



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

**Variazione del rischio cardiovascolare nella  
comorbidità cardio-metabolica**

**Variation of the cardiovascular risk in  
cardiometabolic comorbidity**

*Relatore:*

**Prof.ssa Laura Burattini**

*Tesi di Laurea di:*

**Federica Forti**

*Correlatore:*

**Prof.ssa Micaela Morettini**

**Dott.sa Ilaria Marcantoni**

Anno accademico 2018/2019

# Abstract

L'apparato cardiovascolare ha il compito di garantire a tutti gli organi del corpo un apporto continuo di ossigeno e di materiali nutritizi. Tutto parte dal cuore, un organo muscolare cavo che spinge il sangue nelle arterie, le quali lo distribuiscono a tutti gli organi, ramificandosi e risolvendosi nei capillari. Quest'ultimi permettono gli scambi metabolici e danno origine alle vene, conflueno tra loro, attraverso le quali il sangue torna al cuore. La registrazione dell'attività elettrica di quest'ultimo prende il nome di elettrocardiogramma (ECG). Il segnale elettrocardiografico viene espresso come una tensione in funzione del tempo e, in esso, si riconoscono delle onde caratteristiche: l'onda P, il complesso QRS, l'onda T e, talvolta, l'onda U. Di fondamentale importanza per questo studio è l'onda T che corrisponde alla ripolarizzazione dei ventricoli.

La sindrome metabolica identifica una condizione clinica complessa e legata a pericolose complicanze cardiovascolari dovuta alla presenza di diversi fattori di rischio: ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità centrale ed alterazioni del metabolismo glucidico. I soggetti che presentano la sindrome metabolica sono esposti a un maggior rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2. Questa malattia è caratterizzata da un insieme di disordini metabolici che portano a elevati livelli ematici di glucosio. La causa è riconducibile ai difetti che riguardano la secrezione dell'ormone insulina, da parte delle cellule del pancreas, e/o la sua azione. Alcuni studi presenti in letteratura descrivono la frequente presenza simultanea di obesità, diabete, ipertensione e iperlipidemia. Tale circostanza porta all'associazione dell'alto rischio di malattia coronarica con la presenza di complicanze cardiovascolari e sindrome metabolica. In Italia, la causa principale di patologia cardiovascolare è l'aterosclerosi, che consiste in un accumulo anomalo di tessuto fibroso e lipidi nella parete dei vasi sanguigni. Questi depositi, che prendono il nome di ateromi o placche, riducono il lume dei vasi, diminuendo il flusso ematico al miocardio. Negli ultimi anni, è stato sviluppato e applicato in diversi contesti clinici un nuovo approccio per l'identificazione di soggetti ad aumentato rischio di patologie cardiovascolari. Tale metodo si basa sull'analisi di un indicatore elettrocardiografico denominato alternanza dell'onda T (T-wave alternans, TWA). La TWA consiste in una variazione della morfologia dell'onda T tra un battito e l'altro, caratterizzata da uno schema di alternanza ABAB. Esistono in letteratura delle correlazioni tra l'alternanza dell'onda T e il diabete, soprattutto il diabete di tipo 2. La TWA può essere caratterizzata in termini di durata (T-Wave Alternans Duration, TWAD), ampiezza (T-Wave Alternans Amplitude, TWAA) e grandezza (T-Wave

Alternans Magnitude, TWAM). In questo studio si è posta l'attenzione sull'analisi di tali parametri, considerando una popolazione composta da: 153 soggetti affetti da malattia coronarica (Coronary Artery Disease, CAD); 16 soggetti affetti da CAD e diabete mellito di tipo 2; 6 soggetti affetti da CAD e diabete mellito di tipo 1.

Ai fini dell'analisi statistica è stato utilizzato in Matlab un test di ipotesi denominato T-test, da cui si sono ricavati i P-Value caratteristici per ogni categoria di soggetti studiata. Dall'analisi condotta in questo studio e dai risultati che ne sono conseguiti si evince che le più sostanziali ed interessanti differenze a livello statistico si verificano tra i pazienti affetti da CAD e da DMT2 e i pazienti solamente affetti da CAD. Tali differenze sono riscontrabili soprattutto in termini di ampiezza e grandezza nell'alternanza dell'onda T. Nonostante si sia riscontrata una differenza significativa nella TWAA e nella TWAM tra i soggetti CAD DMT2 e i CAD non diabetici, i risultati non possono essere considerati completamente affidabili, viste le grosse differenze di numerosità tra le tre popolazioni considerate (soggetti CAD non diabetici, soggetti CAD DMT1 e soggetti CAD DMT2). Pertanto, seppure essi sembrerebbero in disaccordo con quanto è riscontrabile in letteratura, il presente studio potrebbe rappresentare una conferma che la presenza di una TWA anomala è relativamente alta in tutte le popolazioni CAD, diabetiche e non diabetiche, ma non differiscono significativamente tra soggetti CAD con comorbidità diabetica e soggetti CAD non diabetici e che quindi la presenza del diabete, da solo, non determina un incremento dell'incidenza di una TWA anomala, con conseguente maggior rischio cardiovascolare.

# Indice

Introduzione.....	VI
1 Anatomia e fisiologia dell'apparato cardiovascolare.....	1
1.1 Il cuore.....	2
1.2 Il sistema di conduzione.....	6
1.3 Il ciclo cardiaco.....	8
2 Elettrocardiogramma.....	10
2.1 Origine e definizione.....	10
2.2 Posizione degli elettrodi e derivazioni bipolari.....	11
2.2.1 Derivazioni monopolari di Wilson e aumentate.....	13
2.3 Morfologia del tracciato elettrocardiografico.....	15
3 Diabete e sindrome metabolica.....	17
3.1 Anatomia e fisiologia del pancreas.....	17
3.1.1 Definizione e classificazione del diabete.....	20
3.2 Sindrome metabolica: criteri e definizione.....	21
4 Complicanze metaboliche e rischio cardiovascolare.....	23
4.1 Circonferenza addominale e rischio di patologie cardiovascolari.....	23
4.2 Soggetti diabetici a elevato rischio cardiovascolare.....	27
4.3 Coronaropatia e diabete.....	29
4.3.1 Aterosclerosi coronarica: fisiopatologia, manifestazioni cliniche e fattori di rischio.....	29
4.3.2 Relazioni tra coronaropatia e diabete mellito.....	30
4.3.3 Coronaropatia e onde caratteristiche dell'elettrocardiogramma.....	31
4.4 Alternanza dell'onda T.....	32
4.4.1 Relazione tra l'alternanza dell'onda T e il diabete di tipo 2.....	33
5 Materiali e metodi.....	35
5.1 Popolazione in studio.....	35
5.2 Metodo per la quantificazione dell'alternanza dell'onda T: Adaptive Match-Filter.....	35
5.3 Analisi statistica.....	36
5.4 Risultati.....	37

5.5 Discussione e conclusioni.....	39
Bibliografia.....	VII
Ringraziamenti.....	IX

# Introduzione

La sindrome metabolica è una costellazione di fattori di rischio di origine metabolica (fattori di rischio metabolici) che sembrano promuovere direttamente l'insorgenza di malattie cardiovascolari. I pazienti con la sindrome metabolica sono anche soggetti a un maggior rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2. Il diabete mellito rappresenta un gruppo di disordini metabolici caratterizzati da elevati livelli ematici di glucosio (iperglicemia) dovuti a difetti che riguardano la secrezione di insulina, la sua azione o entrambe. La resistenza all'insulina può condurre alla sindrome metabolica e a tutti i sintomi che essa comporta. Per questo motivo diabete e sindrome metabolica sono strettamente correlati. Si possono distinguere quattro classi cliniche di diabete: tipo 1, tipo 2, secondario e gestazionale. Il diabete di tipo 2, in particolare, è un fattore di rischio stabilito per le malattie cardiovascolari ed è associato ad un aumento del rischio di mortalità per tutte le patologie cardiovascolari (come la coronaropatia) e a un maggior rischio di tachiaritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa. Un importante indicatore elettrocardiografico è denominato alternanza dell'onda T (un'onda caratteristica dell'ECG che corrisponde alla ripolarizzazione e al rilasciamento ventricolare) che consiste in una variazione della morfologia dell'onda T con uno schema di alternanza ABAB. Alcuni studi dimostrano una relazione tra l'alternanza dell'onda T e il diabete.

Lo scopo di questa tesi è valutare se la presenza di comorbidità cardio-metabolica determina la variazione del rischio cardiovascolare, attraverso lo studio di parametri caratteristici dell'alternanza dell'onda T.

# 1 Anatomia e fisiologia dell'apparato cardiovascolare

L'apparato cardiovascolare è formato da un organo centrale, il cuore, e da vasi sanguigni distinti in arterie, vene e capillari (vasi con parete molto esile, interposti tra arterie e vene e che permettono gli scambi tra sangue e fluidi interstiziali). La funzione di tale apparato è quella di garantire a tutti gli organi del corpo un apporto continuo di ossigeno e di materiali nutritivi, eliminando da essi i cataboliti (anidride carbonica, ammoniaca, urea, acido urico). Il cuore è un organo muscolare cavo che spinge il sangue nelle arterie; queste lo distribuiscono a tutti gli organi dove si ramificano risolvendosi nei capillari. Questi permettono gli scambi metabolici e, confluendo fra loro, danno origine alle vene, tramite le quali il sangue ritorna al cuore. Il cuore è suddiviso in due metà (destra e sinistra) che non comunicano tra loro, ciascuna formata da due cavità sovrapposte e comunicanti: l'atrio (superiormente) e il ventricolo (inferiormente). Il sangue venoso, ricco di anidride carbonica, è contenuto nella parte destra del cuore, mentre quello arterioso, ricco di ossigeno, nella parte sinistra. Nell'apparato cardiovascolare si distinguono la grande circolazione e la piccola circolazione (Figura 1.1). La grande circolazione (o circolazione generale/sistemica) inizia dal ventricolo sinistro del cuore con l'aorta, una grande arteria che distribuisce il sangue a tutto l'organismo. I suoi rami si risolvono, all'interno degli organi, nei vasi capillari dove, tramite gli scambi con i fluidi interstiziali, il sangue arterioso cede ossigeno e si carica di anidride carbonica, diventando sangue venoso. A partire dai capillari si formano le vene che confluiscono fino a raggiungere la vena cava superiore, la vena cava inferiore e il seno coronario, andando a sboccare nell'atrio destro del cuore dove termina la grande circolazione. Il sangue venoso passa dall'atrio destro al ventricolo destro per dar via alla piccola circolazione (o circolazione polmonare). Essa ha inizio dal ventricolo destro con l'arteria polmonare che porta il sangue venoso, ricco di anidride carbonica, ai polmoni. All'interno di questi il sangue venoso perde anidride carbonica, attraverso i capillari, acquisendo ossigeno e diventando sangue arterioso che torna al cuore attraverso le quattro vene polmonari. Queste sboccano nell'atrio sinistro dove termina la piccola circolazione. È presente, inoltre, la circolazione coronarica che ha origine dall'aorta da cui si diramano le arterie coronarie destra e sinistra, fino a risolversi in una fitta rete di capillari. Tale circolazione irroria il cuore rilasciando il sangue alle cellule muscolari, in modo da soddisfarne le necessità metaboliche. Il sangue refluo dalla circolazione coronarica è raccolto da una grossa vena chiamata seno coronario. [1]

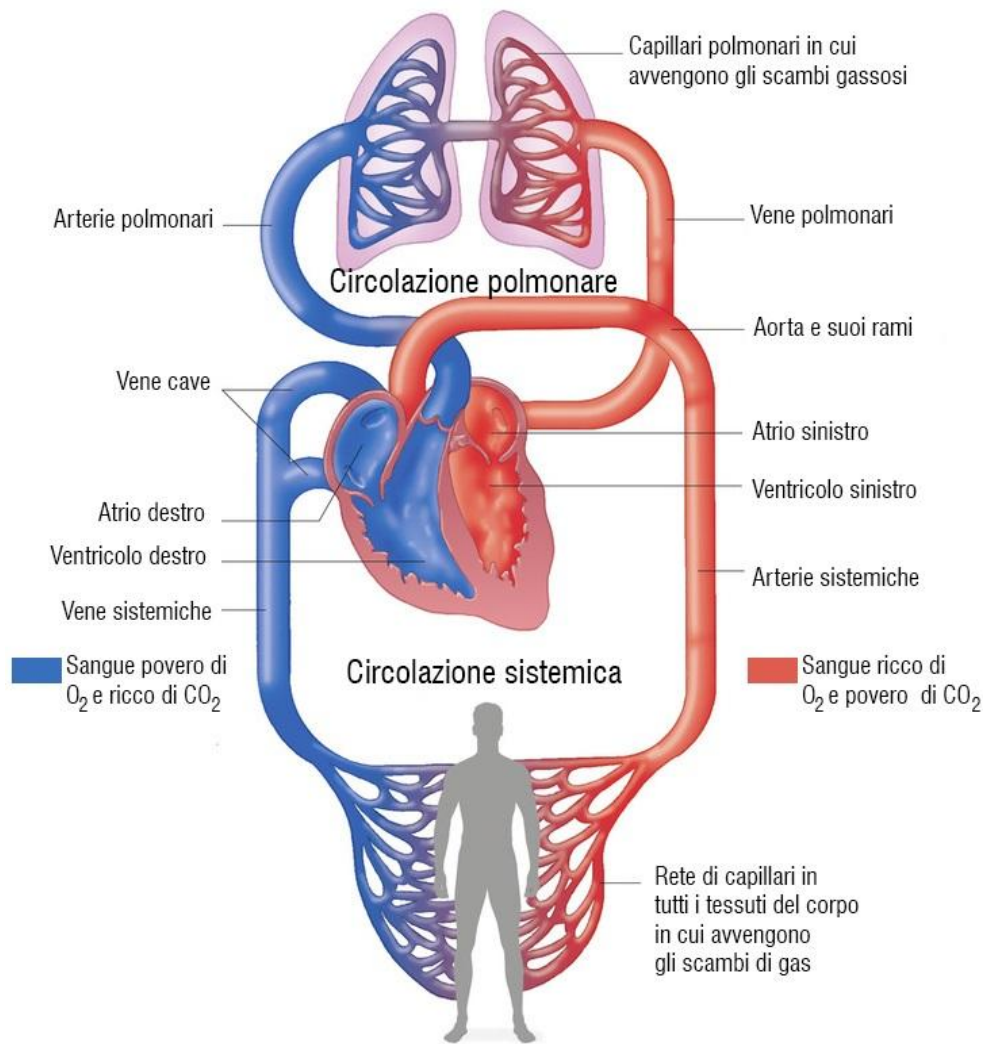


Figura 1.1 – La circolazione polmonare e la circolazione sistemica.

## 1.1 Il cuore

Il cuore (Figura 1.2) è l'organo principale dell'apparato circolatorio sanguifero in quanto permette la circolazione del sangue all'interno dei vasi con le sue contrazioni ritmiche. È un organo con struttura prevalentemente muscolare, cavo. La base del cuore è rivolta in alto, a destra e all'indietro e l'apice in basso, a sinistra e in avanti. È situato nella cavità toracica, a livello del mediastino anteriore, ovvero fra i due polmoni, sopra al diaframma. Non è in posizione perfettamente mediana, ma spostato a sinistra. All'interno del cuore ci sono quattro cavità: due superiori, gli atri destro e sinistro, e due inferiori, i ventricoli destro e sinistro.



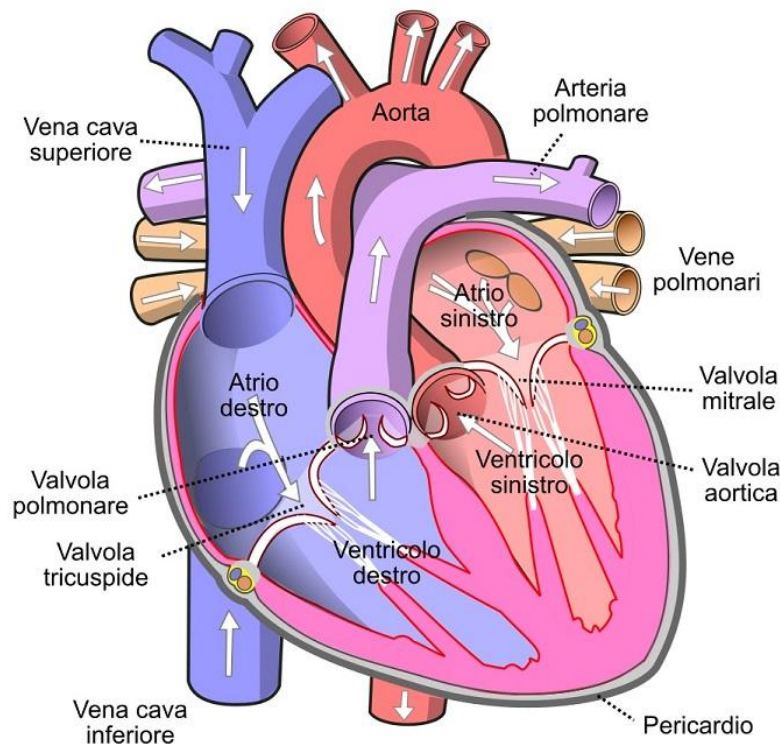


Figura 1.2 – Sezione frontale del cuore.

