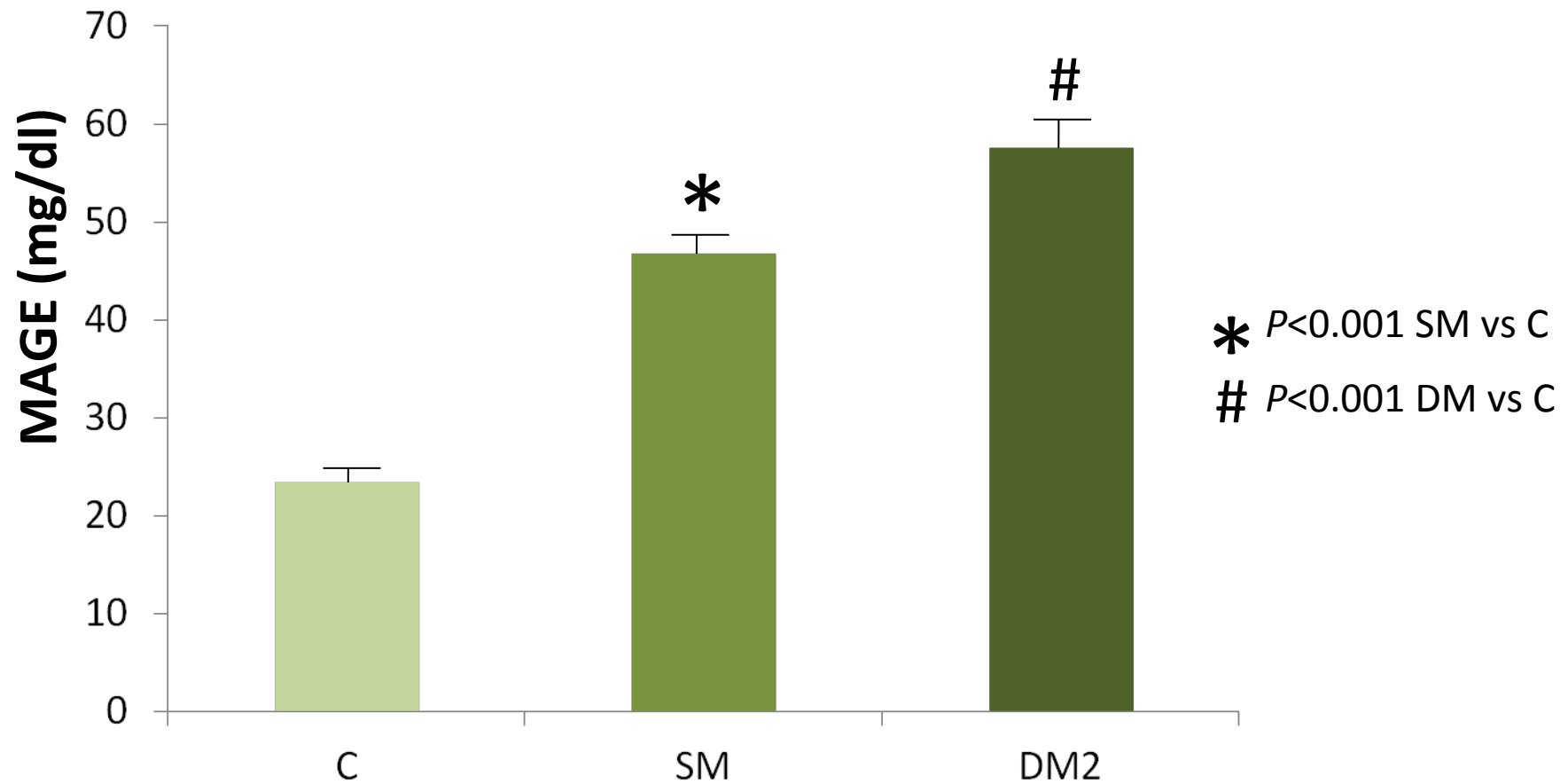
Indici di Variabilità glicemica intra-giornaliera

