



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in
Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea:

Variazioni dell'intervallo QT elettrocardiografico nel diabete di tipo 2
Variations of the electrocardiographic QT interval in type 2 diabetes

Relatore: Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore: Dott. Ing. Micaela Morettini

Dott. Agnese Sbröllini

Tesi di Laurea di:

Aurora Guidubaldi

Anno Accademico: 2020/2021

ABSTRACT

Il diabete mellito è la più nota malattia metabolica che può interessare l'essere umano, essa è caratterizzata da iperglicemia causata da una ridotta disponibilità di insulina o dall'insulino-resistenza o da una combinazione di questi due fattori. Il diabete viene classificato in tre categorie principali: il diabete di tipo 1, colpisce prevalentemente nell'infanzia e nell'adolescenza ed è dovuto alla mancata produzione di insulina da parte del pancreas per cause immunitarie; il diabete di tipo 2, si manifesta in età adulta ed è dovuto ad un deficit di secrezione dell'insulina e all'insulino-resistenza, condizione caratterizzata dal fatto che i tessuti dell'organismo tendono a resistere all'azione dell'insulina; il diabete gestazionale, che è una particolare forma di diabete di tipo 2 che colpisce le donne durante la gravidanza e che tende a scomparire in seguito ad essa, aumentando però la probabilità che negli anni a venire la gestante sviluppi il diabete. Tra i sintomi della malattia si riscontrano poliuria, polidipsia, polifagia e sensazione di stanchezza e la terapia del diabete si fonda sulla sinergia di esercizio fisico, dieta e terapia farmacologica con iniezione di insulina se necessario. È importante tenere sotto controllo il diabete soprattutto per evitare l'insorgere delle complicanze, le quali si dividono in acute e croniche. Le prime riguardano principalmente il diabete di tipo 1 e comprendono la chetoacidosi diabetica, il coma ipersmolare e l'ipoglicemia reattiva. Le complicanze croniche invece riguardano principalmente occhi, reni, sistema nervoso e sistema cardiovascolare.

Tra le complicanze del diabete mellito ci sono quindi anche quelle che riguardano il cuore e i vasi. Il cuore è il perno della circolazione sanguigna, il motore che consente di trasportare l'ossigeno ricevuto dai polmoni alle cellule di tessuti e organi per nutrirla e di scambiare l'anidride carbonica a livello dei polmoni. Il sangue circola nell'organismo giungendo alle arterie grazie all'azione di pompa effettuata dal cuore durante il ciclo cardiaco che consiste nella sistole e nella diastole ritmici dell'intera massa muscolare del cuore. La contrazione di ogni cellula è dovuta alla propagazione del potenziale d'azione lungo una rete internodale ed avviata dal nodo seno-atriale. La registrazione nel tempo dell'attività elettrica del cuore è rappresentata dall'onda semiperiodica denominata elettrocardiogramma (ECG), composta da onde, segmenti ed intervalli la cui analisi permette di distinguere un soggetto sano da uno patologico. Può capitare che il nodo seno-atriale non funzioni correttamente causando aritmie, in questo caso si può impiantare nel soggetto un Pacemaker, il quale è in grado di generare impulsi andando così a sostituire la funzione del nodo seno-atriale. Per esaminare il corretto funzionamento del Pacemaker, per studiare le aritmie ed individuare le alterazioni del ritmo cardiaco a comparsa sporadica si può utilizzare l'Holter, ovvero un dispositivo

che, applicato sul paziente tramite degli elettrodi, permette di registrare l'ECG per un arco temporale che può durare anche 48 h.

Le conseguenze cardiovascolari del diabete si dividono in macrovascolari e microvascolari ed in generale esse aumentano il rischio di contrarre malattie cardiovascolari anche letali nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici. Tali complicanze rappresentano infatti la principale causa di morte in questi soggetti. Il diabete provoca inoltre un'alterazione dell'ECG dei soggetti che ne soffrono, caratterizzata dall'allungamento dell'intervallo QT come conseguenza dell'iperglicemia e ad un accorciamento del QT e un aumento della frequenza cardiaca in seguito ai pasti ad alto contenuto calorico a causa del rilascio del peptide C.

In questa sede è stato effettuato uno studio con lo scopo di individuare gli effetti del diabete sull'ECG. È stato preso in esame un signore anziano diabetico al quale è stato messo un Holter per la registrazione continua dell'ECG, applicando gli elettrodi sfruttando la configurazione a 10 elettrodi e 12 derivazioni Mason-Likar. L'ECG è stato successivamente analizzato tramite il software apposito e infine sono stati creati dei grafici, basati sull'analisi fatta, che riportano la variazione della frequenza cardiaca HR, dell'intervallo QT e della sua deviazione standard. Da questo studio, come riportato anche sopra, è scaturito che il QT del paziente risulta essere abbastanza lungo durante tutta la durata della registrazione, aggirandosi intorno ai 420-440 ms, ma tende a diminuire dopo i pasti, per una durata di circa 4 ore, con un corrispondente aumento della frequenza cardiaca di circa 10-20 bpm.

Chi soffre di diabete ha un alto rischio di sviluppare malattie cardiovascolari anche rischiose per la vita e sulla base di quest'ultime informazioni si può dire anche che, nei diabetici, si possono verificare battiti con intervalli QT troppo brevi o troppo lunghi a causa delle sue variazioni provocate dal diabete stesso. Queste variazioni vanno a destabilizzare elettricamente il cuore aumentando ulteriormente il rischio di aritmie. È quindi molto importante tenere sotto controllo il diabete ed in particolare l'ECG di queste persone, nonché instaurare una strategia di prevenzione sia per i diabetici che per i soggetti a rischio, e non sottovalutare anche la ricerca e lo studio sempre più approfondito di questa malattia.

INDICE

| | |
|---|------------|
| INTRODUZIONE..... | I |
| CAPITOLO 1: IL DIABETE..... | 1 |
| 1.1 L'insulina..... | 2 |
| 1.2 Classificazione del diabete mellito..... | 3 |
| 1.3 Cause del diabete mellito..... | 5 |
| 1.4 Segni e sintomi del diabete..... | 7 |
| 1.5 Insulino-resistenza..... | 8 |
| 1.6 Complicanze del diabete mellito..... | 9 |
| 1.7 Terapia del diabete mellito..... | 11 |
| | |
| CPITOLO 2: IL CUORE E IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE..... | 14 |
| 2.1 La fisiologia del cuore..... | 14 |
| 2.2 Circolo cardiaco e attività elettrica del cuore..... | 16 |
| 2.3 Potenziali d'azione..... | 20 |
| 2.4 L'Elettrocardiogramma..... | 23 |
| 2.5 Il Pacemaker..... | 27 |
| 2.6 L'Holter..... | 29 |
| | |
| CAPITOLO 3: RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DIABETE..... | 31 |
| 3.1 Valutazione del rischio cardiovascolare nel diabete..... | 32 |
| 3.2 Variazioni dell'intervallo QT nel diabete..... | 34 |
| | |
| CAPITOLO 4: RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DIABETE: ANALISI DI UN CASO REALE..... | 38 |
| 4.1 Acquisizione dati..... | 38 |
| 4.2 Risultati dello studio..... | 41 |
| | |
| CONCLUSIONE..... | II |
| BIBLIOGRAFIA..... | III |
| RINGRAZIAMENTI..... | V |

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di livelli di glucosio nel sangue più elevati rispetto alla norma (si parla di iperglicemia), a causa di un'inadeguata o assente produzione dell'ormone insulina (diabete di tipo 1 o DM1) o di una scarsa capacità dei tessuti di utilizzare l'insulina stessa (diabete di tipo 2 o DM2). L'insulina è l'ormone prodotto dal pancreas, che consente al glucosio l'ingresso nelle cellule e il suo conseguente utilizzo come fonte energetica. Quando questo meccanismo è alterato, il glucosio si accumula nel circolo sanguigno. Se l'iperglicemia non viene tenuta sotto controllo, il diabete progredisce e nel lungo termine può creare serie complicanze a tutti gli organi: cuore, cervello e vasi, nervi periferici, reni, occhi e piede.