La parte destra e la parte sinistra del cuore non comunicano dopo la nascita e sono separate da un setto di natura fibrosa e muscolare, il quale, non essendo conduttore di elettricità, isola gli atri impedendo la diretta stimolazione dei ventricoli. Ciascun atrio comunica con il sottostante ventricolo mediante un orifizio munito di una valvola atrioventricolare (Figura 1.3). A destra tale valvola è chiamata tricuspide, mentre a sinistra è indicata come valvola bicuspidale o mitrale. La valvola tricuspide assicura la chiusura dell'orifizio durante la contrazione (sistole) del ventricolo, impedendo il reflusso di sangue nell'atrio. Essa è formata da tre lembi triangolari (cuspidi) ai quali si attaccano le corde tendinee per connetterli ai muscoli papillari che si trovano sul pavimento del ventricolo. Questi ultimi controllano le valvole atrioventricolari, impedendone la sporgenza o il ribaltamento durante la contrazione ventricolare. La valvola bicuspidale permette il passaggio del sangue dall'atrio al ventricolo durante la sistole atriale, ma impedisce il reflusso di sangue dal ventricolo all'atrio durante la sistole ventricolare. È costituita da due lembi trapezoidali con un margine fisso al contorno dell'orifizio atrioventricolare ed uno libero, al quale si attaccano le corde tendinee dei muscoli papillari. Dato il suo aspetto somigliante a una mitra episcopale capovolta, tale valvola è conosciuta anche come valvola mitrale. La cavità dell'atrio destro riceve il sangue refluo dalla grande circolazione per mezzo delle due vene cave e del seno coronario. L'orifizio della vena cava inferiore presenta la valvola di Eustachio, quello del seno coronario la valvola di Tebesio.

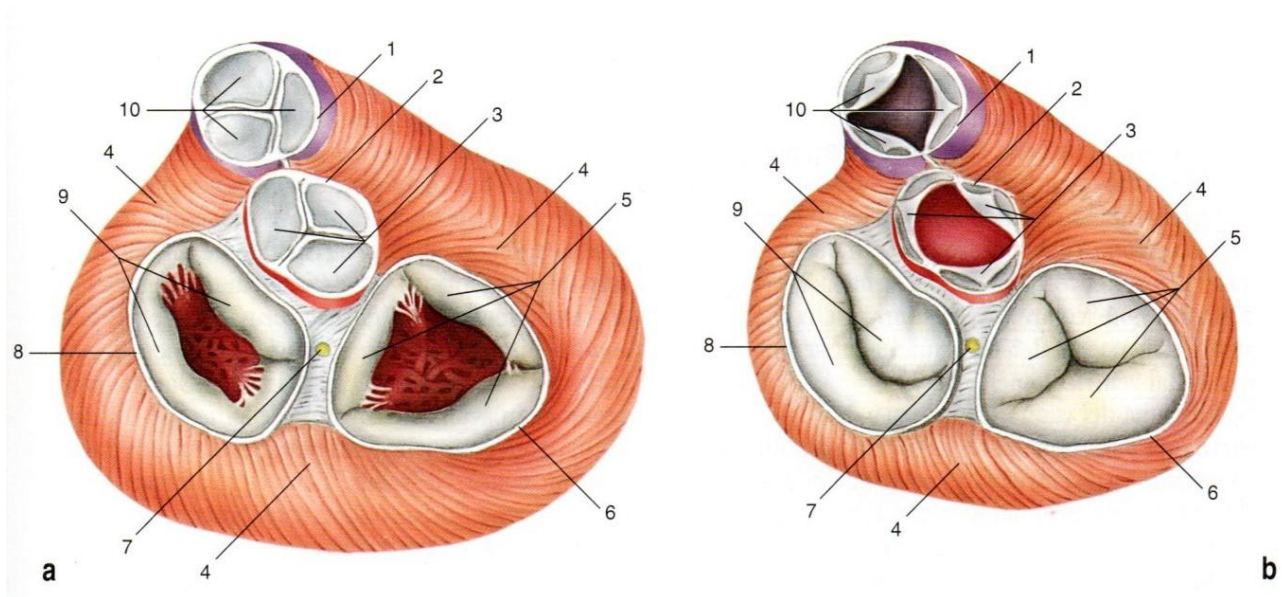


Figura 1.3 – Valvole del cuore (tricuspide e bicuspidie; polmonare e aortica). Rappresentazione della base dei ventricoli e del tratto prossimale della radice delle arterie, visti dall’alto. **a** Ventricoli in diastole, con valvole atrioventricolari aperte e polmonare e aortica chiuse. **b**, Ventricoli in sistole, con valvole atrioventricolari chiuse e polmonare e aortica aperte. **1**, Anello fibroso polmonare; **2**, anello fibroso aortico; **3**, valvole semilunari aortiche; **4**, miocardio ventricolare; **5**, lembi della valvola tricuspide; **6**, anello fibroso dell’ostio venoso destro; **7**, fascio atrioventricolare (di His); **8**, anello fibroso dell’ostio venoso sinistro; **9**, lembi della valvola mitrale; **10**, valvole semilunari polmonari. [1]

La cavità del ventricolo destro presenta, inoltre, l’orifizio dell’arteria polmonare munito di tre valvole semilunari con l’aspetto di una tasca a nido di rondine (Figura 1.4). Tali valvole, durante la diastole ventricolare, si riempiono di sangue, che tende a refluire dall’arteria polmonare, e chiudono l’orifizio arterioso impedendo il reflusso dall’arteria al ventricolo. Durante la sistole ventricolare, invece, sono tenute adese alla parete dell’arteria dal flusso del sangue che viene spinto dal ventricolo nell’arteria stessa. Altre tre valvole semilunari, simili per morfologia e funzionalità a quelle presenti nel ventricolo destro, si trovano nel ventricolo sinistro che presenta l’orifizio aortico. Esso rappresenta l’origine dell’aorta. I limiti presenti tra le cavità che costituiscono il cuore sono evidenziati dai solchi presenti sulla superficie esterna dell’organo. Il confine tra la parte atriale e quella ventricolare è segnato dal solco coronario (o atrioventricolare). I solchi longitudinali anteriore e posteriore indicano il confine tra i due ventricoli, mentre il solco interatriale indica quello presente tra i due atri: alla sua destra si trovano gli sbocchi delle vene cave, alla sua sinistra gli sbocchi delle vene polmonari. Il cuore è avvolto da un ampio sacco sieroso, il pericardio, che lo isola dagli organi vicini. È composto da due parti: il pericardio fibroso, che rappresenta la parte esterna e connettivale e il pericardio sieroso che è la parte interna. Quest’ultimo è formato da un foglietto parietale,

aderito alla superficie interna del pericardio fibroso, e da un foglietto viscerale che forma la tonaca più esterna delle pareti del cuore. Tra i due foglietti è presente la cavità pericardica che contiene il liquido pericardico, il quale riduce l'attrito durante il battito cardiaco. La parete del cuore è formata da tre tonache sovrapposte che, dall'interno all'esterno, sono l'endocardio, il miocardio e l'epicardio. Il loro spessore, soprattutto quello del miocardio, varia nelle quattro cavità in relazione alla forza contrattile che ognuna di esse esercita per la spinta del sangue. Ciò implica che la parete dei ventricoli è più spessa di quella degli atri e che la parete del ventricolo sinistro è tre volte più spessa rispetto a quella del ventricolo destro. L'endocardio è una membrana sottile che riveste le cavità del cuore. L'epicardio è il foglietto viscerale del pericardio sieroso e aderisce esternamente al miocardio. Quest'ultimo è la parte più spessa della parete del cuore e forma due sistemi tra loro indipendenti, uno per gli atri e uno per i ventricoli. Lo scheletro fibroso del cuore separa questi due sistemi e si definisce come un insieme di formazioni connettivali. È costituito dai quattro anelli fibrosi che circondano gli orifizi atrioventricolari e arteriosi. Il miocardio che costituisce le pareti del cuore è chiamato miocardio comune, mentre il miocardio specializzato nel trasporto degli impulsi contrattili nel sistema di conduzione è chiamato miocardio specifico. Quest'ultimo è composto da cellule miocardiche che hanno perso la loro funzionalità contrattile, sostituendola con quella di conducibilità. Il miocardio specifico rappresenta il luogo in cui insorgono gli stimoli di contrazione del cuore ed è la via attraverso la quale tali stimoli si propagano al miocardio comune. [1]

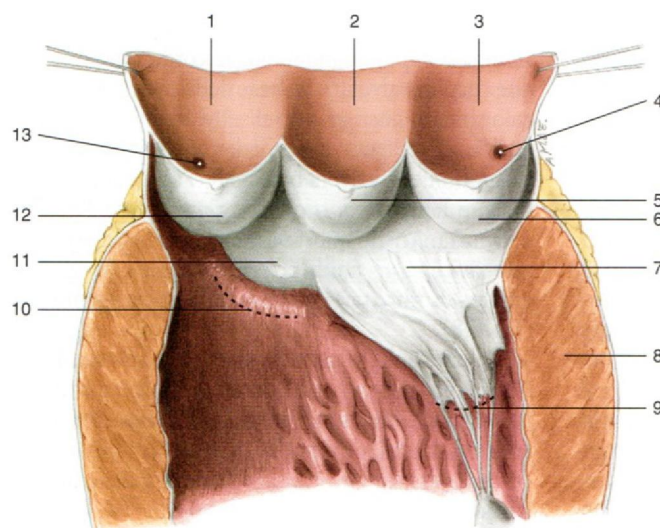


Figura 1.4 – Valvole semilunari aortiche aperte. 1, Seno aortico destro; 2, seno aortico posteriore; 3, seno aortico sinistro; 4, origine arteria coronaria sinistra; 5, valvola semilunare posteriore; 6, valvola semilunare sinistra; 7, lembo anteriore valvola mitrale; 8, miocardio; 9, corde tendinee; 10, vestibolo aortico; 11, parte membranacea setto interventricolare; 12, valvola semilunare destra; 13, origine arteria coronaria destra. [1]

## 1.2 Il sistema di conduzione

Il sistema di conduzione del cuore è un insieme di formazioni, costituite dal miocardio specifico, che collega funzionalmente la muscolatura degli atri a quella dei ventricoli (Figura 1.5). È composto da due settori: il sistema senoatriale e il sistema atrioventricolare. Il primo inizia con il nodo senoatriale (o nodo di Keith e Flack, SA) che è un piccolo ammasso di cellule miocardiche specifiche che si trovano nella parete dell'atrio destro, vicino allo sbocco della vena cava superiore. In esso hanno origine automaticamente gli stimoli necessari alla contrazione cardiaca, per questo è chiamato pacemaker (segnapassi). Questi stimoli si propagano lungo fasci di cellule miocardiche specifiche fino ad arrivare al miocardio comune delle pareti atriali, in modo da permettere la contrazione simultanea dei due atri (sistole atriale). In questa fase il sangue viene spinto nei sottostanti ventricoli. Dal nodo senoatriale partono anche fasci internodali che portano gli stimoli contrattili al sistema atrioventricolare. Questo sistema ha inizio con il nodo atrioventricolare (o nodo di Tawara, AV), formato da cellule miocardiche specifiche e posto nella parete mediale dell'atrio destro, vicino allo sbocco del seno coronario. Dal nodo atrioventricolare si diparte il tronco comune o fascio di His, un fascio di fibrocellule specifiche che si divide in due branche, destra e sinistra. Le due branche decorrono nel setto interventricolare verso l'apice per poi risalire nei muscoli papillari. Alla base di tali muscoli le branche del sistema atrioventricolare si risolvono in una serie di piccoli fasci che si intrecciano tra loro, risalendo verso la base dei ventricoli, e formano le reti di Purkinje nei due ventricoli. Attraverso le reti di Purkinje gli stimoli si propagano al miocardio comune ventricolare che, contraendosi, spinge il sangue negli orifizi arteriosi polmonare ed aortico.

Le fibrocellule miocardiche che formano il sistema di conduzione sono di due tipi: le fibre nodali e le fibre giganti (o fibre di Purkinje). Le prime costituiscono i nodi SA e AV e il tronco comune del sistema atrioventricolare, le altre formano, invece, i rami del sistema atrioventricolare e le reti di Purkinje.

Il nodo SA definisce il ritmo sinusale che, a riposo, ha valori di circa 70-80 bpm. Se il nodo SA è danneggiato e non funziona correttamente, un'altra regione può assumere il controllo del ritmo cardiaco rendendolo anomalo (aritmia). Tale regione è definita focus ectopico.

Il nodo SA, durante la scarica, stimola gli atri a contrarsi quasi simultaneamente. Il segnale viaggia dal miocardio atriale al nodo AV con una velocità di 1 m/s. Dal nodo AV il segnale riduce la propria velocità di trasmissione fino a 0.05 m/s perché le cellule cardiache in questa regione sono più spesse

e, inoltre, la quantità di gap junction (giunzioni attraverso le quali viene trasmesso il segnale) diminuisce. Durante questo ritardo i ventricoli hanno il tempo necessario per riempirsi di sangue prima di contrarsi. La velocità di propagazione del segnale attraverso il fascio di His e le fibre del Purkinje è di 4 m/s dopo di che il miocardio ventricolare si depolarizza portando alla contrazione quasi simultanea dei ventricoli. Prima di raggiungere le altre regioni del miocardio, il segnale arriva ai muscoli papillari che si contraggono e tendono le corde tendinee un istante prima che la sistole ventricolare spinga il sangue contro le valvole atrioventricolari. La sistole ventricolare, pertanto, inizia dall'apice del cuore fino a progredire verso l'alto, spingendo il sangue attraverso le valvole semilunari. [1][2]

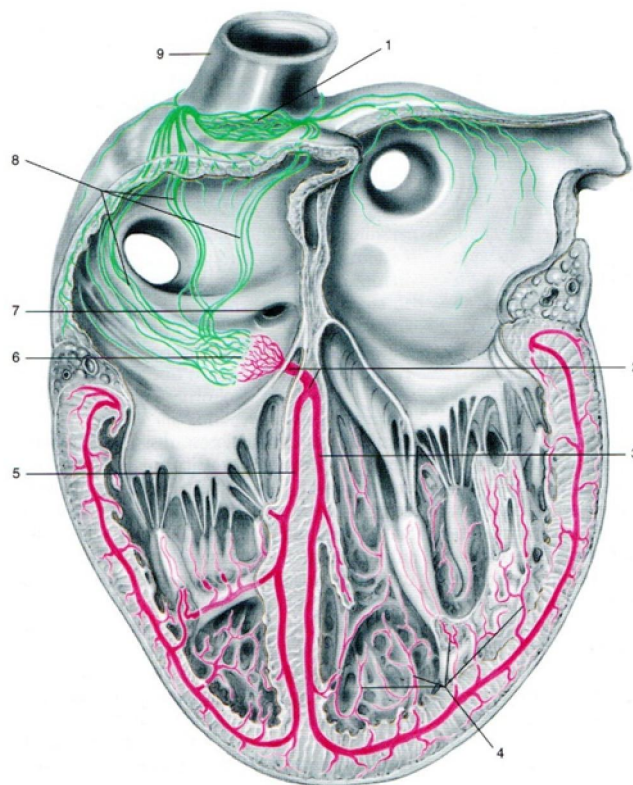


Figura 1.5 – Distribuzione delle diverse formazioni che compongono il sistema di conduzione del cuore. **1**, Nodo senoatriale; **2**, tronco del fascio di His; **3**, branca sinistra del fascio di His; **4**, rete di Purkinje; **5**, branca destra del fascio di His; **6**, nodo atrioventricolare; **7**, sbocco del seno coronario; **8**, tratti internodali; **9**, vena cava superiore. [1]

## 1.3 Il ciclo cardiaco

Il ciclo cardiaco è definito come il periodo di tempo compreso tra una contrazione cardiaca e l'altra; esso rappresenta l'alternanza tra sistole e diastole. Tutti gli eventi che costituiscono il ciclo cardiaco (Figura 1.6) vengono completati in meno di un secondo. Essi sono:

- 1- Riempimento ventricolare. Durante la fase di diastole, i ventricoli si espandono e la loro pressione risulta essere minore di quella atriale. Ciò determina l'apertura delle valvole atrioventricolari in modo che il sangue possa fluire dagli atri ai ventricoli, causando un aumento della pressione ventricolare e una diminuzione di quella atriale. Il riempimento ventricolare si suddivide in tre fasi: il riempimento ventricolare rapido in cui il sangue entra molto velocemente, la diastasi caratterizzata da un riempimento più lento e, infine, la sistole atriale che termina il processo di riempimento. Il nodo SA stimola prima l'atrio destro, che si contrae, e successivamente il segnale arriva all'atrio sinistro. Al termine del riempimento ventricolare, ogni ventricolo contiene un volume telediastolico (EDV) di circa 130 mL di sangue. Il 31% di tale valore, ovvero 40 mL, rappresenta il contributo della sistole atriale.
- 2- Contrazione isovolumetrica. In questa fase gli atri si ripolarizzano, rimanendo in diastole fino al termine del ciclo cardiaco. I ventricoli, al contrario, si depolarizzano e iniziano a contrarsi. La pressione nei ventricoli aumenta decisamente, pertanto il sangue ventricolare esercita una pressione contro le cuspidi delle valvole atrioventricolari, determinando la chiusura delle stesse. I ventricoli, pur contraendosi, non espellono ancora il sangue poiché la pressione nell'aorta (80 mmHg) e nel tronco polmonare (10 mmHg) sono più elevate della pressione ventricolare, opponendosi all'apertura delle valvole semilunari. Il volume ventricolare, infatti, non si modifica ancora e questo rappresenta il motivo per cui questa fase è chiamata isovolumetrica.
- 3- Eiezione ventricolare. Nel momento in cui il valore della pressione ventricolare supera quello della pressione arteriosa, viene forzata l'apertura delle valvole semilunari e inizia l'espulsione del sangue. La pressione raggiunge un picco di circa 120 mmHg nel ventricolo sinistro e di 80 mmHg nel destro. Non viene espulso tutto il sangue contenuto nei ventricoli. In un cuore a riposo, generalmente, ogni ventricolo contiene un EDV di circa 130 mL. La quantità espulsa (il 54% dell'EDV) è circa 70 mL ed è chiamata volume sistolico (VS). Il sangue rimanente definisce il volume telesistolico (ESV) che, in questo caso, è pari a 60 mL.

$$EDV - VS = ESV \quad (1)$$



4- Rilasciamento isovolumetrico. Rappresenta la diastole ventricolare precoce che si verifica quando i ventricoli iniziano a espandersi. Il modo in cui i ventricoli si espandono è stato descritto da diverse ipotesi. La prima è che il sangue fluisce all'interno dei ventricoli, gonfiandoli. La seconda è che la contrazione ventricolare porta alla deformazione dello scheletro fibroso del cuore, che successivamente viene rilasciato e riacquista la sua forma originaria. All'inizio della diastole ventricolare il sangue, per poco tempo, torna indietro dall'aorta e dal tronco polmonare verso le valvole semilunari. Questo riflusso riempie le cuspidi delle valvole velocemente, portando alla loro chiusura. Questa fase è chiamata isovolumetrica perché i ventricoli non ricevono sangue, dato che le valvole semilunari sono chiuse e le valvole atrioventricolari non sono ancora aperte. Al momento dell'apertura delle valvole atrioventricolari, il ciclo ricomincia dalla prima fase (riempimento ventricolare).