DS	dispersione dei valori glicemici intorno alla media
Coefficiente di Variazione (CV)	indice che corregge la DS per la media della glicemia
J-index	Indice ricavato dalla DS e glicemia media
MAGE (MEAN AMPLITUDE OF GLYCEMIC EXCURSIONS)	Media delle escursioni glicemiche maggiori di 1 DS rispetto alla media delle 24 ore
CONGA (Continuous Overall Net Glycemic Action)	DS (BG attuale – BG di 1, 2 o 4 ore precedenti)
AUC	percentuale di tempo all'interno, sopra e sotto i target glicemici
Lability index (LI)	Somma delle differenze quadratiche di glicemie consecutive diviso il tempo di intervallo tra le misurazioni
M value	trasformazione logaritmica dei valori glicemici
▪MAG	somma delle differenze tra valori successivi di glicemia, diviso il tempo totale di misurazione in ore

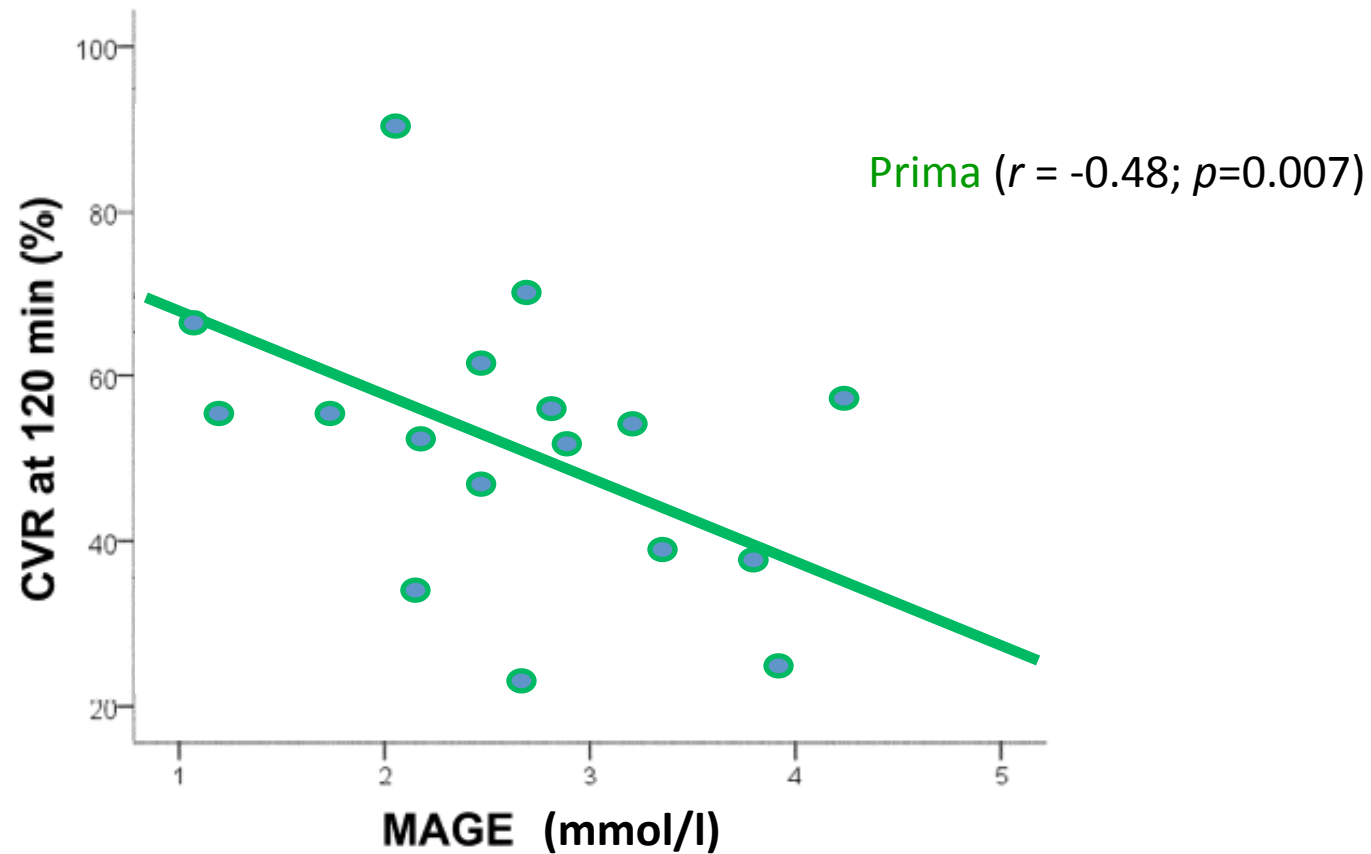
VARIABILITA' GLICEMICA

aumento progressivo:

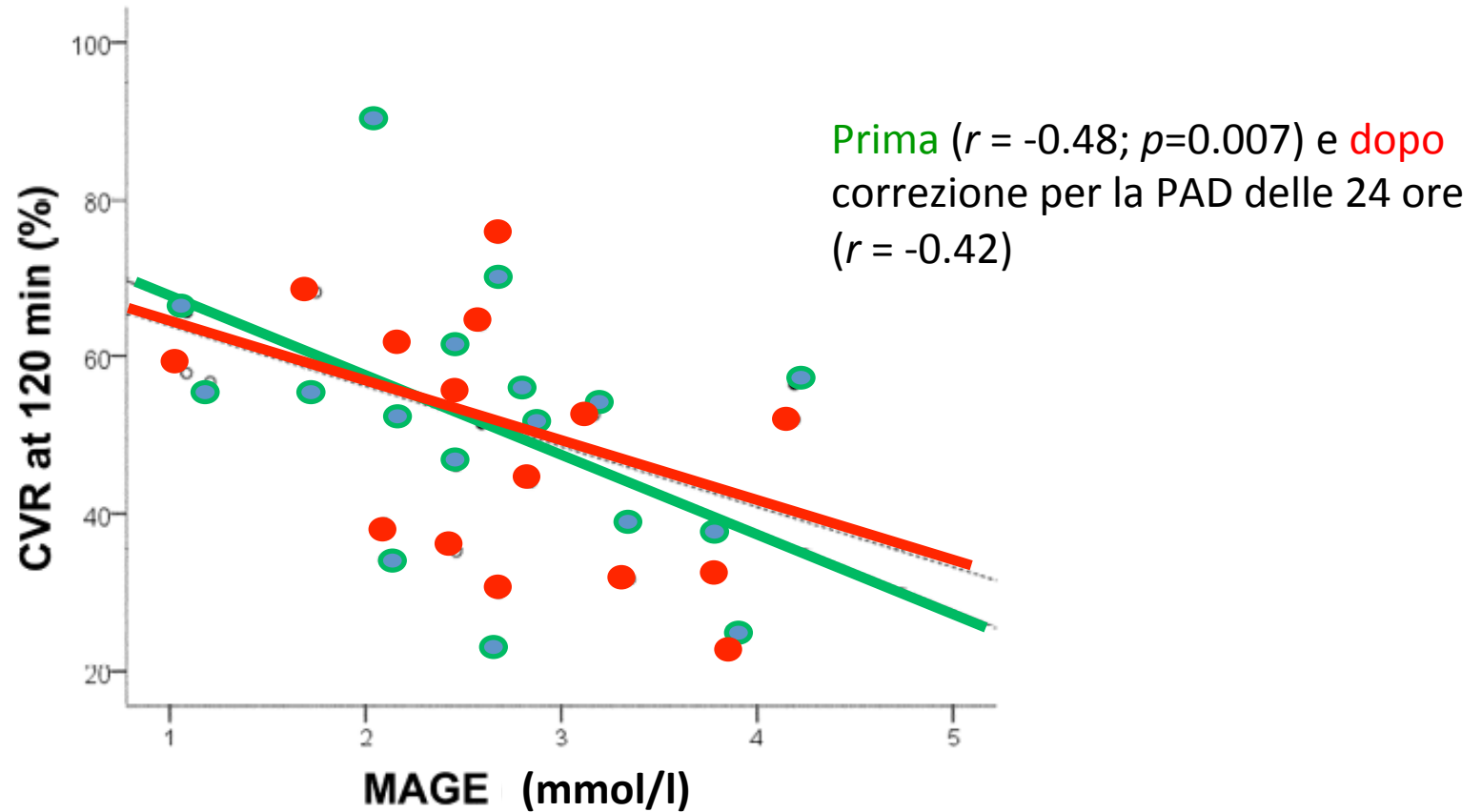
controlli sani, sindrome metabolica, DM 2



Correlazione tra MAGE e CVR 120 min del clamp iperglicemico **prima...**



Correlazione tra MAGE e CVR 120 min del clamp iperglicemico **prima** e **dopo** correzione per PAD nei soggetti con SM



Sintesi

- *In soggetti con SM, esenti da DM, un'aumentata VG impatta negativamente sulla risposta della CVR ad un'iperglicemia acuta*

Grazie