In Italia si stima che siano affette da diabete circa 3 milioni di persone, destinate pressoché a raddoppiare entro il 2025; la malattia attualmente colpisce il 3-5% della popolazione adulta, e il 10% o più nell'età avanzata. Questa patologia è attualmente responsabile secondo il Ministero della Salute del consumo del 15-20% delle risorse sanitarie totali, e il costo pro capite di un diabetico è pari a circa tre volte quello dei non diabetici. Il diabete è quindi una condizione cronica, senza cura risolutiva ma se non viene trattato adeguatamente, può comportare numerose complicanze sia nel breve che nel lungo periodo; in particolare, per quanto riguarda le conseguenze a lungo termine, tra le più probabili, nonché più rischiose, troviamo le complicanze che coinvolgono il sistema cardiovascolare, in quanto la morbilità e la mortalità cardiovascolare aumentano nei pazienti diabetici.

È fondamentale dunque che i soggetti diabetici seguano uno stile di vita sano, assumano le medicine che gli vengono prescritte dai medici e, se necessario, facciano iniezione sottocutanea di insulina. È importante inoltre che essi si sottopongano a degli esami strumentali per lo screening della cardiopatia diabetica, tra cui ad esempio l'esame dell'ECG che va effettuato una volta l'anno, come screening della cardiopatia ischemica nelle persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio.

In questa sede ci proponiamo di studiare il rischio cardiovascolare in un soggetto diabetico anziano portatore di Pacemaker, registrando tramite l'Holter il tracciato cardiaco per 26 ore e valutando l'influenza del diabete nel suo tracciato ECG tramite l'analisi degli intervalli QT e dell'eventuale correlazione tra l'iniezione di insulina e l'entrata in azione del pacemaker.

CAPITOLO 1

IL DIABETE

Il diabete il cui nome più appropriato sarebbe diabete mellito, è la più nota malattia metabolica che può interessare l'essere umano. Uno dei segni clinici caratteristici di tale patologia è la presenza di zucchero nelle urine, che vi giunge attraverso il rene quando la sua concentrazione nel sangue supera un certo valore, infatti il diabete mellito è una patologia cronica, caratterizzata da iperglicemia, cioè da un aumento degli zuccheri (glucosio) presenti nel sangue. Si verifica una condizione di iperglicemia quando la glicemia è maggiore di 100 mg/dl a digiuno o di 140 mg/dl a due ore da un pasto e in particolare si diagnostica il diabete quando i livelli di glucosio nel sangue sono per 2 volte consecutive uguali o superiori a 126 mg/dl ^[2]. L'insorgenza del diabete mellito è legata all'insulina (l'ormone secreto dal pancreas, impiegato per il metabolismo degli zuccheri e degli altri componenti del cibo da trasformare in energia per l'intero organismo): infatti può dipendere da un difetto nella funzione o da un deficit di produzione dell'insulina.

Il diabete mellito comprende quindi un gruppo di disordini metabolici caratterizzati dal persistere di un livello glicemico instabile, risultante da un deficit di secrezione di insulina, da un deficit dell'azione periferica dell'insulina, o da entrambi i fattori.

Il diabete colpisce complessivamente il 4,9% della popolazione, a cui bisogna aggiungere l'1% delle forme non diagnosticate. Il 19,9% di soggetti al di sopra dei 75 anni presenta diabete. La percentuale è in netto aumento: per il 2030 si prevedono 500 milioni di malati (7-8% della popolazione mondiale) e il diabete passerà a essere la 7a causa più comune di morte (attualmente è 11a) e la causa più frequente di malattie cardiovascolari. Il tipo 2 prevale a livello di incidenza (90-92%) sul tipo 1 (8-10%) ^[1]. Un'interessante ipotesi avanzata per spiegare l'aumentata incidenza del diabete nella nostra epoca è legata a un insieme di geni, detti thrifty genes (geni risparmiatori) ^[7], finora mai isolati. Pare che in passato questi geni permettessero la sopravvivenza in condizioni avverse, come le carestie, essendo in grado di ricavare una grande quantità di energia anche con l'assunzione di piccole quantità di alimenti. Nonostante in passato questo gene rappresentasse un grande vantaggio, oggi la sua presenza (comunque minima) favorisce l'assunzione di nutrienti dagli alimenti, aumentando la predisposizione al diabete. Questa è tuttavia solo un'ipotesi, non essendo mai stata dimostrata la reale presenza del gene in nessun genoma umano.

1.1 L'insulina

L'insulina è un ormone di natura proteica, prodotto da cellule pancreatiche chiamate "cellule β delle isole del Langerhans" [2].

L'insulina è l'ormone anabolico per eccellenza, infatti essa:

- Facilita il passaggio del glucosio dal sangue alle cellule, effettuando quindi un'azione ipoglicemizzante (abbassa la glicemia). Inoltre favorisce l'accumulo di glucosio sotto forma di glicogeno (glicogenosintesi) a livello epatico ed inibisce la degradazione di glicogeno a glucosio (glicogenolisi).
- Facilita il passaggio degli aminoacidi dal sangue alle cellule, ha quindi una funzione anabolizzante perché stimola la sintesi proteica e inibisce la neoglucogenesi (ovvero la formazione di glucosio dagli aminoacidi).
- Facilita il passaggio degli acidi grassi dal sangue alle cellule, stimola la sintesi di acidi grassi a partire da glucosio e aminoacidi in eccesso ed inibisce la lipolisi (cioè l'utilizzazione degli acidi grassi a scopo energetico).
- Facilita il passaggio di potassio nelle cellule.
- Stimola la proliferazione cellulare.
- Stimola l'uso del glucosio per la produzione di energia.
- Stimola la produzione endogena di colesterolo.

In condizioni normali l'insulina, rilasciata dal pancreas, entra nel circolo sanguigno permettendo l'entrata del glucosio nelle cellule, che lo utilizzeranno o lo depositeranno come riserva, a seconda delle richieste metaboliche. Questo spiega come mai ad una carenza o ad un'alterata azione insulinica si unisce un aumento degli zuccheri presenti in circolo, caratteristica, questa, tipica del diabete.

In particolare, il diabete può essere dovuto a:

- Una ridotta disponibilità di insulina: c'è meno insulina di quanta ne servirebbe all'organismo per il suo corretto funzionamento;
- dalla scarsa sensibilità all'ormone da parte dei tessuti bersaglio: "insulino-resistenza";
- Una combinazione dei due sopraccitati fattori: l'insulina è poca e non funziona in modo adeguato.

1.2 Classificazione del Diabete Mellito

Attualmente, la comunità medico-scientifica riconosce l'esistenza di 3 grandi tipologie di diabete mellito, che sono: il diabete di tipo 1, il diabete di tipo 2 e il diabete gestazionale ^[3]. Tale suddivisione risale al 1997 ed è stata formulata dall'OMS e dall'ADA (American Diabetes Association, in inglese, e Associazione Americana per il Diabete, in italiano) ed è riconosciuta a livello internazionale.

- Diabete di tipo 1 (in sigla DM1 o T1DM):

Il diabete di tipo 1 è una patologia cronica, autoimmune, dovuta alla mancata produzione di insulina da parte del pancreas, per distruzione delle isole che la producono per cause immunitarie. Sostanzialmente la causa di fondo è un malfunzionamento del sistema immunitario, il quale, riconoscendo come estranee le cellule beta pancreatiche delle isole di Langerhans, le aggredisce e le distrugge. È una forma di diabete che si genera prevalentemente nell'infanzia e nell'adolescenza (tra i 2 e i 25 anni, motivo per cui un tempo veniva definito diabete infantile), anche se non sono rari i casi di soggetti più adulti, intorno ai 40 anni. Si manifesta in maniera spesso improvvisa e con sintomi come stanchezza, sete intensa e produzione di grandi quantità di urine, calo di peso, disidratazione.