È fondamentale che i ventricoli espellano la stessa quantità di sangue, nonostante la pressione del ventricolo destro sia un quinto della pressione del ventricolo sinistro. Ciò è dovuto al fatto che la pressione sanguigna nel tronco polmonare è relativamente bassa, per questo il ventricolo destro non ha bisogno di generare alti volumi pressori per superarla. Se il ventricolo destro pompasse una quantità eccessiva di sangue nei polmoni, il ventricolo sinistro ne gestirebbe male il ritorno e ciò causerebbe un accumulo di sangue nei polmoni con il rischio di ipertensione e edema polmonare. Allo stesso modo se il ventricolo sinistro espellesse più sangue di quanto il destro ne potesse gestire di ritorno, ci sarebbe una quantità eccessiva di sangue nella circolazione sistemica che determinerebbe ipertensione e edema. [2]

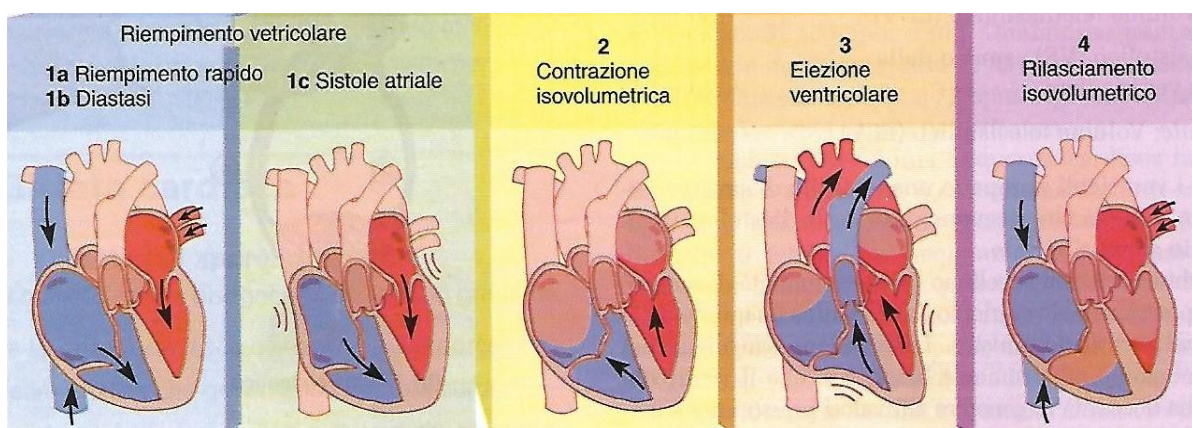


Figura 1.6 – Eventi che costituiscono il ciclo cardiaco. [2]

## 2 Elettrocardiogramma

### 2.1 Origine e definizione

Il segnale elettrico cardiaco che, a partire dal nodo SA si propaga nel resto del cuore, è un flusso di cariche elettriche che viaggiano in un conduttore, il torace. Queste cariche in movimento producono un campo elettrico che affiora sulla superficie toracica, con le sue linee equipotenziali. Per questo motivo, se sul torace vengono posti degli appositi elettrodi su due linee di campo a potenziale diverso, si è in grado di rilevare una differenza di potenziale (ddp). La registrazione in funzione del tempo di questa ddp prende il nome di elettrocardiogramma (ECG). La ddp varia nel tempo come la depolarizzazione e la ripolarizzazione delle fibre cardiache. L'ECG, infatti, è anche definito come l'integrazione dei potenziali d'azione nei vari siti del cuore. In condizioni di riposo la cellula miocardica presenta un potenziale di membrana, negativo all'interno della cellula, chiamato potenziale di riposo. La relazione tra l'azione di pompaggio del cuore e i potenziali elettrici rilevabili sulla superficie toracica si può comprendere se si considera che il muscolo cardiaco si contrae, per effetto della propagazione della depolarizzazione lungo una determinata direzione, producendo una corrente ionica. Tale corrente provoca una caduta di potenziale tra due punti non coincidenti del materiale biologico in cui essa scorre, oltre all'apertura e chiusura di specifici canali ionici transmembrana e voltaggio-dipendenti. In questo frangente si verifica la variazione più importante dello stato di riposo: il potenziale d'azione, che consiste in una transitoria inversione del potenziale di membrana. La posizione degli elettrodi è fondamentale per la rilevazione delle ddp. La forma delle linee equipotenziali, pertanto, è quella ottenibile da un dipolo costituito da due cariche elettriche di segno opposto. Ciò implica che l'attività elettrica del cuore può essere pensata come originata da un dipolo, chiamato dipolo elettrico equivalente del cuore, e rappresentabile tramite un vettore che varia ciclicamente nel tempo di intensità e di direzione. L'effetto globale di un certo numero di cariche elettriche, distribuite in una regione di spazio, su un punto a distanza molto maggiore di quella esistente tra le cariche, è lo stesso che si avrebbe se tali cariche fossero concentrate nel loro centro di carica. È possibile, infatti, rappresentare tutte le cariche positive del cuore con una singola carica positiva, posta in un determinato punto interno al cuore, e tutte le cariche negative con un'unica carica negativa, posizionata in un punto diverso. Il dipolo è caratterizzato da una grandezza scalare, l'intensità (rappresentata dal momento del dipolo  $\mu$ ) e da una direzione, l'asse del dipolo. Per descrivere il dipolo, quindi, si fa riferimento a un vettore  $H$  che



rappresenta la somma istantanea delle attività elettriche del cuore. Lo studio delle proiezioni di H lungo determinate direzioni, riferibili a intensità e verso, può essere svolto a mezzo di misurazioni di ddp effettuabili sulla superficie corporea. [3]

## 2.2 Posizione degli elettrodi e derivazioni bipolari

Per ottenere la registrazione dei potenziali cardiaci è necessario disporre di almeno due elettrodi applicati sulla superficie corporea e posti in punti non equipotenziali. È fondamentale che le posizioni degli elettrodi siano standardizzate, al fine di poter effettuare un confronto tra elettrocardiogrammi eseguiti su individui diversi o in circostanze diverse sullo stesso individuo. Il primo a occuparsi di questo problema fu il fisiologo olandese Willem Einthoven, il quale schematizzò il corpo umano come un conduttore di ampio volume nel cui centro è presente la sorgente di attività elettrica cardiaca. Einthoven posizionò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero contenente, al suo centro, il cuore e indicò il punto A braccio destro, il punto B braccio sinistro ed il punto C la base dello sterno (processo xifoideo). Le braccia si comportano come circuiti aperti nei quali non scorre alcuna corrente apprezzabile indotta dal dipolo, per questo il braccio non è sede di ddp e costituisce una regione equipotenziale. Lo stesso vale per le gambe. Il potenziale assunto dalle regioni del braccio e delle gambe è approssimabile, rispettivamente, a quello del punto B e del punto C dove sono posti gli elettrodi. I tre elettrodi costituiscono i nodi di una maglia, a cui è applicabile il I principio di Kirchhoff. Tale legge afferma che, in una maglia chiusa, la somma delle ddp in ogni istante deve essere uguale a zero. Ciò consente di dedurre il valore di una derivazione a partire dalle altre due ddp. I luoghi A, B e C vengono identificati, nel triangolo di Einthoven (Figura 2.1) come Right Arm (RA), Left Arm (LA) e Left Leg (LL).

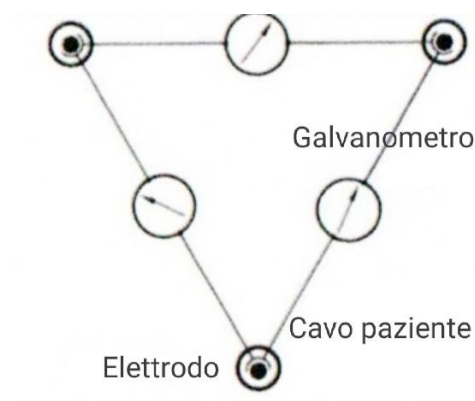


Figura 2.1 – Triangolo di Einthoven: derivazioni standard bipolari. Circuito di collegamento [3]

Le rette che congiungono RA con LA, RA con LL e LA con LL costituiscono tre direzioni rappresentabili, rispettivamente, con tre versori  $a_I$ ,  $a_{II}$ ,  $a_{III}$  che formano un triangolo equilatero. La proiezione del vettore  $H$  sulle direzioni  $a_I$ ,  $a_{II}$ ,  $a_{III}$  individuano quantità scalari  $V_I$ ,  $V_{II}$ ,  $V_{III}$  secondo la relazione:

$$V_i = H \cdot a_i \quad i = I, II, III \quad (2)$$

Tali proiezioni sono pertanto il prodotto scalare tra il vettore cardiaco  $H$  e i versori  $a_i$ . In particolare:

- la ddp misurata tra RA e LA, cioè  $V_{LA} - V_{RA} = V_I$ , assume il nome di I derivazione;
- la ddp misurata tra RA e LL, cioè  $V_{LL} - V_{RA} = V_{II}$ , assume il nome di II derivazione;
- la ddp misurata tra LA e LL, cioè  $V_{LL} - V_{LA} = V_{III}$ , assume il nome di III derivazione.

Questa definizione e il fatto che, dal punto di vista elettrico, il triangolo di Einthoven definisce una maglia chiusa, implicano che  $V_{III} + V_I = V_{II}$ , quindi in ogni istante la seconda derivazione è pari alla somma della prima e della terza, indipendentemente dalla posizione degli elettrodi. Nella registrazione degli ECG diagnostici i siti anatomici di RA, LA, LL corrispondono, rispettivamente, al polso destro, al polso sinistro e alla caviglia sinistra. Le registrazioni vengono effettuate con millivoltmetro registratore, chiamato elettrocardiografo. Al centro del triangolo di Einthoven è presente il vettore  $H$  (Figura 2.2), le cui componenti sulle direzioni individuate dalle tre derivazioni forniscono il valore scalare di  $V_I$ ,  $V_{II}$ ,  $V_{III}$ . L'elettrocardiografo misura tale valore scalare e, pertanto, la registrazione di almeno due delle tre derivazioni sono sufficienti alla ricostruzione del vettore  $H$ . Tali derivazioni sono chiamate bipolari perché, per poterle registrare, occorrono 2 dei 3 elettrodi disponibili. [3]

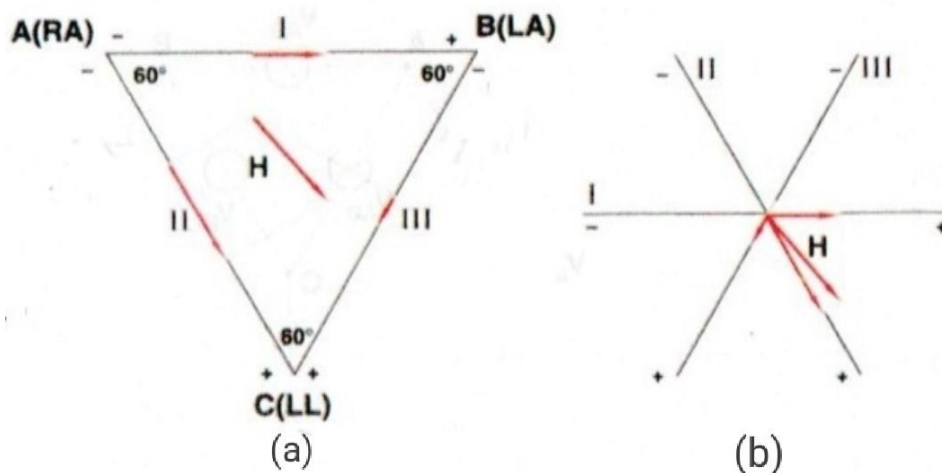


Figura 2.2 – **(a)**: proiezione del vettore cardiaco  $H$ ; **(b)**: sistema di riferimento triassiale dove il triangolo di Einthoven viene rappresentato in modo che, a partire da un punto centrale (punto di applicazione del vettore  $H$ ), siano indicate le direzioni e i relativi versi secondo i quali è decomposto il vettore cardiaco. [3]

## 2.2.1 Derivazioni monopolari di Wilson e aumentate

Le derivazioni unipolari o monopolari costituiscono un altro metodo di acquisizione di un ECG, largamente impiegato. Esso consiste nella rilevazione di un potenziale, da parte dello strumento, in un determinato sito anatomico rispetto ad un riferimento. Le derivazioni principali sono sufficienti a dedurre una prima informazione diagnostica, ma per raggiungere un livello di accuratezza più elevato sarebbe utile conoscere la posizione e l'intensità nel tempo del vettore H. A tale scopo G.A. Wilson, nel 1944, propose di valutare lo spostamento del vettore cardiaco nel corso del ciclo su di un piano orizzontale, utilizzando come riferimento un centro elettrico chiamato Terminale Centrale di Wilson (W). Tale centro elettrico (Figura 2.3) è formato connettendo ogni elettrodo costituente le tre derivazioni principali a un nodo comune, tramite una resistenza di identico valore R. Con il terminale di Wilson a disposizione e l'aggiunta di un elettrodo esplorante E si sono valutate le ddp rispetto a W in determinati siti:

- P<sub>1</sub>: quarto spazio intercostale a destra del margine sternale;
- P<sub>2</sub>: quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale;
- P<sub>3</sub>: punto medio tra P<sub>2</sub> e P<sub>4</sub>;
- P<sub>4</sub>: quinto spazio intercostale;
- P<sub>5</sub>: linea ascellare anteriore, allineato con P<sub>4</sub>;
- P<sub>6</sub>: allineato esternamente con P<sub>4</sub> e P<sub>5</sub>.

Tali ddp sono chiamate derivazioni precordiali e vengono indicate con V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>.

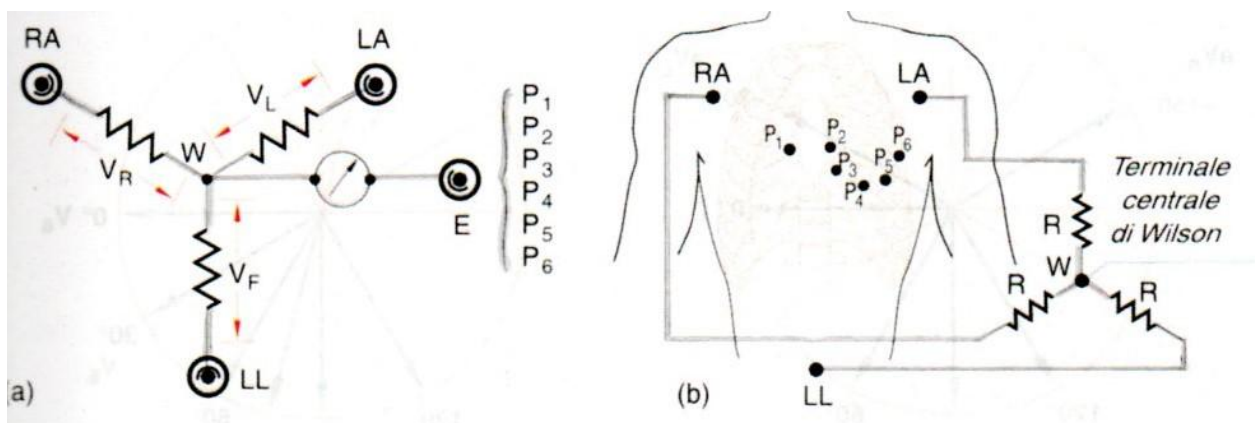


Figura 2.3 – Configurazione circuitale (a) e disposizione degli elettrodi (b) nel rilevamento delle derivazioni precordiali. [3]

Le derivazioni precordiali riflettono l'attività del cuore nel suo insieme e consentono di ottenere un quadro più dettagliato della posizione di H e delle sue anomalie se registrate insieme alle altre derivazioni, comprese quelle cosiddette "aumentate". Queste ultime sono tre e utilizzano gli stessi punti di prelievo del segnale delle derivazioni standard (RA, LA, LL). Le derivazioni aumentate sono unipolari, poiché vengono determinate rispetto al potenziale di riferimento  $V_{W'}$ , ottenuto tramite due dei tre elettrodi disponibili, ed il terzo elettrodo che può essere quello riferito al braccio destro (Figura 2.4 a), al braccio sinistro (Figura 2.4 b) o alla gamba sinistra (Figura 2.4 c). Le tre derivazioni aumentate si ottengono sostituendo il resistore che, nel circuito di Wilson, è connesso, rispettivamente, al braccio destro, al braccio sinistro e al piede sinistro, con lo strumento di misurazione della ddp. Tali derivazioni sono chiamate aumentate ( $aV_R$ ,  $aV_L$  e  $aV_F$ ) in quanto la ddp rilevabile tra il polo di riferimento  $W'$  ed il corrispondente arto è incrementata di circa il 50%, ciò è dovuto all'eliminazione del resistore R. Le derivazioni  $aV_R$ ,  $aV_L$  e  $aV_F$  sono molto utili perché consentono di effettuare una proiezione del vettore cardiaco sui lati di un triangolo equilatero ruotato di  $30^\circ$  in senso antiorario rispetto a quello di Einthoven, presentando un punto di vista diverso senza che vengano spostati gli elettrodi. Si possono porre in relazione le derivazioni principali e aumentate come segue:

$$aV_R = -\frac{1}{2} \cdot (I + II) \quad (3)$$

$$aV_L = \frac{1}{2} \cdot (I - III) \quad (4)$$

$$aV_F = \frac{1}{2} \cdot (II + III) \quad (5)$$

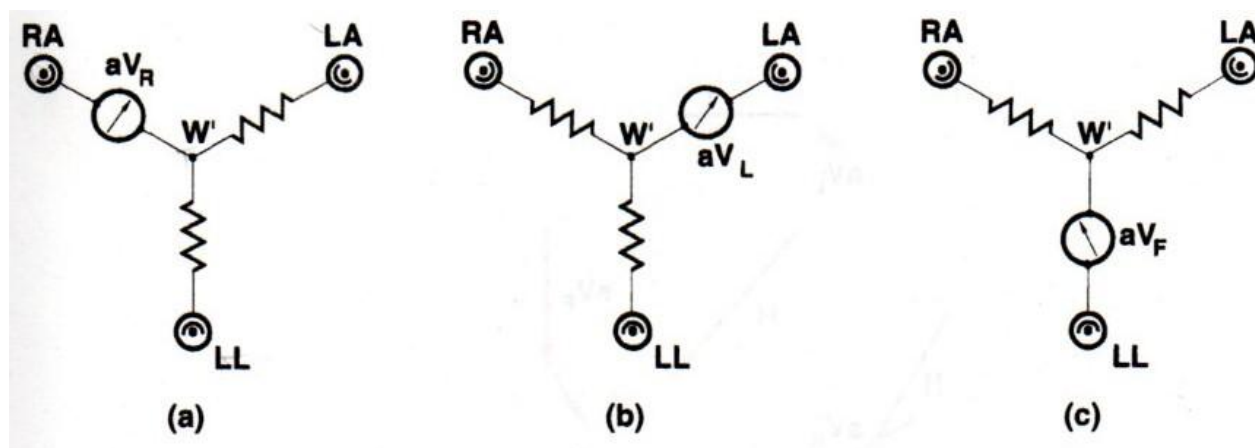


Figura 2.4 – Circuiti relativi alla registrazione del potenziale cardiaco mediante le derivazioni aumentate. [3]

## 2.3 Morfologia del tracciato elettrocardiografico

L'ECG è costituito da onde caratteristiche che si ripetono in maniera pseudoperiodica. Ogni derivazione è caratterizzata da una propria morfologia. La morfologia tipica che viene presa come riferimento standard per descrivere le onde caratteristiche è quella della seconda derivazione (Figura 2.5). A ogni onda viene associata una lettera identificativa, sulla base della convenzione introdotta da Einthoven. Il segnale elettrocardiografico viene espresso come una tensione in funzione del tempo. La prima deflessione, chiamata onda P, corrisponde alla depolarizzazione degli atri. Le onde successive, che costituiscono il complesso QRS, si riferiscono alla contrazione ventricolare. In particolare, l'onda Q è un'onda iniziale negativa, l'onda R è una deflessione positiva che segue l'onda Q e l'onda S è una deflessione negativa che segue, appunto, l'onda R. L'onda T rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli e, qualche volta, è seguita dall'onda U, della quale ancora non se ne conosce bene il significato. La ripolarizzazione del miocardio atriale può avvenire durante l'intervallo PR o il complesso QRS, per questo la sua identificazione risulta difficile. L'elettrocardiografo consente di ottenere, separatamente, le 12 derivazioni del vettore H, esse sono: le 3 derivazioni fondamentali, le 3 derivazioni aumentate e le 6 derivazioni precordiali.

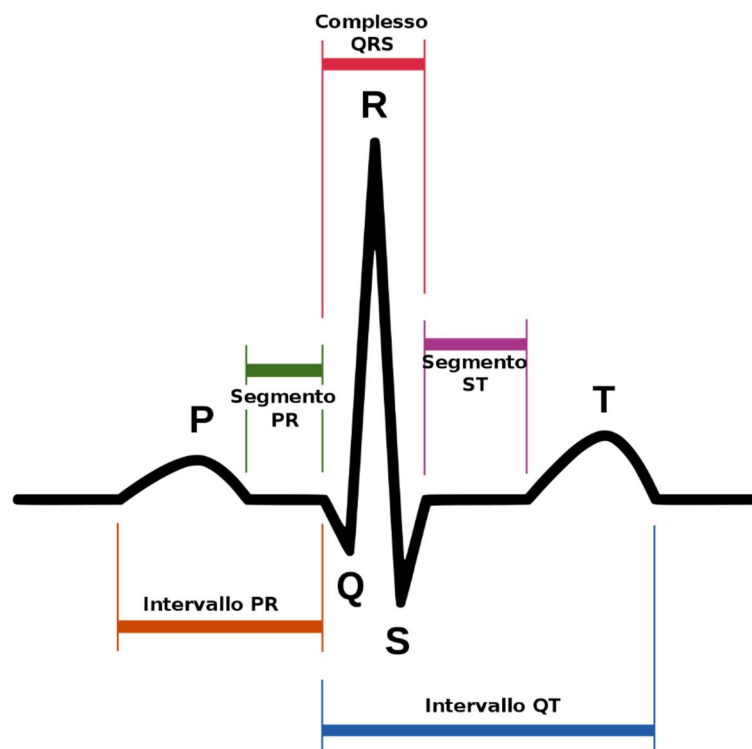


Figura 2.5 – Morfologia elettrocardiogramma tipica della seconda derivazione

Ogni onda caratteristica è associabile a una determinata fase del ciclo cardiaco e rappresenta la propagazione dell'impulso attraverso il sistema di conduzione (Figura 2.6). L'onda P indica il passaggio dell'impulso dal nodo senoatriale agli atri. L'intervallo PR rappresenta il tempo necessario al passaggio dell'impulso dal nodo senoatriale al sistema atrioventricolare costituito dal nodo atrioventricolare e dal fascio di His e le sue branche. La propagazione dell'impulso attraverso i ventricoli è rappresentata dall'onda QRS. L'intervallo ST indica il tempo che intercorre tra la fine della propagazione dell'impulso e il rilasciamento ventricolare, che è descritto dall'onda T. [1][3]

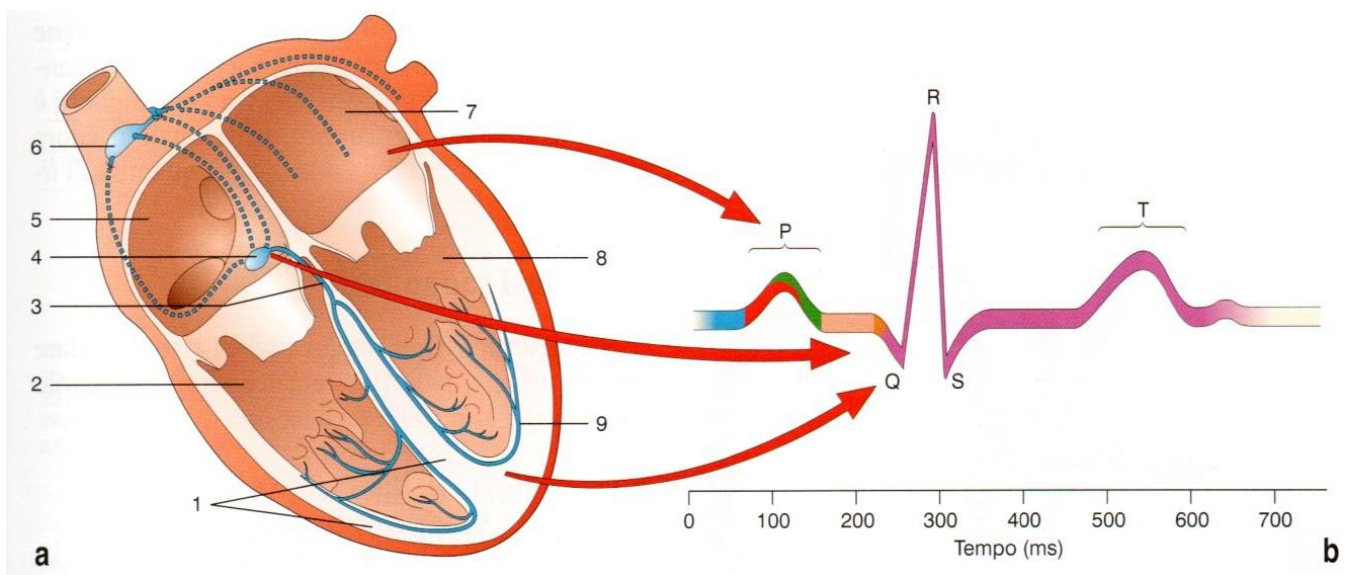


Figura 2.6 – Sistema di conduzione del cuore e localizzazione dei nodi e dei fasci che lo compongono (a); elettrocardiogramma normale (b). 1, Fascio atrioventricolare (branca destra); 2, ventricolo destro; 3, fascio di His; 4, nodo atrioventricolare; 5, atrio destro; 6, nodo senoatriale; 7, atrio sinistro; 8, ventricolo sinistro; 9, fascio atrioventricolare (branca sinistra). [1]

# 3 Diabete e sindrome metabolica

## 3.1 Anatomia e fisiologia del pancreas

Il pancreas (Figura 3.1) è una ghiandola extramurale situata in posizione retroperitoneale, all'altezza della prima e seconda vertebra lombare. Esso presenta una testa voluminosa che si inserisce nella concavità della C duodenale; dopo un piccolo restringimento (istmo), assume una forma rettangolare (corpo) e termina assottigliandosi con la coda. Nel pancreas coesistono una formazione ghiandolare esocrina e una parte endocrina. Quest'ultima svolge un ruolo chiave nella produzione di insulina e glucagone, ormoni strettamente correlati al diabete. Il pancreas endocrino è costituito da circa un milione di piccole masse sferoidali di tessuto endocrino: gli isolotti pancreatici o di Langerhans, costituiti da tre tipi di cellule. Queste cellule producono svariati ormoni di cui tre hanno grande importanza. Le cellule A o  $\alpha$  secernono l'ormone glucagone, un peptide ad azione iperglicemizzante che aumenta il tasso ematico di glucosio (glicemia). Il glucagone ha delle azioni collaterali: riduce la motilità gastrointestinale, stimola l'attività cardiaca e favorisce la liberazione di acidi grassi dal tessuto adiposo. Le cellule B o  $\beta$  producono l'ormone insulina ad azione ipoglicemizzante, in quanto favorisce l'accumulo di glucosio nel fegato e anabolizzante, stimolando la formazione di grassi neutri (trigliceridi) e l'incorporazione di amminoacidi nelle catene proteiche. Questi due ormoni sono antagonisti e la loro secrezione è regolata dalla glicemia. L'insulina viene prodotta durante e immediatamente dopo un pasto, quando il glucosio e i livelli di amminoacidi aumentano. In questa fase l'insulina stimola le cellule ad assorbire questi nutrienti, ad immagazzinarli o a metabolizzarli, abbassando così il livello di glucosio nel sangue. Le cellule D o  $\delta$  producono l'ormone somatostatina che inibisce la sintesi dell'ormone della crescita (GH ipofisario).

Attraverso il meccanismo di secrezione endocrina, gli ormoni vengono immessi nel sangue e inviati alle cellule dotate di recettori adatti (cellule ed organi bersaglio). Tali ormoni raggiungono, attraverso il sangue i vari distretti corporei e le loro cellule, agendo con diversi meccanismi. La loro funzione consiste nel modificare l'attività delle cellule, influenzando sulla loro crescita e sul loro tasso di proliferazione e modificandone il metabolismo. La regolazione della produzione degli ormoni è attuata tramite il meccanismo di feed-back, positivo o negativo. Nel caso di feed-back positivo un ormone A stimola la produzione di un ormone B, che a sua volta svolge un effetto retrogrado positivo, stimolando la produzione di A.



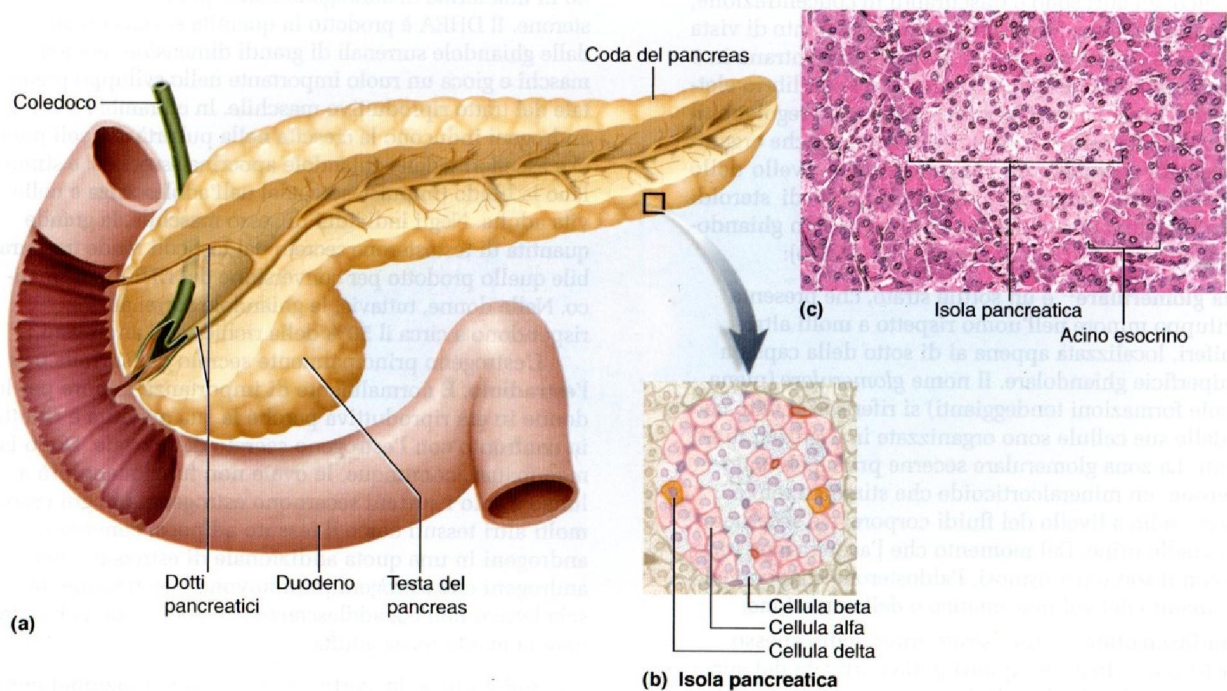


Figura 3.1 – Anatomia macroscopica del pancreas **(a)**; cellule di un'isola pancreatica, rappresentata con colorazione istologica **(b)**; immagine al microscopio ottico di un'isola pancreatica circondata da acini esocriini che producono enzimi digestivi **(c)**. [2]

Il caso più comune nell'apparato endocrino è il feed-back negativo in cui la produzione dell'ormone B, indotta da A, inibisce la produzione dell'ormone A. Il livello ematico di glucosio (glicemia) è regolato da due ormoni delle isole pancreatiche che lo elevano (glucagone) o lo abbassano (insulina). L'insulina agisce sui recettori specifici che si trovano sulle membrane delle cellule adipose e muscolari, permettendo il passaggio di glucosio al loro interno. L'insulina, inoltre, favorisce la sintesi di glicogeno nelle cellule epatiche, stimola la produzione di acidi grassi a partire dal glucosio e favorisce la formazione di proteine. Il glucagone, avendo un effetto antagonista a quello dell'insulina, va a stimolare la degradazione del glicogeno epatico e la liberazione di glucosio nella circolazione sanguigna (Figura 3.2).