Il diabete non si manifesta immediatamente. Un soggetto che presenta una predisposizione genetica dovrà comunque incorrere in un evento precipitante (i fattori di rischio ambientali o dietetici) per scatenare i processi autoimmunitari e quindi cominciare il processo di distruzione delle cellule β con conseguente diminuzione progressiva del rilascio di insulina. Tuttavia il diabete diviene manifesto solo nel momento in cui la massa delle cellule β scende al di sotto del 10%. Prima di questo evento si verifica la cosiddetta luna di miele, una fase del diabete caratterizzata da una ipersecrezione di insulina da parte delle cellule β non ancora distrutte, con l'obiettivo di compensare l'ipoproduzione di insulina indotta dalla patogenesi diabetica. Le persone che vivono col diabete di tipo 1 devono quindi assumere dall'esterno l'insulina, attraverso più iniezioni sottocute nella giornata o attraverso una piccola pompa (microinfusore) che infonde sottocute continuamente l'insulina di cui hanno bisogno.

- Diabete di tipo 2 (in sigla DM2 o T2DM):

Il diabete di tipo 2 è una malattia cronica causata da un'alterazione della quantità e del funzionamento dell'insulina prodotta e caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue. È la forma più frequente di diabete (96%), che solitamente si manifesta in età adulta, soprattutto in persone sovrappeso o obese, che hanno una familiarità per diabete (vedi tabella 1). La comparsa è graduale e spesso resta senza sintomi a lungo, finché i valori di glicemia nel sangue diventano talmente elevati da provocare sete intensa e urina frequente o comparsa di infezioni urinarie o genitali. Il diabete di tipo 2 comprende tutte le forme di diabete dovute a un deficit di secrezione dell'insulina, da parte delle cellule beta pancreatiche delle isole di Langerhans e alla resistenza dei tessuti dell'organismo all'azione dell'insulina (condizione, questa, nota come insulino-resistenza). La terapia principale del Diabete Tipo 2 è l'attività fisica regolare e costante e l'alimentazione corretta, idonea a ridurre il peso in eccesso, per ripristinare il corretto funzionamento dell'insulina. Allo stile di vita idoneo, si aggiungono i farmaci, che oggi offrono una scelta molto varia, ma il primo che si utilizza è la metformina, che aiuta a migliorare il funzionamento della insulina.

In una classificazione meno recente, quello che oggi è noto come “diabete di tipo 2”, veniva chiamato “non insulinodipendente”, perché a differenza del diabete di tipo 1 non veniva assunta insulina dall'esterno. Ora però tale termine è divenuto obsoleto perché è sempre più frequente l'utilizzo di somministrazioni di insulina per il controllo della glicemia anche per questo tipo di diabete.

| | Tipo 1 | Tipo 2 |
|------------------------------|---|---|
| Prevalenza | Circa 0,5% | Circa 5% |
| Sintomatologia | Sempre presente Spesso eclatante e a inizio brusco | Spesso modesta o assente |
| Tendenza alla chetosi | Presente | Assente |
| Peso | Generalmente normale | Generalmente in eccesso |
| Età all'esordio | Più comunemente <30 anni | Più comunemente >40 anni |
| Complicanze croniche | Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi | Spesso presenti al momento della diagnosi |
| Insulina circolante | Ridotta o assente | Normale o aumentata |
| Autoimmunità | Presente | Assente |
| Terapia | Insulina necessaria sin dall'esordio | Dieta, farmaci orali, iniettivi, terapia sostitutiva con insulina |

Tabella 1: confronto tra diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2

- Diabete gestazionale (in sigla GDM):

Il diabete gestazionale (GDM) o diabete gravidico è una particolare forma di diabete di tipo 2 che si presenta all'incirca nel 10% delle gravidanze nella seconda metà o nell'ultimo trimestre e che tende a scomparire in seguito al parto, ma rappresenta comunque una condizione di rischio per la madre di sviluppare il diabete negli anni a venire. I fattori di rischio per il GDM sono: età > 35anni, familiarità per diabete, obesità, etnie ad alto rischio.

Oltre alle tre sopracitate forme di diabete, è presente anche una quarta particolare forma, la late autoimmunity diabetes adult (LADA) ^[7]:

Il diabete autoimmune dell'adulto (LADA o NIRAD - Non Insuline Requiring Autoimmune Diabetes) è una forma di diabete particolare, identificata intorno ai primi anni '90, caratterizzata dall'insorgenza in età adulta e da una base autoimmunitaria. A differenza del diabete di tipo 1, il LADA comporta una distruzione delle cellule β in un tempo che va da molti mesi a diversi anni. Una delle ipotesi che spiega questa particolarità è quella secondo cui il soggetto è in grado di resistere alla reazione autoimmune producendo nuove cellule β che, almeno per qualche tempo, si sottraggono all'attacco degli anticorpi. Di conseguenza il fabbisogno insulinico emerge gradualmente, tant'è che il paziente, essendo nella condizione di insulino-indipendenza, viene spesso classificato come affetto da diabete mellito di tipo 2. Presto, però egli diventa insulino-dipendente e può andare incontro a chetoacidosi, caratteristiche tipiche del diabete di tipo 1.

1.3 Cause del Diabete Mellito

Come è già stato detto, con il termine diabete si indica un gruppo di patologie correlate all'incapacità di produrre sufficiente insulina e/o di rispondere ad essa. Ciò causa elevate concentrazioni di glucosio nel sangue (iperglicemia) e può portare ad una serie di problemi di salute acuti e cronici, alcuni di essi pericolosi per la sopravvivenza. Le persone affette da diabete hanno delle difficoltà a metabolizzare il glucosio, la principale fonte di energia dell'organismo. Normalmente, dopo un pasto, i carboidrati vengono scomposti in glucosio e altri zuccheri semplici. Ciò causa l'aumento di glucosio nel sangue e stimola il pancreas a rilasciare insulina in circolo. L'insulina è l'ormone prodotto dalle cellule beta del pancreas e regola il trasporto di glucosio nella maggior parte delle cellule dell'organismo e collabora col glucagone, un altro ormone pancreatico, per

mantenere le concentrazioni di glucosio entro limiti ristretti. Se un individuo non è in grado di produrre sufficiente insulina, o se le cellule dell'organismo sono resistenti ai suoi effetti (insulino resistenza), allora viene trasportata una minor quantità di glucosio dal sangue all'interno delle cellule. I livelli di glucosio nel sangue rimangono alti, ma le cellule dell'organismo vengono "affamate". Ciò può causare problemi di salute sia a breve termine che a lungo termine, in relazione alla gravità della carenza insulinica e/o della resistenza. Il diabetico deve tenere sotto controllo la glicemia quotidianamente e nel lungo periodo per evitare problemi di salute e complicazioni.

Il diabete tipo 1 è di origine autoimmune ed è la conseguenza di una distruzione, relativamente rapida, delle cellule del pancreas che producono insulina. La distruzione è operata da sostanze (anticorpi, citochine) prodotti dalle cellule del sistema immunitario dell'organismo probabilmente in risposta ad un virus o a uno o più tossici presenti nell'ambiente (alimenti). Per questo tipo di diabete è assolutamente necessaria la terapia con le iniezioni di insulina perché in poco tempo l'organismo non produce più insulina (carenza assoluta di insulina). Le cause del diabete di tipo 1 non sono completamente chiare, ma si riconoscono infezioni virali anche banali, che possono attaccare e distruggere le cellule del pancreas che producono insulina, quali:

- morbillo
- cytomegalovirus
- Epstein-Barr
- coxsackie virus.

Nonostante siano stati condotte molte ricerche, al momento non c'è alcuna dimostrazione che il diabete tipo 1 può essere prevenuto con un particolare stile di vita o con farmaci.