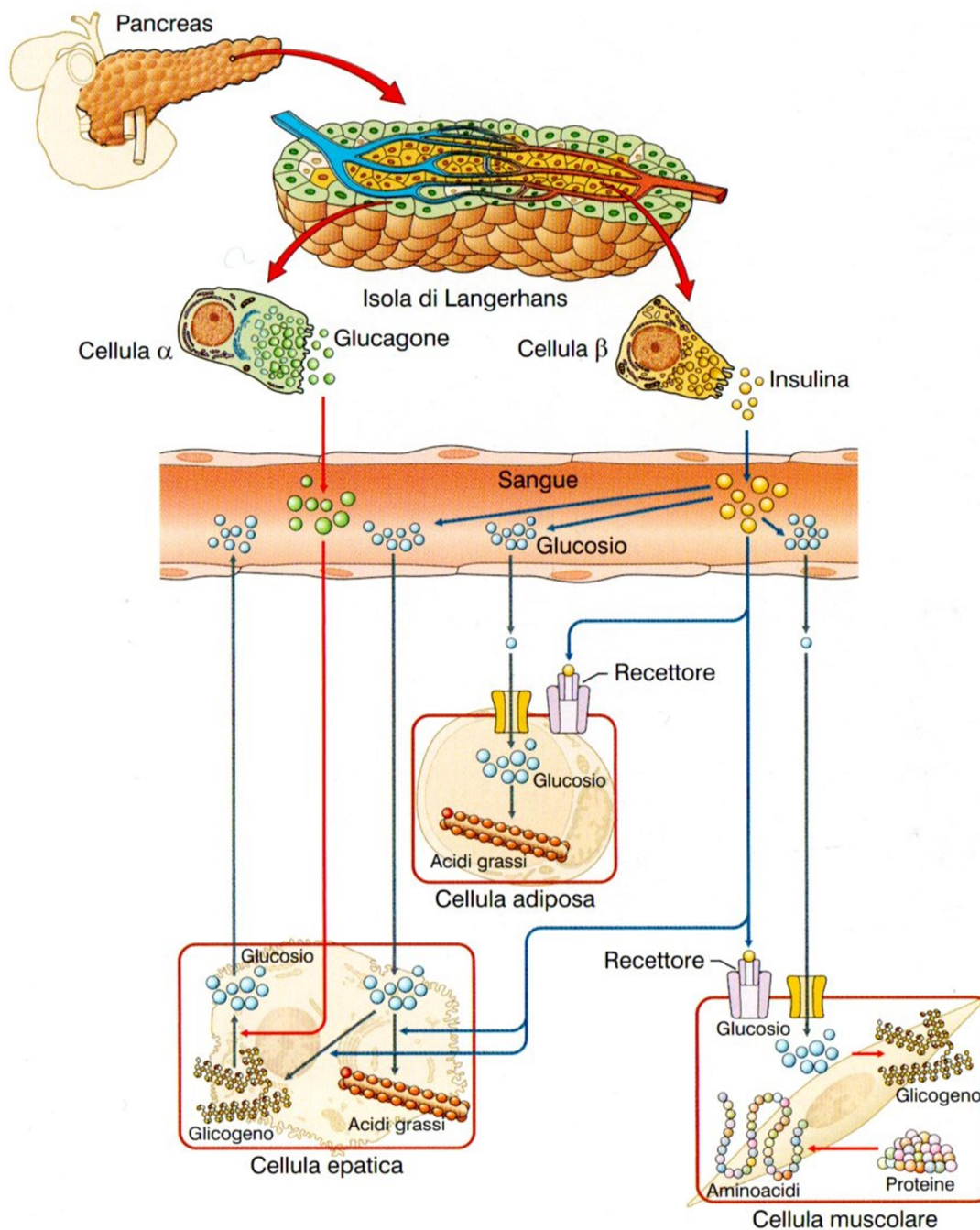


Figura 3.2 – Schema del meccanismo d’azione dei principali ormoni pancreatici. [1]

Durante il digiuno (negli intervalli tra i pasti e di notte) il pancreas rilascia continuamente una piccola quantità di insulina (insulina basale). L’effetto netto del bilancio tra l’azione dell’insulina e quella del glucagone è il mantenimento di un livello ematico costante di glucosio, attraverso la stimolazione del rilascio del glucosio stesso da parte del fegato. [1][2][4]

### 3.1.1 Definizione e classificazione del diabete

Il termine diabete definisce un gruppo di patologie metaboliche caratterizzate dalla presenza di iperglicemia, causata da deficit della secrezione di insulina o da ridotta attività dell'ormone o da entrambi. Si possono distinguere quattro classi cliniche di diabete: tipo 1(DMT1), tipo 2(DMT2), secondario e gestazionale.

- Il DMT1 (diabete giovanile o insulino-dipendente) è causato dalla distruzione delle cellule  $\beta$  su base autoimmune, con conseguente deficit assoluto di insulina.
- Il DTM2 (diabete dell'adulto o non insulino-dipendente) è correlato ad un deficit progressivo di secrezione insulinica che si instaura su una condizione di insulino-resistenza dei tessuti periferici.
- Il diabete secondario è correlato soprattutto a difetti genetici della funzione delle cellule  $\beta$  o dell'azione di insulina.
- Il diabete gestazionale (GDM) viene diagnosticato durante la gravidanza in donne senza preesistente diabete manifesto. È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete di tipo 2.

Il diabete è definito come una tipica "malattia della civilizzazione" e comporta diverse interazioni tra fattori genetici, nutrizionali e socioculturali. Esso rappresenta una delle patologie più diffuse nei Paesi Occidentali, in particolare il diabete di tipo 2 ha visto crescere esponenzialmente la propria prevalenza negli ultimi decenni fino ad assumere, ormai, dimensioni pandemiche, rappresentando il 90-95% dei casi di diabete. Il DTM2 si manifesta prevalentemente fra le persone obese di età maggiore ai 30 anni, sebbene la sua incidenza stia rapidamente aumentando tra i più giovani, a causa di una maggiore diffusione dell'obesità. Esso è caratterizzato da due problemi principali: resistenza all'insulina e ridotta secrezione dell'ormone stesso. L'insulino-resistenza definisce la condizione di ridotta risposta dei tessuti all'azione dell'ormone ed è associata a un'alterazione delle reazioni che regolano il metabolismo del glucosio, le quali si instaurano quando l'insulina si lega a specifici recettori presenti sulla membrana cellulare. Questa alterazione fa sì che l'ormone divenga relativamente meno efficace nello stimolare la captazione di glucosio da parte dei tessuti. I meccanismi alla base dell'insulino-resistenza sono associati a fattori genetici. Al fine di compensare la resistenza all'insulina e di impedire l'accumulo di glucosio nel sangue, mantenendolo a livelli regolari, la secrezione dell'ormone aumenta. Se le cellule  $\beta$ , tuttavia, non sono in grado di soddisfare l'aumento di fabbisogno insulinico la glicemia aumenta e si sviluppa il diabete di tipo 2. Il diabete

mellito, essendo una malattia cronica complessa, richiede continui e molteplici interventi sui livelli glicemici e sui fattori di rischio cardiovascolare, finalizzati alla prevenzione delle complicanze acute e croniche. [4][5]

## 3.2 Sindrome metabolica: criteri e definizione

La sindrome metabolica, o sindrome X, identifica una condizione clinica complessa legata a pericolose complicanze cardiovascolari per la presenza di diversi fattori di rischio quali ipertensione arteriosa, obesità centrale, dislipidemia e alterazioni del metabolismo glucidico. La prevalenza di questi fattori di rischio o alterazioni varia a seconda dell'età, del sesso e dell'etnia, ma i dati mondiali dimostrano che sta aumentando insieme all'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI), soprattutto tra i giovani. Nel corso degli anni si sono susseguite diverse definizioni per la caratterizzazione della sindrome metabolica. Esse si differenziano per il numero e il tipo di variabili considerate e per i valori di normalità utilizzati. Il concetto di "sindrome X" venne introdotto nel 1988 da Reaven per indicare l'insieme dei disturbi che riguardano il metabolismo glucidico ed insulinico, la dislipidemia e l'ipertensione. È ben noto che gli elementi che caratterizzano la sindrome metabolica (obesità, diabete di tipo 2, insulino-resistenza, ipertensione e alterazioni lipidiche) aumentino con l'età, anche per effetto di modificazioni della composizione corporea. La prevalenza della sindrome metabolica aumenta progressivamente dalla classe di età 20-29 anni fino a quella 60-69 anni. Nelle fasce di 60-69 anni e superiore a 70 anni, la prevalenza della sindrome metabolica resta piuttosto stabile attorno al 42-43% della popolazione. Finora le difficoltà incontrate nel trovare una definizione condivisa sono legate a diversi fenotipi clinici di presentazione della sindrome e a quadri clinici che possono variare nel tempo. Si può affermare, tuttavia, che i singoli componenti della sindrome si associano all'aumento del rischio di cardiopatia ischemica e che la circonferenza addominale è il miglior indice che predice la sindrome metabolica. Nel 2001 l'"United States National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATPIII) report" propose alcuni criteri simili a quelli proposti dall'OMS. Essi differiscono poiché la componente chiave non è l'insulino-resistenza, ma l'obesità viscerale. Tale definizione di sindrome metabolica richiede la presenza di almeno tre dei seguenti cinque fattori (Figura 3.3):

- aumentata circonferenza addominale (>102 cm per l'uomo e >88 cm per la donna)
- ipertrigliceridemia (>105 mg/dL)

- basso colesterolo HDL (High Density Lipoprotein) con valori <40 mg/dL per l'uomo e <50 mg/dL per la donna
- ipertensione (>130/85 mmHg o trattamento attivo per ipertensione)
- glicemia a digiuno (>100 mg/dL). [5][6][7]

Criteria	WHO	ATP-III	IDF
<b>Insulino-resistenza</b>	IGT, IFG, diabete tipo 2 (T2DM) o ridotta sensibilità all'insulina <b>+ 2 dei seguenti fattori di rischio</b>	Assente, ma <b>3 dei seguenti fattori di rischio</b>	Assente
<b>Obesità</b>	<b>Rapporto circonferenza vita/fianchi</b> >0.90 (uomini) >0.85 (donne) e/o BMI >30 kg/m <sup>2</sup>	<b>Circonferenza addominale</b> ≥102 cm (uomini) ≥88 cm (donne)	<b>Circonferenza addominale</b> Per gli europei ≥94 mm (uomini) ≥80 mm (donne) <b>+ 2 dei seguenti fattori di rischio</b>
<b>Ipertensione arteriosa</b>	PA ≥140/90 mmHg	PA ≥130/85 mmHg	PAS ≥130 o PAD ≥85 mmHg o trattamento antipertensivo
<b>Iperlipidemia</b>	<b>Trigliceridemia</b> ≥150 mg/dl e/o <b>HDL - Colesterolemia</b> <35 mg/dl (uomini) <39 mg/dl (donne)	<b>Trigliceridemia</b> ≥150 mg/dl e/o <b>HDL - Colesterolemia</b> <40 mg/dl (uomini) <50 mg/dl (donne)	<b>Trigliceridemia</b> ≥150 mg/dl e/o <b>HDL - Colesterolemia</b> <40 mg/dl (uomini) <50 mg/dl (donne) o trattamento antidislipidemico
<b>Iperglicemia</b>	IGT, IFG o diabete tipo 2	Glicemia a digiuno ≥110 mg/dl o diabete tipo 2	≥100 mg/dl o diabete tipo 2
<b>Altro</b>	Microalbuminuria		

Figura 3.3 – Criteri e definizioni di sindrome metabolica. IGT = ridotta tolleranza al glucosio; IFG = alterata glicemia a digiuno. [5]

## 4 Complicanze metaboliche e rischio cardiovascolare

Angelo Avogaro nel 1967 descrisse la frequente presenza simultanea di obesità, diabete, iperlipidemia e ipertensione e riportò, nel suo studio, l'associazione tra l'alto rischio di malattia coronarica e la presenza di sindrome metabolica e complicanze cardiovascolari. Reaven affermò che l'iperinsulinemia (eccesso di insulina nel sangue), determinata dall'insulino-resistenza, caratterizza questo insieme di disturbi e rappresenta, già di per sé, un importante fattore di rischio cardiovascolare. Si possono individuare, infatti, due punti fondamentali della relazione tra insulino-resistenza, che si verifica quando le cellule dell'organismo presentano una riduzione della propria sensibilità all'azione dell'insulina, e placca aterosclerotica, definita come una degenerazione delle pareti arteriose dovuta al deposito di placche formate da grasso e tessuto cicatriziale. Il primo punto fa riferimento a una condizione di insulino-resistenza primitiva, considerando che anche in individui sani e magri (denominati magri metabolicamente grassi) può esserci iperinsulinemia associata ad altri tratti della sindrome metabolica. In questi soggetti si manifesta un aumento dello stress ossidativo sulla parete vascolare, dovuta all'iperinsulinemia stessa, con conseguente disfunzione endoteliale. Il secondo punto pone l'enfasi sull'interazione tra occidentalizzazione e corredo genetico privilegiante il risparmio, selezionato dalle carestie del nostro paese ancestrale e/o dall'iponutrizione uterina. Questi individui, esposti all'occidentalizzazione, sviluppano obesità e diventano suscettibili agli effetti negativi dei lipidi. [7]

### 4.1 Circonferenza addominale e rischio di patologie cardiovascolari

Nella tabella sottostante (Figura 4.1) viene indicata la classificazione del peso corporeo sulla base dell'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI), stabilita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO). Il BMI rappresenta il valore numerico che si ottiene facendo il rapporto tra il peso del paziente (in chilogrammi) e il quadrato della sua altezza (in metri). Esso rappresenta una misura piuttosto valida del grasso corporeo.

Classificazione	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Sottopeso	< 18.5
Normopeso	18.5 - 24.9
Sovrappeso	≥ 25.0
pre-obeso	25.0 - 29.9
obeso classe I	30.0 - 34.9
obeso classe II	35.0 - 39.9
obeso classe III	≥ 40.0

Figura 4.1 – Categorie di BMI secondo la WHO.

Un'elevata presenza di tessuto adiposo a livello addominale (obesità centrale) costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiometaboliche. L'obesità è una condizione clinica che identifica un eccesso di tessuto adiposo in grado di indurre un aumento significativo dei rischi per la salute. Il tessuto adiposo è costituito da cellule adipose che conservano i lipidi e da una componente stromale in cui sono contenuti i preadipociti. L'aumento della massa adiposa si verifica sia per aumento del volume delle cellule adipose, in cui è aumentato il contenuto di lipidi, sia per un incremento del numero di adipociti. Le cause dell'obesità sono tuttora poco note; essa rappresenta un quadro molto eterogeneo di alterazioni. L'obesità semplice riconosce la sua eziologia nell'aumento dell'apporto calorico o nella riduzione del dispendio energetico, o nella combinazione di entrambi i fattori. Esistono alcune sindromi specifiche alle quali è associata l'obesità, come l'insulinoma. Spesso i soggetti con insulinoma aumentano di peso per l'iperalimentazione cui ricorrono per contrastare i sintomi dell'iperglicemia. Con l'iperalimentazione si riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico. La distribuzione del tessuto adiposo in differenti siti anatomici ha diverse implicazioni sulla morbilità. In particolare, la presenza di tessuto adiposo in sede intra-addominale o viscerale ha maggiore importanza rispetto alla sua presenza a livello sottocutaneo in regione glutea o agli arti inferiori. La maggior parte delle complicanze

dell'obesità, come l'insulino-resistenza, il diabete di tipo 2, l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, è associata più al tessuto adiposo viscerale che all'adiposità totale. L'obesità è capace di influenzare l'apparato cardiovascolare modificandone gli aspetti morfologici e funzionali. Lo studio di Framingham, infatti, evidenzia come il peso dei soggetti studiati è correlabile positivamente con la mortalità per coronaropatia, con la morte improvvisa e l'angina. L'aumento di peso e, soprattutto, la distribuzione corporea del tessuto adiposo svolgono un ruolo determinante e indipendente nella condizione di rischio cardiovascolare. La distribuzione di tipo centrale-viscerale-addominale è caratterizzata da un'incidenza più alta di eventi cardiovascolari (Figura 4.2). Da studi epidemiologici si evince che una riduzione del 10% del peso corporeo implica una riduzione del 20% di rischio di malattia coronaria (Figura 4.3). L'incremento ponderale implica un aumento della richiesta metabolica dei tessuti dovuta agli elevati valori di massa grassa e di superficie corporea. Per soddisfare tale richiesta si manifesta un incremento della portata cardiaca e del volume sistolico, facendo aumentare la pressione di riempimento del ventricolo sinistro. Un ulteriore incremento della volumetria del ventricolo sinistro è dovuto alla localizzazione viscerale dell'adipe. Da ciò si evince che, in un soggetto obeso, si potrebbe sviluppare precocemente un'alterazione della performance ventricolare sinistra sistolica o diastolica. L'associazione dell'ipertensione all'obesità è molto frequente ed il rischio aumenta al crescere del peso e dell'età dell'individuo. La distribuzione viscerale dell'adipe, infatti, è un importante fattore da considerare per il rischio ipertensivo. Nei meccanismi che accorrono in questa condizione, le anomalie metaboliche insieme alle alterazioni emodinamiche sistemiche e alla distribuzione dei fluidi corporei, svolgono un ruolo chiave. La distribuzione in senso viscerale del tessuto adiposo è determinante anche per il rischio di sviluppare diabete. L'aumento di concentrazione di insulina a digiuno dimostra che un aumento del peso corporeo provoca insulino-resistenza. L'obesità, pertanto, è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2. L'effetto diabetogeno dell'obesità cresce quanto più bassa è la suscettibilità genetica: mentre i soggetti predisposti geneticamente possono contrarre diabete, pur essendo normopeso, in altri soggetti il diabete di tipo 2 si manifesta solo in caso di sovrappeso. Tuttavia, l'effetto diabetogeno è difficile da quantificare ed è diverso tra i vari gruppi etnici. In soggetti affetti da obesità centrale è possibile utilizzare, nel calcolo del rischio cardiovascolare, la circonferenza della vita come indice surrogato, data la sua stretta correlazione con la quantità di grasso a livello addominale. La misurazione del rapporto vita-fianchi, infatti, rappresenta uno dei metodi indiretti per la misurazione del grasso corporeo più utilizzati. Tale rapporto è l'indicatore più semplice della distribuzione centrale o periferica dell'adipe. Per valori di circonferenza di vita  $\geq 94$



cm per l'uomo e  $\geq 80$  cm per la donna si ha un rischio aumentato, mentre per valori  $\geq 102$  cm per l'uomo e  $\geq 88$  cm per la donna il rischio è marcatamente aumentato. [5][6][7]

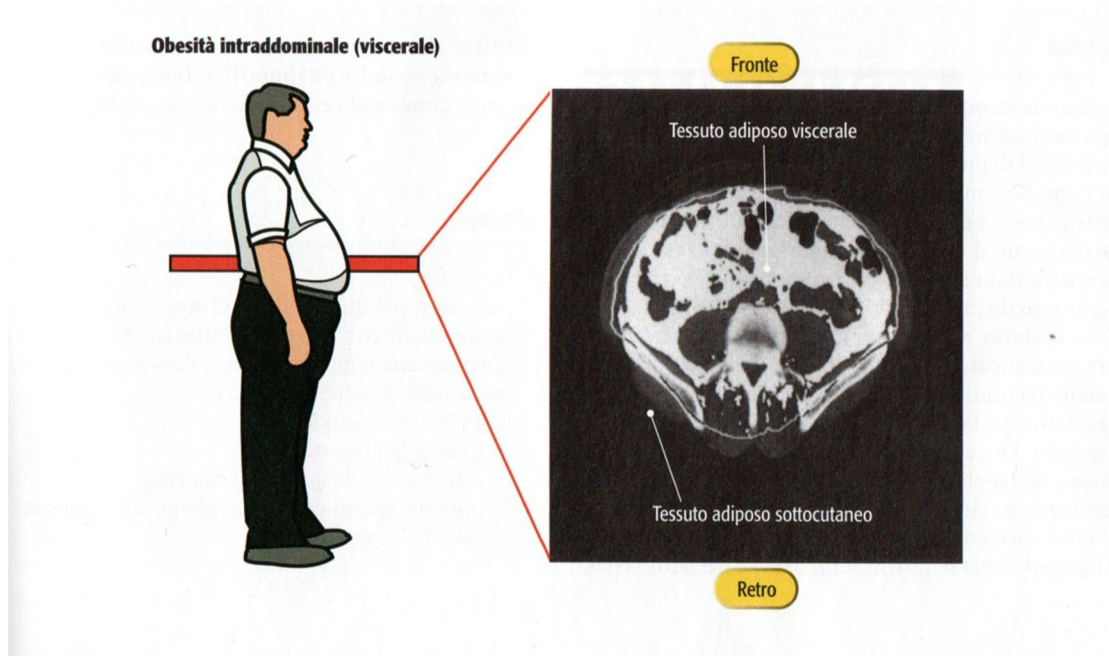


Figura 4.2 – Tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale alla TC (Tomografia Computerizzata) addominale. [7]

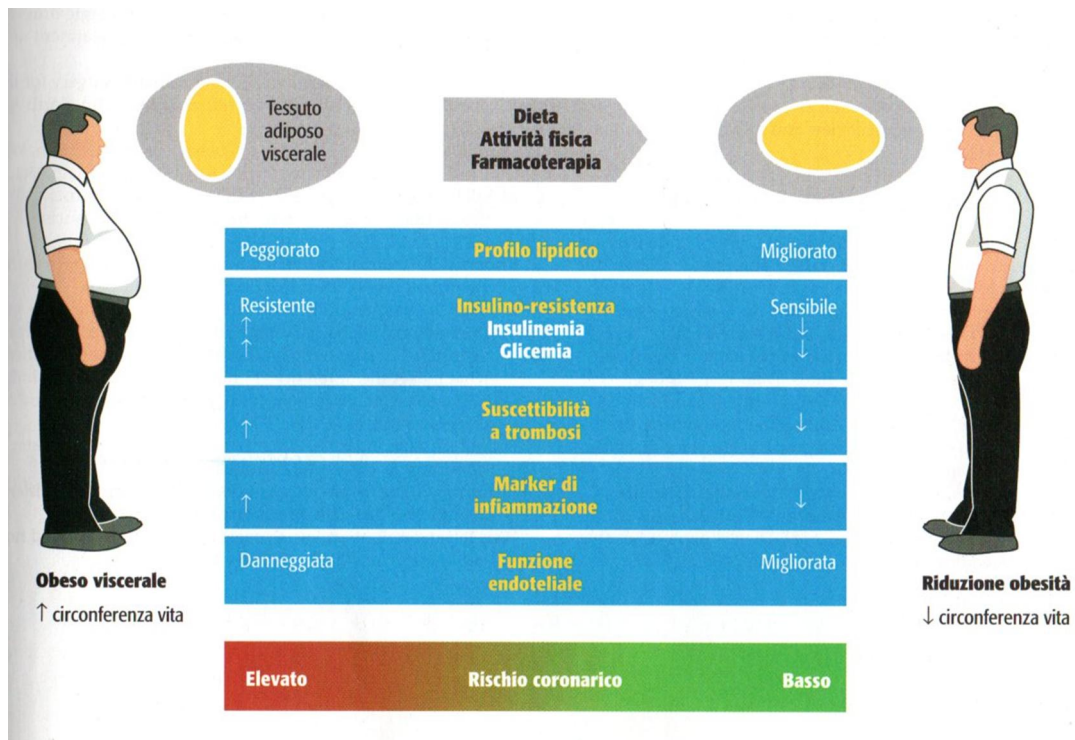


Figura 4.3 – Variazione del rischio cardiovascolare con la riduzione di peso. [7]



## 4.2 Soggetti diabetici a elevato rischio cardiovascolare

Il diabete di tipo 2 rappresenta un fattore di rischio indipendente per patologie macrovascolari, con un rischio cardiovascolare stimato pari a quello dei cardiopatici non diabetici. La malattia diabetica stessa e l'insieme di fattori di rischio cardiovascolare a essa associati sono la causa dell'elevata morbilità e mortalità nei soggetti diabetici. La malattia aterosclerotica, ad esempio, presenta una prognosi peggiore nei diabetici rispetto alla popolazione generale, con un alto tasso di mortalità. In presenza di malattia diabetica, infatti, l'effetto dei fattori di rischio cardiovascolare, pur essendo analoghi a quelli presenti nella popolazione generale, è maggiore. Molto frequente è la presenza associata di anomalie del quadro lipidico, che rendono necessario il raggiungimento di valori target ben definiti di colesterolo e trigliceridi nei pazienti diabetici (Figura 4.4).

	American Diabetes Association	Third Joint Task Force Europea	EASD/ESC Guidelines 2007
<b>Colesterolo</b>	Normale	<175 mg/dl	<175 mg/dl
<b>Colesterolo LDL</b>	<100 mg/dl In soggetti a rischio particolarmente elevato <70 mg	<100 mg/dl	<97 mg/dl <70 mg/dl in prevenzione secondaria
<b>Colesterolo HDL</b>	>40 mg/dl nel maschio >50 mg/dl nella femmina	>40 mg/dl	>40 mg/dl nel maschio >46 mg/dl nella femmina
<b>Trigliceridi</b>	<150 mg/dl	<150 mg/dl	<150 mg/dl

Figura 4.4 – Target lipidici raccomandati nei pazienti diabetici. [5]

Il diabete mellito è un fattore di rischio per angiopatia. Il 37% dei pazienti con DMT2 presenta una complicanza microvascolare: il 29% è affetto da una sola complicanza, il 7% da due complicanze e meno dell'1% da tre. Le complicanze microvascolari più frequenti sono quelle renali fra gli uomini (25% rispetto al 19% nelle donne) e quelle oculari nelle donne (20% negli uomini e 23% nelle donne).

La presenza di una complicanza microvascolare predice in modo indipendente la coronaropatia, che si verifica quando le coronarie sono danneggiate a causa del deposito di placche adipose chiamate ateromi. Lo studio RIACE (Renal Insufficiency And Cardiovascular Events), uno studio osservazionale che ha analizzato i dati basali di 15 773 pazienti diabetici di tipo 2, ha portato alla luce che, nel gruppo di pazienti totalmente esenti da complicanza renale la prevalenza di qualsiasi evento coronarico è del 10.2% e la prevalenza di infarto miocardico del 7.2%: tali prevalenze incrementano progressivamente con l'aumentare delle categorie di rischio per malattia renale (Figura 4.5). Dall'esame autoptico si evince che i pazienti diabetici, anche in assenza di diagnosi di coronaropatia, presentano lesioni coronariche significative nel 50-80% dei casi.

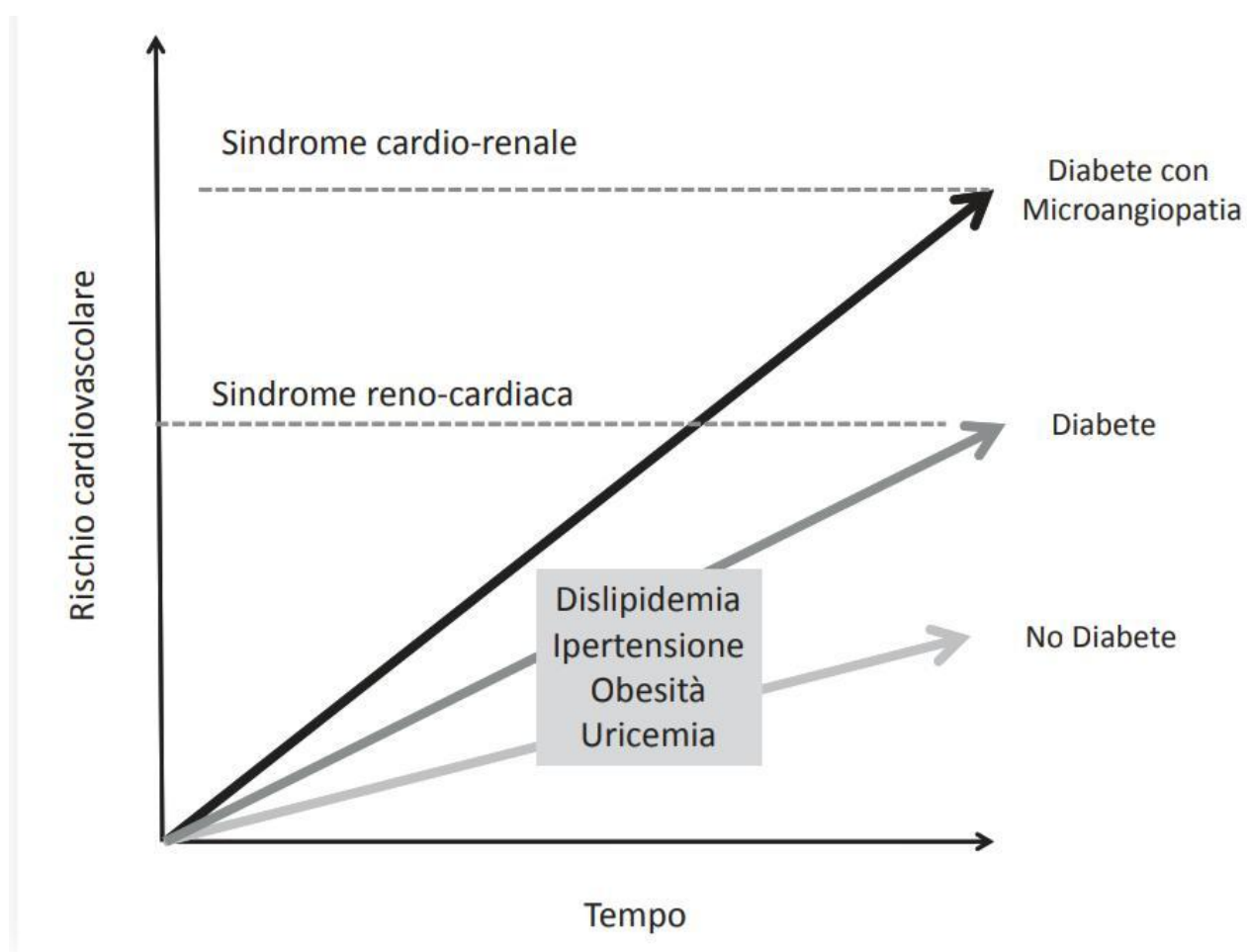


Figura 4.5 - Le traiettorie del rischio cardiovascolare in funzione della presenza o meno di complicanze microvascolari del diabete. [8]

I pazienti affetti da diabete mellito possono presentare macroangiopatia o microangiopatia isolate o associate. I tradizionali fattori di rischio, quali dislipidemia e ipertensione arteriosa, determinano macroangiopatia, la cui azione negativa è incrementata dall'iperglicemia. Quest'ultima, inoltre, causa quasi esclusivamente la microangiopatia. L'iperglicemia provoca una disfunzione endoteliale

e una rapida progressione della malattia aterosclerotica con caratteristiche peculiari, quale la placca instabile, che espone i pazienti affetti da questa malattia a un maggior rischio di malattia e mortalità cardiovascolare.

In conclusione, i dati disponibili in letteratura dimostrano come la presenza di diabete mellito è intrinsecamente legata alla malattia cardiovascolare. La prevalenza di quest'ultima, inoltre, è direttamente proporzionale al grado di compenso metabolico del diabete e alla presenza di complicanze micro- e macroangiopatiche. [5][6][8]

## 4.3 Coronaropatia e diabete

### 4.3.1 Aterosclerosi coronarica: fisiopatologia, manifestazioni cliniche e fattori di rischio

La coronaropatia rappresenta la patologia cardiovascolare con maggior prevalenza negli adulti. In Italia la causa principale di patologia cardiovascolare è l'aterosclerosi, che consiste in un accumulo anomalo di lipidi e di tessuto fibroso nella parete dei vasi sanguigni. Questi depositi, chiamati ateromi o placche, riducono, od occludono, il lume dei vasi, diminuendo il flusso ematico al miocardio. Le placche possono essere stabili o instabili in base al grado di infiammazione e allo spessore del rivestimento fibroso. Se quest'ultimo è consistente e il nucleo lipidico è stabile, la placca riesce a resistere alle sollecitazioni del flusso ematico e dei movimenti del vaso. Se, invece, il rivestimento è sottile la placca diventa vulnerabile, poiché il nucleo lipidico può crescere causando la rottura della placca stessa. Questa rottura attrae le piastrine determinando la formazione di trombi. Il trombo può ostruire il flusso ematico, causando una sindrome coronarica acuta (SCA), la quale potrebbe causare un infarto miocardio acuto (IMA). In tali condizioni una porzione del muscolo cardiaco non riceve più il flusso sanguigno e diventa necrotica. La struttura anatomica delle arterie coronariche le rende particolarmente suscettibili all'aterosclerosi. Le tre principali arterie coronariche danno origine a diversi rami che, date le particolari caratteristiche emodinamiche che presentano, diventano le sedi più frequenti in cui si formano gli ateromi. È ormai noto che nell'aterosclerosi è implicata anche la risposta infiammatoria a un danno subito dalla parete arteriosa con successiva alterazione delle caratteristiche strutturali e biochimiche della parete stessa. I sintomi e le complicanze dell'aterosclerosi coronarica dipendono dalla sede e dal grado di

riduzione del lume vasale, dalla formazione di trombi e dall'ostruzione del flusso ematico al miocardio. Quest'ultima può portare all'ischemia, una condizione in cui le cellule del miocardio risultano prive dell'ossigeno necessario alla loro sopravvivenza. Una riduzione significativa della perfusione miocardica provoca un danno irreversibile e la morte delle cellule miocardiche, cioè un infarto miocardico. Successivamente, la porzione di miocardio che ha subito il danno irreversibile degenera e viene sostituita da tessuto cicatriziale, causando una disfunzione miocardica di grado variabile. La riduzione della perfusione cardiaca dovuta a coronaropatia può comportare anche un arresto cardiaco improvviso. Tale evento è noto anche come morte cardiaca improvvisa. In letteratura sono presenti numerosi studi epidemiologici volti ad individuare i vari fattori di rischio che aumentano la probabilità dello sviluppo di una cardiopatia in una persona. Alcuni soggetti con coronaropatia hanno uno o più fattori di rischio, tuttavia altri non presentano nessuno di essi. Le persone a più alto rischio di un evento cardiaco sono quelle con coronaropatia nota o quelle con diabete, arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale o arteriopatia carotidea. Tali patologie sono dette "a rischio coronaropatico equivalente", poiché i soggetti che ne sono affetti presentano lo stesso rischio di evento cardiaco delle persone con coronaropatia. Altri fattori quali l'età, il sesso, la pressione arteriosa sistolica, storia di fumo, livello di lipoproteine ad alta densità, livello di colesterolo totale, incidono sulla probabilità di avere un evento cardiaco. Tali fattori si utilizzano nel calcolo del Framingham Risk Calculator, uno strumento comunemente usato per stimare il rischio di avere un evento cardiaco nei successivi dieci anni. Inoltre, anche la sindrome metabolica sta emergendo come fattore di rischio maggiore per patologia cardiovascolare. [9]