Il diabete tipo 2 si sviluppa, nell'arco di molti anni, per un deficit di produzione di insulina che però non è mai tanto grave come quello presente nel diabete tipo 1 e non dipende dall'autoimmunità. Multiple alterazioni genetiche e fattori acquisiti (ambientali) sono responsabili di un deficit di insulina che in genere si associa ad una minore efficacia dell'insulina. Anche quest'ultima (insulino-resistenza) è causata da multiple alterazioni genetiche che interagiscono con fattori acquisiti. In questo tipo di diabete non c'è abbastanza insulina per far fronte alle necessità dell'organismo (carenza relativa di insulina). Per il Diabete Tipo 2 i principali fattori di rischio sono:

- sovrappeso e obesità;

- fattori genetici: la familiarità aumenta il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2;
- etnia: il maggior numero di casi si registra nelle popolazioni dell’Africa sub-sahariana e del Medio Oriente e Nord Africa;
- fattori ambientali, soprattutto legati agli stili di vita scorretti (sedentarietà ed obesità);
- diabete gestazionale, ossia il diabete che compare nel corso di una gravidanza;
- età: il diabete di tipo 2 aumenta all’aumentare dell’età, soprattutto al di sopra dei 65 anni;
- dieta a elevato contenuto di grassi che favorisce l’obesità;
- consumo di alcol;
- sedentarietà.

L’eccesso di peso è uno dei principali fattori di rischio di diabete tipo 2: una dieta ipocalorica in persone con eccesso di peso e glicemia non ottimale ha dimostrato di essere in grado di prevenire il diabete. Anche la sedentarietà è un importante fattore di rischio di diabete tipo 2, quindi svolgere attività fisica aiuta a prevenire il diabete.

1.4 Segni e sintomi del diabete

I sintomi della malattia, che dipendono dai livelli di zucchero nel sangue, sono;

- poliuria, ossia l’elevata quantità di produzione di urina anche durante la notte (nicturia);
- intensa sensazione di sete (polidipsia);
- polifagia (fame intensa);
- esigenza dell’organismo di reintegrare i liquidi e forte disidratazione (secchezza delle mucose);
- sensazione di stanchezza (astenia);
- perdita di peso;
- frequenti infezioni;
- annebbiamento della vista

Nel diabete tipo 1 si manifestano rapidamente e con grande intensità; nel diabete di tipo 2, invece, i sintomi sono meno evidenti, hanno uno sviluppo molto più lento e possono passare inosservati per mesi o anni. Spesso la diagnosi avviene per caso, in occasione di esami fatti per qualsiasi ragione: il riscontro di una glicemia > 126 mg/dl permette di fare diagnosi di diabete di tipo 2, che va confermata con un secondo dosaggio di glicemia e di emoglobina glicata HbA1c.

1.5 Insulino-Resistenza

L'insulino resistenza è una condizione caratterizzata dalla diminuzione degli effetti biologici dell'insulina; quello che succede è che la quantità fisiologica di insulina produce una risposta ridotta che non riesce a svolgere adeguatamente la sua funzione di ridurre la glicemia, perché i tessuti in cui dovrebbe agire sono "resistenti" alla sua azione. Di conseguenza l'insulino resistenza stimola il pancreas a secernere una maggior quantità di insulina per compensare il cattivo funzionamento, determinando così iperinsulinemia. Nella maggior parte dei pazienti l'iperinsulinemia compensa la resistenza insulinica anche per diversi anni. Quando però la risposta insulinica non è più adeguata alla richiesta si instaura uno stato iperglicemico che può progressivamente evolvere nel diabete mellito tipo 2.

La resistenza insulinica può essere di tipo "splancnico", quando interessa il metabolismo epatico, o di tipo "periferico", quando coinvolge il muscolo scheletrico ^[4]. Nell'ultimo caso il glucosio può essere metabolizzato attraverso due vie: quella ossidativa, con produzione finale di anidride carbonica ed acqua; e quella non ossidativa, finalizzata alla glicogenosintesi. Nella maggior parte dei casi di insulino-resistenza è soprattutto la via non ossidativa ad essere compromessa.

Numerose osservazioni epidemiologiche sia trasversali che prospettiche hanno documentato che la presenza di insulino-resistenza e di iperinsulinemia si accompagna a molteplici fattori di rischio cardiovascolare, tra cui in particolare il diabete.

Da studi recenti sulla genetica della popolazione è scaturito che l'insulino-resistenza potrebbe essere ereditabile (nel 40-50% dei casi). Infatti gli autori di uno studio pubblicato su Journal of Clinical Investigation, sostengono di aver individuato il gene dell'insulino-resistenza, sconosciuto fino ad allora. Alla Stanford University (USA) è stato esaminato il DNA di oltre 5.000 soggetti, arrivando così a scoprire che una variante particolare del gene codificante per l'N-aciltransferasi 2 (NAT2) risulta associata ai fattori di rischio per diabete e cardiopatie. Una conferma di questa scoperta è stata ottenuta da un altro esperimento, svolto sempre in America, effettuato sui topi, ai quali è stato inibito il Nat1, ortologo del NAT2. Dai risultati dello studio è scaturito che i topi con deficit di Nat1 presentano elevati livelli di glicemia, insulinemia e trigliceridi a digiuno, e inoltre hanno anche una ridotta sensibilità all'insulina. I ricercatori americani sono giunti quindi alla conclusione che le mutazioni di NAT2 possano essere considerate alla base dell'insulino-resistenza, almeno in alcuni individui ^[5].

Si stima che ad essere affetto da insulino-resistenza, carattere spesso associato all'obesità, sia un americano adulto su tre e la prevalenza di questa condizione a livello mondiale è in aumento a causa dell'epidemia di obesità. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano con il tempo il diabete di tipo 2 è presente l'insulino-resistenza e inoltre l'insulino-resistenza viene anche considerata un'alterazione necessaria, anche se non sufficiente, per la comparsa di iperglicemia. Una migliore conoscenza delle basi genetiche della sensibilità all'insulina potrebbe condurre ad una diagnosi precoce e ad un trattamento personalizzato, prima che si sviluppino diabete o complicanze cardiovascolari.

La coesistenza di una predisposizione genetica e di fattori ambientali (tipici dello stile di vita occidentale, come la dieta ipercalorica) inducono, con i meccanismi già visti, una insulino-resistenza. Questa evolve in tre stadi ^[7]:

- alterato metabolismo del glucosio: la sensibilità insulinica diminuisce al 70% di quella normale, ma contemporaneamente si assiste a un aumento della secrezione insulinica del 50%. È questa la fase compensata del TIIDM, in cui non si hanno evidenze cliniche della malattia.
- ridotta tolleranza al glucosio: la sensibilità insulinica è al 50% di quella normale, mentre le cellule β cominciano a ridurre la secrezione di insulina, che torna tuttavia intorno ai valori normali.
- diabete mellito tipo II: la sensibilità all'insulina scende al 30% di quella normale e vi è un declino funzionale delle cellule β , che ora secernono la metà dell'insulina normale, con il conseguente aumento di produzione epatica di glucosio. Solo in quest'ultima fase si interviene con la terapia insulinica

1.6 complicanze del diabete mellito

I rischi peggiori per i pazienti affetti da diabete mellito sono dovuti all'insorgere delle complicanze.

Per prevenire queste patologie è di fondamentale importanza che il paziente rispetti la dieta che gli è stata assegnata, faccia attività fisica e monitori costantemente i valori della glicemia.

Le complicanze del diabete si dividono in acute e croniche ^[6]:

Le complicanze acute interessano principalmente i soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 e si caratterizzano per la carenza o l'assenza di insulina. Sono molto rischiose, al punto da mettere a

repentaglio la vita del paziente, perciò devono essere trattate adeguatamente e in regime di ricovero ospedaliero. Tra di esse troviamo la chetoacidosi diabetica e il coma ipersmolare:

la carenza o assenza dell'insulina, come nel diabete di tipo 1, sfavorisce l'entrata del glucosio nelle cellule e quindi la produzione di energia. Di conseguenza, non riuscendo più il glucosio a penetrare nelle cellule, l'organismo, per produrre energia, è costretto ad usare i lipidi. In questo modo, il corpo riesce a produrre energia, ma al contempo genera anche i corpi chetonici, che poi vengono eliminati con le urine. Se i corpi chetonici sono presenti in concentrazioni troppo elevate, possono causare la chetoacidosi diabetica. I sintomi più comuni della chetoacidosi sono mancanza di appetito, dolori addominali, nausea e vomito. Essa è una malattia che potrebbe progredire fino al coma chetoacidotico, è quindi importante che venga curata rapidamente. Un'altra complicanza acuta è il coma iperosmolare, caratterizzato da iperglicemia grave, disidratazione estrema e iperosmolarità plasmatica. È più frequente nell'anziano che non assume sufficienti quantità di liquidi e il sintomo principale è lo stato confusionale.