### 4.3.2 Relazioni tra coronaropatia e diabete mellito

Il diabete è associato allo sviluppo di cardiopatie. La patologia cardiovascolare, in molti soggetti diabetici, costituisce causa di morte. L'iperglicemia dovuta al diabete favorisce la dislipidemia, aumenta l'aggregabilità piastrinica e altera la funzione degli eritrociti, favorendo così la formazione di trombi. Si ritiene, inoltre, che queste alterazioni metaboliche danneggino le cellule endoteliali responsabili della vasodilatazione e della funzionalità dei muscoli lisci, promuovendo lo sviluppo di aterosclerosi. Alcuni interventi terapeutici, come il trattamento con insulina, abbassano i livelli plasmatici di glucosio e possono portare anche a un miglioramento della funzione endoteliale. Il diabete è stato riconosciuto come fattore di rischio cardiovascolare sin dalla prima edizione delle linee guida americane (ATP-I) del 1988. In uno studio del 2002, si ritiene acquisito il dato che la

probabilità di infarto sia quasi doppia negli uomini diabetici e quasi tripla nelle donne diabetiche rispetto alle rispettive controparti. Interessanti sono i risultati dello studio OASIS, nel quale vengono confrontate la frequenza di infarti in pazienti diabetici con quella dei pazienti non diabetici. I dati evidenziano che la probabilità di infarto nel paziente diabetico si avvicina a quella di reinfarto nel non diabetico. Di fondamentale importanza è l'analisi dei tassi di mortalità. A tal proposito è utile menzionare lo studio di Miettinen degli indici di mortalità ad un anno in diabetici di entrambi i sessi. Tale studio è esemplare poiché i tassi di mortalità vengono computati in modo integrato, sommando alla mortalità tardiva, ovvero dopo il ricovero, anche la mortalità precoce (ovvero prima di raggiungere un reparto di terapia intensiva cardiovascolare). Nella maggior parte dei casi, invece, viene considerata solamente la mortalità post ricovero. Considerando i tassi di mortalità precedenti e successivi all'ospedalizzazione si osserva che il 28,6% dei pazienti diabetici maschi ed il 13% delle donne muore prima di raggiungere un reparto di terapia intensiva cardiovascolare, portando la mortalità complessiva al 45% negli uomini ed al 40% nelle donne. Questo risultato conferma l'equivalenza di rischio, sia in termini di frequenza di eventi che di mortalità. [9][10]

### 4.3.3 Coronaropatia e onde caratteristiche dell'elettrocardiogramma

L'ECG a 12 derivazioni fornisce informazioni utili per la diagnosi di un infarto miocardico acuto. Il continuo monitoraggio dell'ECG consente di identificare la sede dell'infarto miocardico per seguirne l'evoluzione. L'infarto, infatti, evolve nel tempo e comporta delle modifiche al tracciato elettrocardiografico, seguendo una precisa evoluzione temporale. Tali modifiche sono visibili nelle derivazioni che interessano la superficie del cuore colpita dalla lesione e consistono nell'inversione dell'onda T, nel sopraslivellamento del segmento ST (che si manifesta sopra la linea isoelettrica) e nella comparsa di un'onda Q anomala. L'osservazione dell'onda T e del tratto ST sono fondamentali poiché rendono visibili i primi segni elettrocardiografici di un infarto miocardico acuto. Poiché l'area lesionata diventa ischemica, la ripolarizzazione del miocardio è alterata e ritardata, provocando l'inversione dell'onda T. Il tratto ST è normalmente piatto sul tracciato ECG, ma le cellule miocardiche lese, che ripolarizzano più rapidamente rispetto alle cellule normali, causano un innalzamento del segmento ST di almeno 1 mm sopra la linea isoelettrica. Come riferimento per la linea isoelettrica viene considerata l'area tra l'onda T e la successiva onda P. Il sopraslivellamento del tratto ST viene misurato 0.06-0.08 secondi dopo la fine del complesso QRS ed è considerato un indicatore chiave, in due derivazioni contigue, nella diagnosi dell'infarto miocardico. Un'ulteriore

conferma di infarto miocardico è data dalla comparsa di un'onda Q anomala. Un IMA può anche causare una diminuzione significativa dell'altezza dell'onda R. [9]

## 4.4 Alternanza dell'onda T

La morte cardiaca improvvisa rappresenta un importante problema di salute pubblica. Le cause principali sono la fibrillazione ventricolare (FV) o la tachicardia ventricolare (TV) sostenuta. La FV è un'aritmia caratterizzata da contrazioni rapide, irregolari ed inefficaci dei ventricoli. La TV è un'aritmia cardiaca caratterizzata da un aumento della frequenza cardiaca ventricolare. Recentemente è stato sviluppato e applicato in diversi contesti clinici un nuovo approccio per l'identificazione dei pazienti ad aumentato rischio di FV e TV, basato sull'analisi di un indicatore elettrocardiografico denominato alternanza dell'onda T (T-wave alternans, TWA). L'onda T è un'onda caratteristica dell'ECG che corrisponde alla ripolarizzazione e al rilasciamento ventricolare. La TWA è una variazione caratterizzata da uno schema di alternanza tipo ABABAB nella morfologia (ampiezza, forma e polarità) dell'onda T all'elettrocardiogramma. I primi studi che riguardano la TWA a livello microscopico risalgono al 1984. Inizialmente la TWA veniva considerata un fenomeno poco frequente e una "curiosità elettrocardiografica", più che un vero e proprio indicatore di rischio. Grazie all'utilizzo di avanzate tecniche di analisi del segnale elettrocardiografico, fu resa possibile la misurazione della TWA in un ordine di grandezza di pochi Microvolt ( $\mu\text{V}$ ), dimostrando che la TWA era un fenomeno molto più frequente anche se non sempre osservabile macroscopicamente. Dagli studi di Smith e dei suoi collaboratori, che svilupparono un metodo di analisi spettrale della ripolarizzazione ventricolare per misurare la TWA con una sensibilità dell'ordine del  $\mu\text{V}$ , si evinse che l'osservazione della variabilità battito-battito della morfologia dell'onda T all'ECG poteva rappresentare un importante indicatore non invasivo del grado di instabilità elettrica cardiaca. Successivamente, studi di mappaggio elettrofisiologico hanno dimostrato che la TWA è causata da una localizzata alternanza nella durata del potenziale di azione miocardico. Tale alternanza provoca una dispersione spaziale della ripolarizzazione e un frazionamento del fronte d'onda di depolarizzazione, fattori importanti nella genesi di tachiaritmie. Molti articoli in letteratura, che si riferiscono a studi successivi, supportano la capacità della TWA nel predire i risultati dello studio elettrofisiologico e la ricorrenza di eventi aritmici in pazienti in cui è stata precedentemente documentata un'aritmia ventricolare maligna. Da essi si desume che l'evidenza di TWA è comune in pazienti considerati ad alto rischio per aritmie ventricolari maggiori. La TWA, pertanto, si è

trasformata da una curiosità elettrocardiografica a una misura che può essere attualmente determinata accuratamente, in modo del tutto non invasivo. [11]

#### 4.4.1 Relazione tra l'alternanza dell'onda T e il diabete di tipo 2

Il DMT2 è un fattore di rischio stabilito per le malattie cardiovascolari ed è associato non solo a un aumento del rischio di mortalità per tutte le patologie cardiovascolari, ma anche a un aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa. I meccanismi con cui i pazienti con DMT2 aumentano tali rischi non sono ben stabiliti. L'analisi dell'alternanza dell'onda T in Microvolt (Microvolt T-wave alternans, MTWA) è un test diagnostico non invasivo per la rilevazione delle fluttuazioni battito-battito nella morfologia dell'ECG. Essa misura l'eterogeneità della depolarizzazione ventricolare su base battito-battito ed è un marker non invasivo per morte cardiaca improvvisa. Diversi studi osservazionali hanno dimostrato che l'MTWA è un marker di rischio aritmico. L'analisi dell'MTWA è interessante perché esplora, in modo non invasivo, il substrato elettrofisiologico sottostante. Questa analisi, inoltre, è collegata ai meccanismi cellulari per le aritmie. Alcuni studi hanno riportato una maggiore prevalenza di DMT2 in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra con valori di MTWA anomali rispetto a quelli con valori normali di MTWA. Da altri studi si evince che pazienti con malattia coronarica e DMT2 hanno una prevalenza maggiore di MTWA aumentato rispetto ai pazienti con sola malattia coronarica. Recentemente, è stato riscontrato che la prevalenza di MTWA anormale è cinque volte maggiore in pazienti diabetici senza una storia di infarto del miocardio rispetto ai soggetti non diabetici. Nei soggetti con precedente infarto miocardico, infatti, quelli con DMT2 hanno un valore di MTWA significativamente più alto rispetto ai soggetti non diabetici. L'MTWA anormale è strettamente correlata al controllo glicemico. È accertato che l'alternanza dell'onda T è influenzata dall'ischemia cardiaca, dall'aumento del tono simpatico, dall'eccitazione emotiva, dall'ipertrofia ventricolare sinistra, dall'EDV. Tuttavia, vi è incertezza sul fatto che i fattori emodinamici centrali o periferici siano associati all'anormalità dell'MTWA in soggetti con diabete di tipo 2 senza disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. Uno studio pubblicato nel Journal of Cardiology e condotto dall'università di Hong Kong dimostra che un TWA marcatamente elevato, cioè  $\geq 60\mu\text{V}$ , è stato riscontrato solo nel 10% dei pazienti con DMT2 senza significative complicanze cardiovascolari. Il metodo utilizzato in tale studio per l'analisi della TWA è il modified moving average method (MMA). Un alto TWA, definito per più del 75% della popolazione dello studio, è stato comunque associato

indipendentemente all'alterazione miocardica strutturale e ad un'alterata funzione sistolica e diastolica, valutata mediante parametri di ecocardiografia. Questi risultati forniscono quindi la prova che la cardiomiopatia diabetica subclinica potrebbe contribuire a un aumento della TWA. Le caratteristiche della cardiomiopatia diabetica consistono nell'ipertrofia ventricolare sinistra e nella disfunzione diastolica. Nel tentativo di valutare la relazione tra depolarizzazione ventricolare anormale e cardiomiopatia diabetica, uno studio che consisteva di 50 pazienti con DMT2 ha mostrato che i pazienti con TWA anormale avevano una disfunzione diastolica alterata. Studi precedenti hanno ulteriormente dimostrato che l'alterazione strutturale del miocardio e l'alterazione del ceppo sistolico sono, anch'esse, caratteristiche chiave della cardiomiopatia diabetica. Includendo una popolazione di studio più ampia, questi risultati vengono estesi e dimostrano che i pazienti con TWA positivo sono indipendentemente associati ad anomalie strutturali del miocardio e alla disfunzione del ceppo sistolico. Ciò fornisce una prova certa del fatto che le anomalie elettriche sono strettamente correlate all'alterazione e alla disfunzione miocardica strutturale nella cardiomiopatia diabetica. In conclusione, si può affermare che nei pazienti con DMT2, un TWA alto è strettamente correlato all'alterazione strutturale miocardica e a una ridotta funzionalità sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, suggerendo che la cardiomiopatia diabetica contribuisce alla TWA anormale. [12] [13]



# 5 Materiali e metodi

## 5.1 Popolazione in studio

La popolazione studiata è composta da 175 soggetti di età compresa tra i 19 e i 79 anni, di cui 145 di sesso maschile e 30 di sesso femminile. Tutti hanno avuto una storia di coronaropatia (Coronary Artery Disease, CAD): 153 di questi sono pazienti CAD non diabetici, mentre i restanti 22 soggetti sono affetti contemporaneamente da CAD e da diabete. Tra i soggetti diabetici è stata considerata un'ulteriore suddivisione: 6 affetti da DMT1 e 16 da DMT2.

## 5.2 Metodo per la quantificazione dell'alternanza dell'onda T: Adaptive Match Filter

Sotto la condizione ideale di una frequenza cardiaca stabile, il fenomeno di TWA potrebbe essere considerato caratterizzato da una specifica frequenza, pari alla metà della frequenza cardiaca. Tuttavia, tenendo conto delle variazioni fisiologiche dell'intervallo RR (quindi della frequenza cardiaca), viene presa in considerazione una banda di frequenze strette, invece che una singola frequenza, per caratterizzare il fenomeno della TWA. Pertanto, il metodo Adaptive Match Filter (AMF) è stato progettato come un filtro passa-banda con la sua banda passante centrata in  $f_{TWA}$ , che è la metà della frequenza cardiaca. Tecnicamente l'AMF è implementato come un filtro bidirezionale Butterworth del sesto ordine con banda passante  $2df_{TWA}=0.12$  Hz (valore trovato sperimentalmente) e centrato a una frequenza che si adatta alla media dell'intervallo RR. In particolare, l'AMF è stato progettato come una cascata di un filtro passa-basso (Low Pass Filter, LPF), con frequenza di taglio  $f_{LPF}=f_{TWA}+df_{TWA}$ , e un filtro passa-alto (High Pass Filter, HPF) con frequenza di taglio  $f_{HPF}=f_{TWA}-df_{TWA}$ . Il modulo quadrato della funzione di trasferimento di AMF è espresso dalla seguente equazione:

$$|H_{AMF}(w)|^2 = |H_{LPF}(w)|^2 \cdot |H_{HPF}(w)|^2 = \frac{1}{1+\left(\frac{w}{w_{LPF}}\right)^{2n}} \cdot \frac{\left(\frac{w}{w_{HPF}}\right)^{2n}}{1+\left(\frac{w}{w_{HPF}}\right)^{2n}} \quad (6)$$

dove  $n=3$  (metà dell'ordine di AMF),  $w_{LPF} = 2\pi f_{LPF}$  e  $w_{HPF} = 2\pi f_{HPF}$ .

Essendo l'AMF applicato in maniera bidirezionale, non si verifica alcun ritardo di fase. Pertanto, l'AMF elimina tutte le frequenze che comprendono il rumore, ma anche qualsiasi altra componente dell'ECG, eccetto la componente tipica della TWA. [14]

La TWA può essere caratterizzata da tre parametri:

- 1- La durata (TWA Duration, TWAD) definita come numero totale di battiti con onde T alternanti.
- 2- L'ampiezza (TWA Amplitude, TWAA) definita come l'ampiezza media di alternanza tra tutti i battiti dell'ECG. Viene presa in considerazione l'ampiezza media poiché, essendo un tracciato ECG composto da più battiti, ognuno di essi ha la propria ampiezza di alternanza.
- 3- La grandezza (TWA Magnitude, TWAM) definita come il prodotto tra TWAD e TWAA e per questo motivo espressa in battiti  $\times \mu\text{V}$ . [14]

## 5.3 Analisi statistica

I dati sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard.

Ai fini dell'analisi statistica è stato utilizzato il test di ipotesi chiamato T-test, in Matlab. Un'ipotesi statistica è un'assunzione fatta su una popolazione di parametri. Tale ipotesi può o meno essere vera. Il test di ipotesi si riferisce alle procedure formali utilizzate dagli statistici che portano ad accettare o rifiutare le varie ipotesi. Esistono due di ipotesi statistiche:

- L'ipotesi nulla (Null Hypothesis), indicata con  $H_0$ , è quella in cui le osservazioni campione derivano puramente dal caso.
- L'ipotesi alternativa (Alternative Hypothesis), indicata con  $H_1$  o  $H_a$ , è quella in cui le osservazioni campione sono influenzate da eventi non casuali.

L'analisi include regole di decisione per respingere l'ipotesi nulla. Nella pratica gli studiosi descrivono queste regole di decisione in due modi: in riferimento a un P-Value o a una regione di accettazione. I due approcci sono equivalenti. Il P-Value misura la forza dell'evidenza a sostegno di un'ipotesi nulla. Si suppone che il valore statistico di un test sia uguale a  $S$ . Il P-value è la probabilità di osservare un test statistico e deve essere di valore almeno pari a  $S$ , assumendo che l'ipotesi nulla sia vera. La regione di accettazione, invece, è un intervallo di valori. Se il test statistico rientra in tale regione, l'ipotesi nulla non viene rifiutata.

## 5.4 Risultati

Le caratteristiche della popolazione studiata sono riportate in tabella 1.

Tabella 1-Caratteristiche della popolazione studiata.

Soggetti	% uomini	% donne	Età media
CAD NON DIABETICI	81.7	18.3	59
CAD CON DMT1	100	0	69
CAD CON DMT2	87.5	12.5	61

I valori dei parametri della TWA sono riportati in tabella 2.

Tabella 2-Media e deviazione standard dei tre parametri caratteristici.

	TWAD	TWAA	TWAM
CAD NON DIABETICI	63±14	42±16	2649±1195
CAD CON DMT1	64±18	39±24	2015±945
CAD CON DMT2	63±17	31±12	1925±744

Per focalizzare l'attenzione sulle differenze tra i pazienti affetti da CAD e da diabete e i soggetti solamente CAD, è stato eseguito il plot (Figura 5.1), sempre in Matlab, dei parametri caratteristici (TWAD, TWAA, TWAM). I soggetti affetti da DMT1 e DMT2 sono stati concatenati e vengono indicati, globalmente, come DM-subjects, in modo da poter effettuare un confronto tra la situazione in cui è presente una sola patologia e quella in cui troviamo una comorbidità. Nei grafici sottostanti è rappresentata la distribuzione dei valori dei tre parametri caratteristici, in riferimento alla popolazione CAD non diabetica (DM not diabetic – subjects) e ai soggetti CAD diabetici.

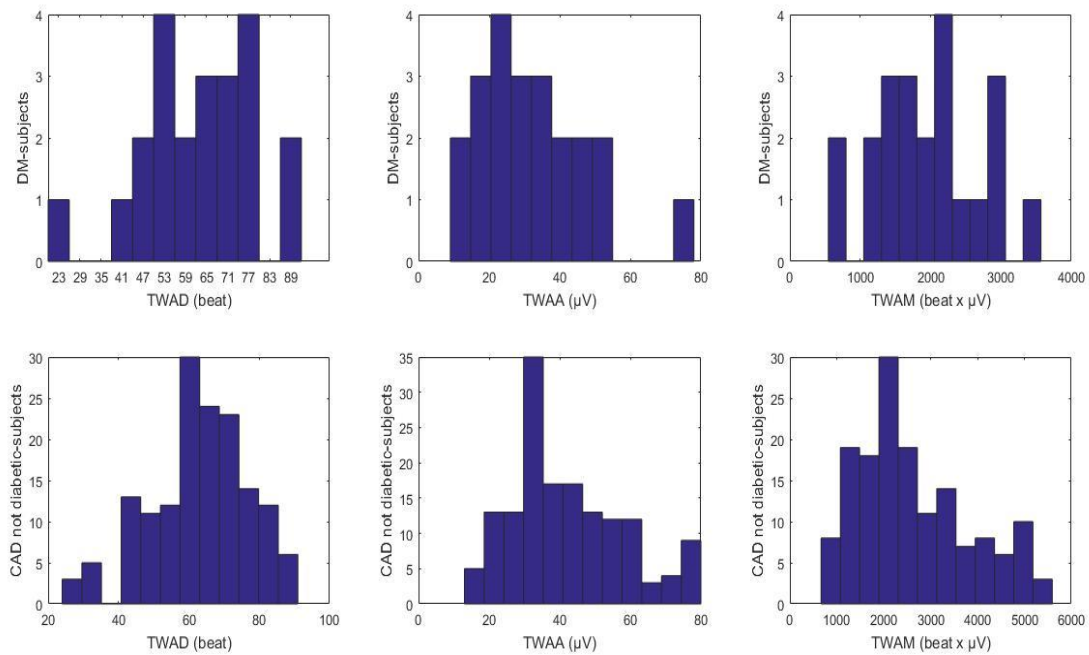


Figura 5.1 – Grafici dei parametri caratteristici organizzati per righe e colonne: in orizzontale si trova la divisione, in ordine, tra TWAD, TWAA, TWAM. In verticale, la differenziazione tra individui CAD diabetici e CAD non diabetici.

In Matlab sono stati messi a confronto, con l’ausilio del T-test, i valori dei tre parametri di interesse riferiti alla TWA delle diverse categorie in cui è stata suddivisa la popolazione studiata. I confronti sono stati eseguiti per coppie, effettuando tutte le possibili combinazioni (pazienti CAD DMT1 con pazienti CAD DMT2, pazienti CAD DMT1 con pazienti CAD non diabetici, pazienti CAD DMT2 con pazienti CAD non diabetici). Per poter riscontrare eventuali differenze statisticamente significative (P-Value < 0.05) sono stati analizzati i P-Value ricavati, che vengono riportati in tabella 3.

Tabella 3- P-Value ottenuti dai confronti dei parametri di interesse tra le categorie di soggetti studiate.

	TWAD	TWAA	TWAM
CAD DMT1/CAD DMT2	0.9190	0.2852	0.6429
CAD DMT1/CAD	0.9189	0.6671	0.2726
CAD DMT2/CAD	0.9535	0.0072	0.0188

Per quanto riguarda il parametro TWAD non sono state riscontrate differenze statisticamente significative (P-Value > 0.05). Lo stesso vale per il parametro TWAA nel confronto tra i soggetti CAD DMT1 e CAD DMT2 (P-Value = 0.2852) e nel confronto tra i soggetti CAD DMT1 e CAD non diabetici

(P-Value = 0.6671). Una differenza statisticamente significativa viene osservata nel confronto tra i valori della TWAA nei soggetti CAD DMT2 con i soggetti CAD non diabetici (P-Value = 0.0072). Un andamento analogo si verifica nell'analisi del parametro TWAM. Anche in questo caso non emergono differenze statisticamente significative dal confronto tra soggetti CAD DMT1 e CAD DMT2 (P-Value = 0.6429) e tra soggetti CAD DMT1 e CAD non diabetici (P-Value = 0.2726), mentre la differenza si nota nel confronto tra soggetti CAD DMT2 e CAD non diabetici (P-Value = 0.0188).

## 5.5 Discussione e conclusioni

Dall'analisi condotta in questo studio e dai risultati che ne sono conseguiti si evince che le più sostanziali e interessanti differenze a livello statistico si verificano tra i pazienti affetti da CAD e da DMT2 e i pazienti affetti solamente da CAD. Tali differenze sono riscontrabili soprattutto in termini di ampiezza e grandezza nell'alternanza dell'onda T. Nonostante si sia riscontrata una differenza significativa nella TWAA e nella TWAM tra i soggetti CAD DMT2 e i CAD non diabetici, i risultati non possono essere considerati completamente affidabili, viste le grosse differenze di numerosità tra le tre popolazioni considerate (soggetti CAD non diabetici, soggetti CAD DMT1 e soggetti CAD DMT2). Pertanto, seppure essi sembrerebbero in disaccordo con quanto è riscontrabile in letteratura, il presente studio potrebbe rappresentare una conferma che la presenza di una TWA anomala è relativamente alta in tutte le popolazioni CAD, diabetiche e non diabetiche, ma non differiscono significativamente tra soggetti CAD con comorbidità diabetica e soggetti CAD non diabetici e che quindi la presenza del diabete, da sola, non determina un incremento dell'incidenza di una TWA anomala, con conseguente maggior rischio cardiovascolare. [15] Nel presente studio il metodo utilizzato per l'identificazione della TWA è l'AMF, mentre nello studio presente in letteratura [15] si è utilizzato il metodo MMA. Ulteriori studi potrebbero prendere in considerazione la valutazione delle differenze nella quantificazione della TWA, legate all'utilizzo di metodi identificativi differenti. [16][17]

# Bibliografia

- [1] Glauco Ambrosi, Dario Cantino, Paolo Castano, Silvia Correr, Loredana D'Este, Rosario F. Donato, Giuseppe Familiari, Francesco Fornai, Massimo Gulisano, Annalisa Iannello, Ludovico Magaudo, Maria F. Marcello, Alberto M. Martelli, Paolo Pacini, Mario Rende, Pellegrino Rossi, Chiarella Sforza, Carlo Tacchetti, Roberto Toni, Giovanni Zummo – Anatomia dell'uomo, Edi-Ermes, 2001-2006, seconda edizione.
- [2] Kenneth S. Saladin – Anatomia & fisiologia, Piccin, 2011, quinta edizione.
- [3] Francesco P. Branca – Fondamenti di Ingegneria Clinica, Springer, 2000, volume 1.
- [4] Janice L. Hinkle, Kerry H. Cheever – Brunner&Suddarth: Infermieristica medico-chirurgica, Casa Editrice Ambrosiana, 2017, quinta edizione, volume 2.
- [5] Domenico Mannino – Data Sheet Diabetologia: diagnosi, complicanze, management /lifestyle, Guidotti, 2017.
- [6] Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R. Daniels, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A. Franklin, David J. Gordon, Ronald M. Krauss, Peter J. Savage, Sidney C. Smith, John A. Spertus, Fernando Costa – Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome, Critical Pathways in Cardiology, Dicembre 2005, volume 4, pagine 198-203, numero 4.
- [7] Claudio Rugarli – Medicina interna sistematica, Edra Masson, 2014, sesta edizione, volume 2.
- [8] Angelo Avogaro – La malattia cardiovascolare nel paziente diabetico: fattori di rischio, storia clinica e prevenzione, Giornale Italiano di Cardiologia, 2016, volume 17, pagine 3-12, numero 12.
- [9] Janice L. Hinkle, Kerry H. Cheever – Brunner&Suddarth: Infermieristica medico-chirurgica, Casa Editrice Ambrosiana, 2017, quinta edizione, volume 1.
- [10] Enzo Manzato – Il rischio coronarico nel paziente diabetico, Trends in Medicine, Aprile 2002, volume 2, pagine 77-84, numero 2.
- [11] Roberto F.E. Pedretti, Simona Sarzi Braga – L'alternanza dell'onda T, Giornale Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione (GIAC), Marzo 2007, volume 10, pagine 27-37, numero 1.
- [12] Stefano Bonapace, Giovanni Targher, Giulio Molon, Andrea Rossi, Alessandro Costa, Luciano Zenari, Lorenzo Bertolini, Debora Cian, Laura Lanzoni, Enrico Barbieri – Relationship Between Early

Diastolic Dysfunction and Abnormal Microvolt T-Wave Alternans in Patients With Type 2 Diabetes, *Circulation: Cardiovascular Imaging*, Luglio 2011, volume 4, pagine 408-414, numero 4.

[13] Zhe Zhen, Yan Chen, Ju-Hua Liu, Carmen Wing-Sze Chan, Michele Yuen, Karen Siu-Ling Lam, Hung-Fat Tse, Kai-Hang Yiu – Increased T-wave alternans is associated with subclinical myocardial structural and functional abnormalities in patients with type 2 diabetes, *Journal of Cardiology*, Ottobre 2016, volume 68, pagine 329-334, numero 4.

[14] Laura Burattini, Wojciech Zareba, Roberto Burattini – Adaptive Match Filter Based Method for Time vs. Amplitude Characterization of Microvolt ECG T-Wave Alternans, *Annals of Biomedical Engineering*, Settembre 2008, volume 36, pagine 1558-1564, numero 9.

[15] Juha Perkiömäki, Derek V. Exner, Olli-Pekka Piira, Katherine Kavanagh, Samuli Lepojärvi, Mario Talajic, Jarkko Karvonen, Francois Philippon, Juhani Juntila, Benoit Coutu, Heikki Huikuri – Heart Rate Turbulence and T-Wave Alternans in Patients with Coronary Artery Disease: The influence of Diabetes, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2015, volume 20, pagine 481-487, numero 5.

[16] Laura Burattini, Silvia Bini, Roberto Burattini – Comparative analysis of methods for automatic detection and quantification of microvolt T-wave alternans, *Medical Engineering & Physics*, Dicembre 2009, volume 31, pagine 1290-1298, numero 10.

[17] Silvia Bini, Laura Burattini – Quantitative characterization of repolarization alternans in terms of amplitude and location: What information from different methods?, *Biomedical Signal Processing and Control*, Novembre 2013, volume 8, pagine 675-681, numero 6.

# Ringraziamenti

Eccomi giunta alla fine di questo percorso Triennale, fatto di tanta passione e duro lavoro. Un percorso che, nella mia testa, si era già fatto strada sin dagli ultimi anni di Liceo: affascinata sia dal mondo medico, sia dal mondo ingegneristico, questa facoltà rappresenta per me l'ideale punto d'incontro tra questi settori.

Desidero ringraziare, prima di tutto, la mia relatrice, Prof.ssa Laura Burattini, e le mie correlatrici, Prof.ssa Micaela Morettini e Dott.ssa Ilaria Marcantoni. La mia gratitudine va a Voi per il supporto e la disponibilità, fin dall'inizio di questo progetto e, a maggior ragione, dopo lo scoppio di questa emergenza sanitaria. Non mi avete mai lasciata sola e avete continuato a formarmi nonostante la distanza.

Subito dopo voglio ringraziare chi, più di chiunque altro, mi è stato vicino in questi anni: la mia famiglia. Mi siete sempre stati accanto, senza mai farmi mancare il vostro sostegno e il vostro aiuto. Grazie mamma, per essere sempre stata dalla mia parte, dandomi conforto nei momenti difficili e gioendo con me in quelli più felici. Il tuo appoggio non mi è mai mancato. Ogni tuo consiglio, nelle mie scelte, mi è stato utile per pensare nel modo giusto e prendere le decisioni che mi hanno portata a esaudire i miei sogni. Grazie, soprattutto, per avermi insegnato a credere in me stessa e per averlo fatto tu per prima.

Grazie babbo, perché, nonostante tu non sia un uomo di tante parole, non mi hai mai fatto mancare il tuo affetto e la tua premura. Il tuo approccio alla vita e al lavoro è stato per me un esempio da seguire, insegnandomi a impegnarmi per raggiungere i miei obiettivi. I risultati, infatti, si ottengono con la tenacia e la perseveranza.

Grazie nonni per il vostro amore e la vostra bontà e perché nessuno mi coccola come fate voi. Grazie per la pazienza che avete dimostrato quando ero lontana e per i calorosi abbracci con cui mi scaldavate ogni volta che tornavo a casa. Grazie anche ai nonni che sono più "lontani".

Grazie zio Fabrizio per i tuoi "forza e coraggio" che mi hanno spronato, giorno dopo giorno, ad arrivare fin qua. E anche per essere stato il mio personale mecenate che non ha mai smesso di credere nelle mie passioni, mantenendo vivo lo spirito di zio Luigino. So che hai dovuto essere orgoglioso per due, ma, fidati, ci sei riuscito.

Grazie anche a tutti gli altri miei parenti, che ho sempre sentito vicini, tra cui mia cugina Daniela, che non si è mai dimenticata di farmi l'in bocca al lupo per ogni esame, mia cugina Martina,



infermiera professionale, che con il suo impegno e la sua bravura nello studio è stata per me un modello da seguire, la mia cuginetta Lorena, che ha saputo donarmi momenti di spensieratezza, e mio zio Giovanni, con il suo peculiare portafortuna prima di ogni esame.

Un ringraziamento speciale va anche a Orietta e Paola, per me zie acquisite, per il loro appoggio e per i loro preziosi suggerimenti.

Grazie, inoltre, ai miei amici di una vita.

Grazie Clarice, la mia complice *dopo tutto questo tempo*. Nonostante la vicinanza fisica non sia stata la stessa delle superiori, quando vivevamo in simbiosi, quella morale non è mai mancata. Hai continuato a essere quella stessa compagna di banco che ho scelto, un po' per caso, il primo giorno di scuola. Quel delicato battito d'ali di farfalla ha scatenato la nascita di una fortissima amicizia, che spero duri per *sempre*.

Grazie Igor e Francesca per aver condiviso con me anche questo percorso universitario e i pomeriggi di studio. A Igor per averli conditi con un pizzico di sana follia, per avermi accompagnata nei travagliati viaggi in autobus in giro per Ancona e per non esserci mai persi, nonostante la distanza. A Francesca per le innumerevoli tratte in treno, tra il disperato ripasso preesame e l'ancora più disperata ricerca di un posto a sedere, e per il conforto che ci siamo date a vicenda.

Grazie Alessandro perché il tuo punto di vista, apparentemente senza pensieri, fa veramente bene al cuore e per la tua allegria contagiosa, che spesso mi ha liberata dalle mie preoccupazioni.

Grazie Marianna per essere stata la mia disordinata compagna di stanza durante i miei primi due anni da fuorisede e molto di più.

Grazie Francesca perché, anche se il nostro rapporto si è consolidato principalmente nell'ultimo anno, hai sempre speso per me una parola di incoraggiamento. Non scorderò mai le nostre lunghe chiacchierate per supportarci durante la quarantena.

Infine, "last but not least" (come diceva sempre il Prof. Porreca, che ha sempre creduto in me e i cui insegnamenti mi hanno accompagnata anche in questo percorso universitario), grazie a tutte le altre persone che hanno fatto parte della mia vita da quando sono arrivata ad Ancona, specialmente ad alcune di loro.

Grazie Sara perché ho trovato in te non solo una coinquilina, ma anche un'amica e una confidente. Mi hai fatto sentire a casa anche in una città non mia e mi sei stata vicina in molti momenti di svago, tra una festa e un pasto a mensa.

Grazie Ismaela perché di amiche vere ce ne sono poche e tu sei una di queste. Non dimenticherò mai le giornate di studio trascorse in “auletta” a quota 150, le merende in centro, il ritrovo sul binario del treno prima di andare a sostenere un esame, il controllo degli esiti fino alle 3 del mattino, il sostegno reciproco. Grazie per esserci sempre stata e anche se a volte, durante questo percorso, sono caduta, insieme a te rialzarsi è stato un po’ più facile.

Vorrei quindi dedicare queste pagine a tutti coloro che in me hanno sempre creduto e che mi hanno sostenuta nei momenti di difficoltà e in quelli spensierati. Questi “grazie” sono un punto di arrivo, ma anche di partenza perché continuerò a crescere dentro l’università e fuori e spero di farlo con tutti loro ancora al mio fianco.

Questo percorso di studi mi ha insegnato tanto, non solo a livello professionale, ma anche personale. Ho imparato che all’università, come nella vita, non va sempre tutto liscio. A volte si presentano davanti a noi degli ostacoli che sembrano insormontabili, ma con la passione, la forza di volontà e l’impegno si riesce a superarli. Oggi posso essere orgogliosa di me per non essermi mai arresa e per aver concluso questo meraviglioso viaggio tra l’anatomia, la meccanica, l’elettrotecnica e molto altro, nel modo migliore possibile.