Un'altra complicanza acuta è l'ipoglicemia reattiva:

l'ipoglicemia è legata al trattamento farmacologico e consiste in un brusco calo degli zuccheri nel sangue. È caratterizzata da malessere, sudorazione, tremori, astenia e tachicardia. Nei casi più gravi può portare all'ospedalizzazione, al coma ipoglicemico e alla morte. È importante quindi saper riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia reattiva ed eventualmente prestare le prime cure.

Le complicanze croniche invece sono principalmente a carico di: occhi, reni, sistema cardiovascolare e sistema nervoso:

- Occhi: le persone con diabete mellito corrono il rischio di sviluppare diversi tipi di malattie degli occhi, fra cui retinopatia, cataratta e glaucoma, tutte malattie che possono portare alla cecità.

– La retinopatia è la malattia degli occhi più diffusa nelle persone affette da diabete ed è causata da una lesione dei vasi sanguigni della retina che possono gonfiarsi e produrre fluido.

– La cataratta è una malattia che offusca la retina dell'occhio. Si tratta spesso di una complicanza precoce del diabete.

– Il glaucoma è una pressione troppo alta del fluido all'interno dell'occhio che può colpire il nervo ottico e portare alla perdita della vista.

- Reni: il diabete può danneggiare anche i vasi sanguigni renali, rendendo difficile la purificazione del sangue. E' infatti la causa principale delle insufficienze renali. Il 20% dei pazienti diabetici manifesta la nefropatia diabetica, ossia una malattia che deteriora la funzione renale, impedendo quindi ai reni di svolgere la loro normale funzione, perciò le sostanze tossiche, che vengono normalmente eliminate con le urine, si accumulano nell'organismo.
- Sistema cardiovascolare: l'iperglicemia può danneggiare i vasi sanguigni, e portare alle complicanze cardiovascolari, fra cui ipertensione e colesterolo elevato (di cui se ne parlerà nel dettaglio nel capitolo 3). I pazienti diabetici hanno, rispetto ai soggetti non diabetici, un rischio di 2-4 volte maggiore di sviluppare malattie cardiovascolari, come infarto del miocardio e ictus cerebrale. Le malattie cardiovascolari, infatti, rappresentano la principale causa di morte (80% circa) nei pazienti diabetici.
- Sistema nervoso: l'iperglicemia può danneggiare le cellule nervose al punto che il sistema nervoso potrebbe non inviare correttamente i segnali al corpo. Questo disturbo è chiamato neuropatia. Inizialmente esso colpisce principalmente piedi e mani, presentandosi sotto forma di formicolio e intorpidimento degli arti, ai quali possono aggiungersi anche dei dolori simili ai crampi ai polpacci, insieme a una diminuita sensibilità e alla comparsa di ulcerazioni nei piedi. Se questi disturbi non vengono curati tempestivamente possono degenerare nel piede diabetico, causato da lesioni nervose e vascolari che determinano gravi deformazioni ossee e alterazioni della vascolarizzazione dell'arto che, nei casi più gravi, possono portare anche all'amputazione dell'arto stesso. La neuropatia diabetica può causare anche disturbi a carico di altri organi, come vescica (incontinenza urinaria), tratto gastroenterico (diarrea) e organi sessuali (disfunzione erettile): la neuropatia, infatti, è una delle principali cause di impotenza maschile nei pazienti diabetici.

1.7 terapia del diabete mellito

La terapia del diabete mellito si fonda sulla sinergia di esercizio fisico, dieta e terapia farmacologica.

L'eccesso di peso è il fattore di rischio modificabile più importante nello sviluppo del diabete di tipo 2. L'80- 90% delle persone con diabete de tipo 2 è infatti anche in sovrappeso oppure obeso. È stato dimostrato che la perdita di peso mediante esercizio fisico, e anche mediante la dieta, è un efficace strumento per ridurre la progressione del diabete nei soggetti obesi.

Nel prescrivere una dieta è importante mettere gli obiettivi dietetici in relazione con il tipo di diabete. Nei pazienti obesi con lieve iperglicemia l'obiettivo principale della terapia dietetica è la riduzione del peso. In particolar modo, in tutti i pazienti diabetici, bisogna limitare l'assunzione di colesterolo a 300 mg al giorno ed è consigliato un apporto proteico giornaliero del 10-20% delle calorie totali. L'apporto dei carboidrati deve invece essere del 55-60% e bisogna limitare l'assunzione di grassi insaturi perché promuovono l'ossidazione delle LDL e l'abbassamento del colesterolo HDL [7].

La base terapeutica nel diabete di tipo 1 è l'assunzione di insulina esogena, che però può essere anche utilizzata nel trattamento del diabete di tipo 2. Questa terapia sostitutiva, tuttavia, non è ottimale perché le iniezioni di insulina non possono riprodurre completamente le oscillazioni fisiologiche della secrezione d'insulina. Sono oggi disponibili quattro principali tipi di insulina:

- Gli analoghi dell'insulina ad azione rapida: quando vengono iniettati nel sottocute, si dissociano presto in monomeri e sono assorbiti molto rapidamente, con un picco insulinico a circa 1 ora dall'assunzione e una durata di 2-4 ore. L'insulina ad azione rapida dev'essere quindi assunta 20 minuti prima di ogni pasto.
- L'insulina regolare: comincia il suo effetto ipoglicemizzante entro 15-30 minuti dopo l'assunzione, con un picco a circa 2-4 ore e una durata di 4 ore. Viene somministrata endovena soprattutto nel trattamento della chetoacidosi diabetica e durante il trattamento post-operatorio dei pazienti diabetici bisognosi d'insulina.
- L'insulina NPH: la sua azione ha inizio dopo 30-60 minuti dalla somministrazione, raggiunge il picco in 4-8 ore e cessa dopo 20-22 ore. Sono pertanto necessarie due somministrazioni giornaliere per mantenere un effetto insulinico continuo.
- L'insulina ultralenta: è un cristallo relativamente insolubile di zinco e insulina, sospeso in un tampone di acetato. La sua attività, che comincia a 1-2 ore dalla somministrazione, raggiunge un picco in 9-15 ore che è però inferiore a quello dell'NPH. L'ultralenta viene pertanto utilizzata per fornire una copertura di base in concomitanza con le insuline ad azione breve, che, invece, vengono usate per coprire l'aumento di glucosio associato con i pasti.
- Gli analoghi lenti dell'insulina: hanno un'azione continua, senza picchi e molto duratura (anche più di 24 ore).

L'insulina viene prodotta in flaconi per siringhe o in cartucce per penne o dispositivi precaricati usa e getta (vedi figura 1). L'azione dell'insulina non è la stessa in tutti i soggetti: questa dipende da

alcuni fattori, come il tipo di insulina, lo spessore del tessuto sottocutaneo, la profondità dell'iniezione e l'esercizio fisico. Inoltre è raccomandabile iniettare l'insulina in sedi sempre diverse per evitare la formazione di lipodistrofia, una particolare distruzione del grasso sottocutaneo che si caratterizza in avvallamenti della cute e può interessare la stessa muscolatura, atrofizzandola, e che altera l'assorbimento dell'insulina stessa.

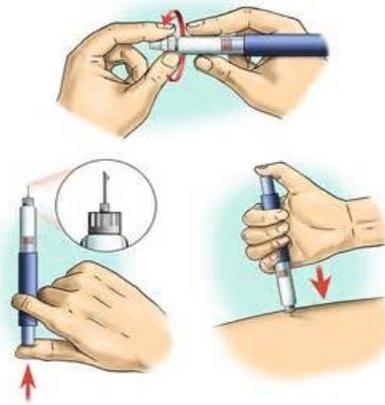


Figura 1: *Penna da insulina per il diabete*

CAPITOLO 2 IL CUORE E IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Il cuore è il perno della circolazione sanguigna, il motore che consente di trasportare l'ossigeno ricevuto dai polmoni alle cellule di tessuti e organi per nutrirla e di scambiare l'anidride carbonica, che rappresenta uno scarto dell'attività metabolica delle cellule, a livello dei polmoni.

2.1 La fisiologia del cuore

Il cuore ^[8] è un organo muscolare cavo, è posto nel mediastino medio fra i due polmoni, dietro lo sterno e le cartilagini costali e davanti alla colonna vertebrale, dalla quale è separato dall'esofago e dall'aorta. Si appoggia inoltre sul diaframma, che lo separa dai visceri sottostanti ed è circondato da un sacco fibroso che prende il nome di pericardio. Il muscolo cardiaco è striato ed involontario e le sue cellule, che hanno una forma corta e tozza, sono chiamate cardiociti o miociti.

Il pericardio è costituito da due foglietti. Il foglietto esterno è chiamato sacco pericardico, mentre quello interno, ovvero quello che riveste la superficie del cuore, si chiama epicardio. I due sono separati dalla cavità pericardica la quale contiene il liquido pericardico che lubrifica i foglietti permettendo al cuore di battere con minimo attrito. Oltre a ridurre l'attrito, il pericardio isola il cuore dagli altri organi toracici e permette alle sue camere di espandersi, opponendosi tuttavia ad una espansione eccessiva. Come si può vedere dalla figura 2, la parete cardiaca è costituita da tre strati: un sottile epicardio che ricopre la superficie esterna, uno spesso miocardio muscolare nel mezzo ed un sottile endocardio che riveste la parte interna delle cavità. L'epicardio è costituito principalmente da un epitelio squamoso semplice posto al di sopra di un sottile tessuto areolare. L'endocardio riveste la superficie interna delle camere del cuore, copre le valvole e si continua con il rivestimento interno dei vasi sanguigni, ovvero l'endotelio. Anch'esso è composto da un epitelio squamoso semplice che riveste un sottile strato di tessuto areolare. Il miocardio è formato dal muscolo cardiaco, si trova tra i due strati precedenti e costituisce la maggior parte della massa del cuore. Esso esegue il lavoro del cuore e il suo spessore varia a seconda del carico di lavoro di ciascuna camera.

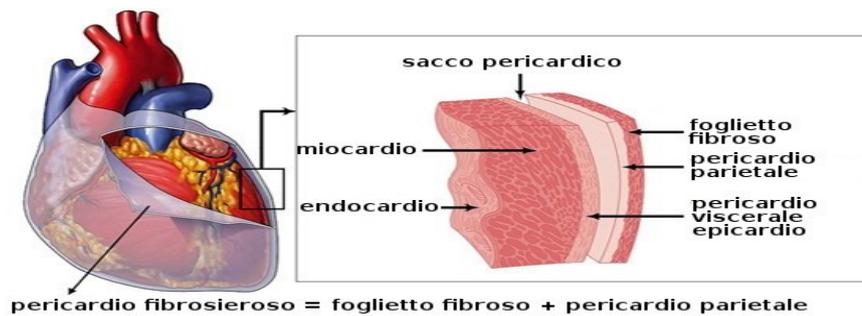


figura 2: *Le membrane del cuore*

Il cuore si divide in due parti, cuore sinistro e cuore destro: nel primo circola sangue arterioso ricco di ossigeno, mentre nel secondo circola sangue venoso desaturato; ognuna di queste sezioni è composta da una cavità superiore, gli atri, composti da pareti sottili che ricevono il sangue che torna al cuore tramite le vene e lo pompano nella cavità inferiore, i ventricoli, costituiti da pareti più spesse ed hanno il compito di spingere il sangue nelle arterie permettendogli così di fluire in tutto l'organismo. In particolare il ventricolo destro pompa il sangue solo nei polmoni, motivo per cui la sua parete è meno spessa rispetto a quella del ventricolo sinistro, colui che invece ha il compito di pompare il sangue nell'intero organismo. Atri e ventricoli sono separati da una parete chiamata setto interatriale.

Dalla figura 3 si osserva che il cuore è dotato di quattro valvole: la valvola tricuspide (nell'atrio destro) e la valvola mitrale (nell'atrio sinistro), che formano le valvole atrioventricolari necessarie per controllare e regolare il flusso sanguigno tra atri e ventricoli. E la valvola polmonare e la valvola aortica che insieme formano le valvole semilunari che mettono in comunicazione il cuore e le grandi arterie. Le valvole atrio-ventricolari hanno i lembi verso il basso (verso il ventricolo) a differenza delle valvole arteriose i cui lembi valvolari sono disposti verso l'alto (verso le arterie) e hanno l'aspetto di una tasca a nido di rondine concava superiormente (motivo per cui queste valvole vengono anche dette "a nido di rondine"). In particolare la valvola tricuspide è composta da tre lembi, mentre quella mitrale (o bicuspidale) è formata solamente da due; Ai lembi delle valvole sono legate le corde tendinee, le quali sono unite sul pavimento del ventricolo ai muscoli papillari, ancorando così le valvole stesse.

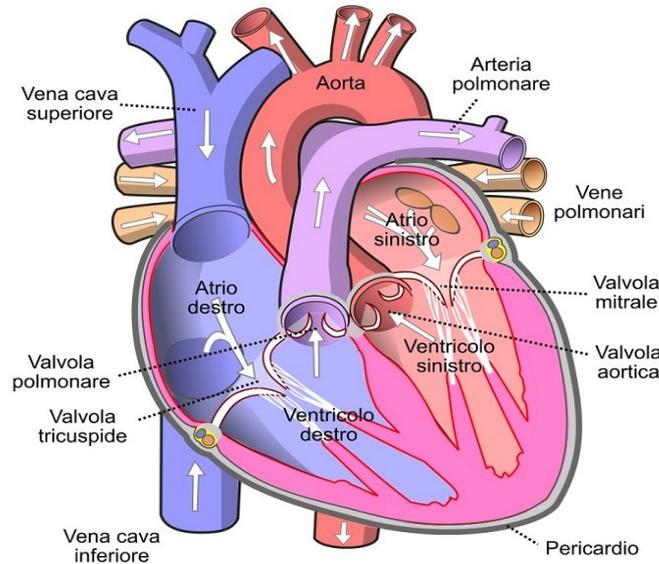


Figura 3: *Conformazione interna del cuore*

2.2 Ciclo cardiaco e attività elettrica del cuore

Il ciclo cardiaco (schematizzato nella figura 4), in quanto tale è un susseguirsi e ripetersi di eventi, per analizzarlo si può quindi iniziare da qualsiasi fase. In questo ambito iniziamo la descrizione partendo dalla pre-sistole atriale:

L'atrio viene riempito di sangue dai grandi vasi, le vene cave a destra e le vene polmonari a sinistra, ed è pronto per spingerlo nel ventricolo. La valvola atrioventricolare è semi-aperta, il sangue defluisce quindi lentamente dall'atrio al ventricolo. Il ventricolo è rilassato, non contratto, ed è parzialmente riempito di sangue, mentre la valvola semilunare (aortica a sinistra, polmonare a destra) è ancora chiusa. Questa fase è chiamata pre-sistole atriale perché riguarda l'atrio, ma dal punto di vista del ventricolo parliamo di diastasi. Inizia poi la fase della sistole atriale, in cui l'atrio contraendosi aumenta la sua pressione fino a che non supera quella presente nel ventricolo. Ciò fa aprire completamente la valvola atrio ventricolare permettendo quindi di far fluire tutto il sangue presente nell'atrio nel ventricolo, completando così il riempimento ventricolare. Il volume di sangue presente nel ventricolo alla fine della diastole è chiamato volume telediastolico. In questa fase le pressioni atriali e ventricolari non sono particolarmente alte e quindi la valvola semilunare rimane chiusa. Durante la contrazione atriale, in seguito al riempimento completo del ventricolo, il volume telediastolico, gravando sulla parete ventricolare, provoca delle forze tensive passive che in sistole ventricolare, grazie alla Legge di Frank-Starling, verranno ampiamente sfruttate per aiutare l'eiezione

di sangue. Segue poi la fase della sistole ventricolare isovolumetrica: il ventricolo inizia a contrarsi e la pressione esercitata dal sangue sulle valvole all'interno del ventricolo e la contrazione ventricolare stessa (attraverso la contrazione dei muscoli papillari e delle corde tendinee) fanno chiudere la valvola atrioventricolare. La pressione ventricolare è comunque minore rispetto a quella presente nel vaso aortico o polmonare e quindi il sangue rimane nella camera ventricolare. Quando la pressione ventricolare aumenta, raggiunge e supera la pressione all'interno dell'aorta o dell'arteria polmonare, la valvola semilunare si apre e inizia la sistole isotonica. Intanto nell'atrio inizia la diastole (e il suo riempimento) nonostante l'innalzamento del piano valvolare che ne aumenta la pressione al suo interno. Durante la sistole ventricolare isotonica quindi l'aorta si apre superati gli 80 mmHg; l'atrio è in diastole e intanto si riempie, mentre la valvola atrioventricolare rimane chiusa a causa delle pressioni esercitate su di essa dal sangue; il ventricolo è in contrazione e sta eiettando il sangue nell'arteria tramite la valvola semilunare per un totale di circa il 60% del volume telediastolico. Al termine di tutta la sistole il volume residuo e che non è stato eiettato verrà chiamato volume telesistolico ed è importante per capire quanto sangue viene espulso ad ogni sistole (frazione di eiezione). Si susseguono due fasi di eiezione, una rapida e una lenta: nella prima il sangue fuoriesce rapidamente grazie alle forze propulsive generate in fase di sistole isometrica, si creano così pressioni elevate fino a 120 mmHg nel cuore sinistro e 25 mmHg circa nel cuore destro. Questa fase è responsabile di circa il 30% di emissione rapida di sangue in fase sistolica. Terminata questa fase, inizia una fase più lenta di eiezione. Questa è la fase che precede la diastole. La forza di spinta del sangue decresce, emettendo tutto il sangue che deve essere spinto in arteria. La pressione si riduce fino a che il flusso di sangue non si inverte per effetto della gravità. Quindi quando le pressioni in diminuzione raggiungono i 100 mmHg, il sangue tenta di ritornare indietro. Le valvole semilunari, accogliendo con le loro cuspidi a forma di nido di rondine il sangue che ritorna, si chiudono e questo fa terminare la fase di eiezione. Terminata l'eiezione di sangue si ha la diastole ventricolare isovolumetrica. Il gravare del sangue nelle arterie fa chiudere le cuspidi delle valvole semilunari aortiche e polmonari. In questo momento tutte le valvole sono chiuse e quindi non c'è alcuna variazione di volume in ventricolo. Ma mentre i volumi rimangono costanti grazie al fatto che tutte le valvole sono chiuse, il ventricolo inizia a rilassarsi dopo la contrazione sistolica. Questo rilassamento della parete ventricolare comporta allora una variazione di pressione. Il ventricolo si rilassa, il sangue che non è stato eiettato (volume telesistolico), subisce sempre meno pressione dalla parete in fase di rilasciamento e quindi la pressione all'interno della camera decresce. La valvola semilunare rimane chiusa grazie alle pressioni vasali che gravano su di essa. La valvola

atrioventricolare è ancora chiusa, almeno fino a quando le pressioni non decresceranno abbastanza. L'atrio è parzialmente riempito ed attende solo che la pressione in atrio sia abbastanza elevata da superare quella ventricolare che si sta rilassando, dopodiché riverserà il suo contenuto in ventricolo. La fase successiva è quella di diastole isotonica rapida che è la fase in cui le pressioni atriali superano le pressioni ventricolari grazie al loro totale rilassamento e il sangue in atrio è libero di riversarsi nei ventricoli grazie alle valvole atrioventricolari che, senza più resistenze, si aprono liberamente facendo così ricominciare il ciclo.

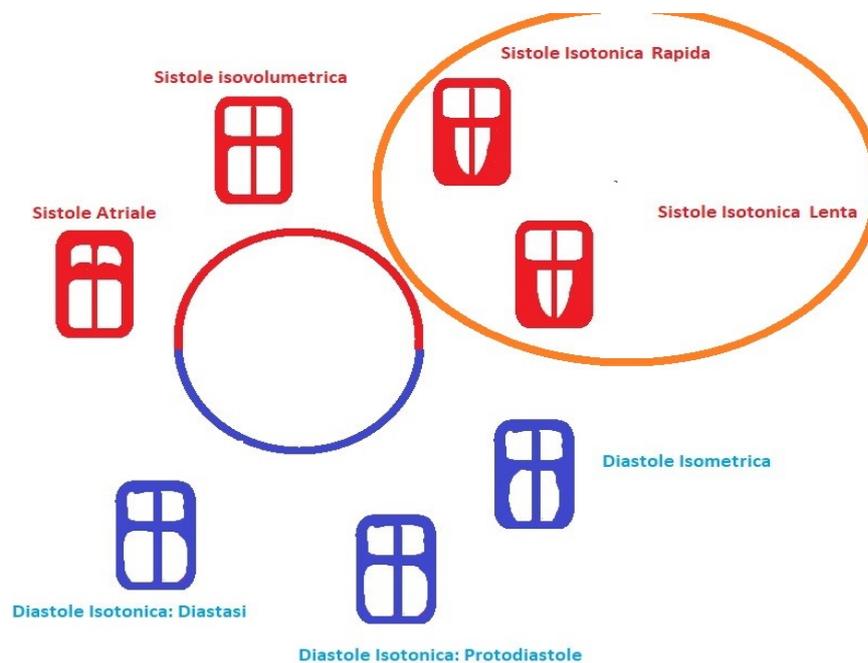


Figura 4: ciclo cardiaco

Il miocardio (o muscolo cardiaco) è costituito da tre tipi di fibre muscolari, differenti sia per dimensioni che per caratteristiche funzionali: le cellule del miocardio che si trovano nel nodo senoatriale e nel nodo atrioventricolare sono autoritmiche. Esse manifestano una velocità di conduzione piuttosto bassa. Morfologicamente sono più piccole delle altre cellule miocardiche e debolmente contrattili. Le cellule miocardiche che si trovano sulla superficie interna della parete dei ventricoli sono invece specializzate per una conduzione rapida e costituiscono il sistema per la propagazione dell'eccitamento attraverso il cuore. Morfologicamente sono di grosse dimensioni e sono debolmente contrattili. Ci sono infine le cellule di dimensioni intermedie che sono fortemente contrattili e costituiscono la massa del miocardio.

Il battito cardiaco consiste nella contrazione (sistole) e nel rilasciamento (diastole) ritmici dell'intera massa muscolare del cuore. La contrazione di ogni cellula è associata ad un potenziale d'azione. L'attività elettrica ha inizio in una regione del cuore detta "pacemaker automatico del cuore" e si propaga di cellula in cellula grazie al fatto che le cellule del miocardio sono accoppiate elettricamente attraverso giunzioni comunicanti.

Nel cuore il potenziale d'azione si origina nel nodo senoatriale (pacemaker) e da qui viene trasmesso rapidamente attraverso una rete internodale, rappresentata in figura 5, costituita da fibre muscolari modificate al nodo atrioventricolare formato da un gruppo di cellule autoritmiche poste in prossimità del pavimento dell'atrio destro. Intanto la depolarizzazione si propaga più lentamente attraverso le cellule miocardiche dell'atrio. Dal nodo atrioventricolare i potenziali d'azione passano a fibre denominate fascio di His che, dividendosi in una branca destra e una sinistra, si dirigono verso la parete che separa i due ventricoli raggiungendo l'apice del cuore. Da qui l'onda di depolarizzazione passa alle fibre del Purkinje che distribuiscono l'eccitazione al miocardio ventricolare permettendo così la sistole ventricolare. Quando i potenziali d'azione si propagano attraverso gli atri incontrano lo scheletro fibroso cardiaco alla giunzione tra atri e ventricoli che impedisce il trasferimento dei segnali elettrici dagli atri ai ventricoli.

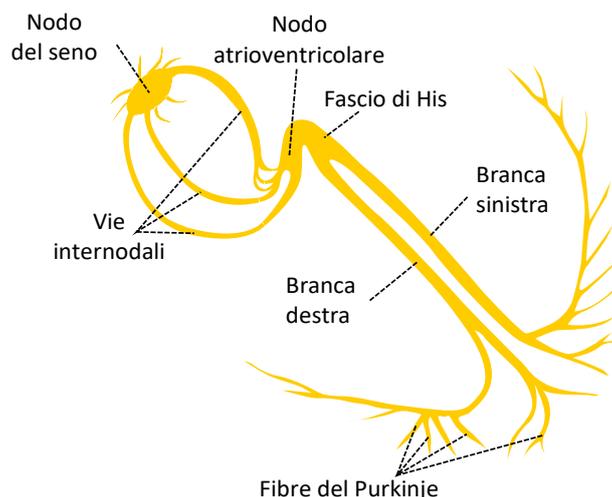


Figura 5: Sistema di conduzione del cuore

2.3 potenziali d'azione

Un potenziale d'azione è un evento di breve durata in cui l'energia di una cellula aumenta rapidamente per poi scendere. I potenziali di azione si verificano in vari tipi di cellule, tra cui quelle del cuore, e sono causati da un rapido cambiamento di carica tra l'interno e l'esterno della loro membrana cellulare. Il potenziale d'azione comporta una rapida inversione della differenza di potenziale, dovuta all'ingresso nella cellula di ioni positivi attraverso specifiche proteine che fungono da canale. Infatti la membrana plasmatica separa gli spazi intracellulari ed extracellulari nei quali sono presenti diverse concentrazioni di ione. In particolare la concentrazione ionica nelle cellule del miocardio sono riportate nella seguente tabella ^[9]:

| IONE | INTERNO | ESTERNO |
|------------------|---------------------|---------|
| Na ⁺ | 15 mM | 145 mM |
| K ⁺ | 150 mM | 4 mM |
| Cl ⁻ | 5 mM | 120 mM |
| Ca ⁺⁺ | 10 ⁻⁴ mM | 2 mM |

Tabella 2: Concentrazione ionica nelle cellule del miocardio

Gli ioni che sono maggiormente concentrati all'interno della cellula tendono a diffondere all'esterno seguendo il gradiente di concentrazione (e viceversa per quelli che sono più concentrati all'esterno), si creerà quindi un aumento di cariche positive (o negative, in base allo ione considerato) all'esterno della cellula e quindi si genera una differenza di potenziale tra interno ed esterno della cellula che impedisce agli ioni di continuare ad uscire dalla cellula. Si arriva così ad una condizione di equilibrio in cui la tendenza dello ione ad uscire dalla cellula sotto la spinta del gradiente di concentrazione è esattamente bilanciata dalla tendenza ad entrare nella cellula sotto la spinta del gradiente di potenziale.

Nel cuore troviamo due tipi di sviluppo del potenziale elettrico: uno riguarda le fibre atriali e ventricolari, un altro riguarda le cellule del nodo seno-atriale. Questo comportamento particolare ha una spiegazione fisiologica: le fibre atriali e ventricolari devono comportarsi in maniera simile alle fibre muscolari, ma dovranno anche assicurare un alto rendimento della pompa cardiaca; il nodo seno-atriale si comporta in maniera diversa da qualsiasi altra fibra, poiché deve assicurare principalmente la generazione del potenziale d'azione.

Il potenziale di membrana nelle cellule eccitabili miocardiche si chiama Potenziale di Riposo e vale -80 mV. In seguito ad uno stimolo il potenziale di riposo si inverte momentaneamente generando il potenziale d'azione. Per quanto riguarda gli atri e i ventricoli possiamo distinguere cinque fasi della creazione del potenziale d'azione, il cui diagramma è riportato in figura 6:

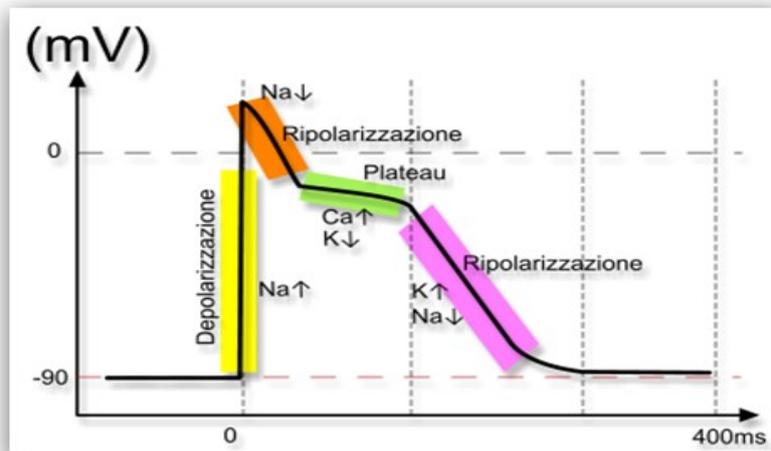


Figura 6: Il potenziale d'azione cardiaco

- **FASE 0:** (di depolarizzazione rapida), dovuta quasi esclusivamente all'ingresso di ioni Na^+ , grazie all'apertura di specifici canali per il Na come risposta ad uno stimolo elettrico di depolarizzazione che porta il potenziale a riposo da -80/-90 mV a -65 mV; L'ingresso di sodio rende il potenziale meno negativo, facendo così aprire nuovi canali per l'ingresso del Na, aumentando il flusso (potenziale rigenerativo), fino ad un valore (-40mV) in cui tutti i canali Na sono aperti; l'ingresso di Na rende l'interno della cellula positivo e l'esterno negativo, questa inversione della polarità di membrana è definita *overshoot*.
- **FASE 1:** (della ripolarizzazione precoce) in questa fase interviene il processo di inattivazione del Na^+ che impedisce che il potenziale d'azione raggiunga il potenziale di Nernst di Na (+60 mV) e produce una prima ripolarizzazione della fibra
- **FASE 2:** (di plateau), durante questa fase si ha l'ingresso del calcio attraverso canali appositi che si attivano e disattivano molto lentamente, definiti Long Lasting (LL). Anche questi canali sono voltaggio-dipendenti e si aprono quando il potenziale diviene meno negativo. Si aprono contemporaneamente anche i canali di K^+ che, a differenza del calcio, fuoriesce dalla cellula. Di conseguenza permane un eccesso di cariche positive all'interno della membrana, ma il

potenziale rimane all'incirca costante in quanto l'ingresso di ioni Ca eguaglia la fuoriuscita di ioni K, producendo il plateau.

- **FASE 3:** (ripolarizzazione finale), in questa fase i canali Ca si chiudono, ma continua la fuoriuscita di K. Le cariche positive in uscita sono maggiori di quelle in ingresso e di conseguenza l'interno della cellula diventa man mano negativo, mentre l'esterno diviene positivo.
- **FASE 4:** (ripristino), nell'ultima fase si ha il ripristino delle concentrazioni ioniche ai valori di riposo, mediante tre principali trasportatori attivi: una Na/K-ATPasi che mediante l'idrolisi dell'ATP espelle 3 ioni Na in cambio di 2 ioni K, uno scambiatore Na/Ca che, sfruttando il gradiente di concentrazione del sodio, espelle uno ione calcio facendo entrare tre ioni sodio ed una Ca-ATPasi, che espelle ioni calcio mediante idrolisi di ATP.

Un miocita che è stato depolarizzato non sarà disponibile per un nuovo potenziale d'azione fino a che esso non si sarà ripolarizzato parzialmente. L'intervallo che separa il potenziale d'azione e il momento in cui il miocita è disponibile per essere nuovamente depolarizzato prende il nome di Periodo Refrattario Assoluto PRA, che, nel caso delle risposte rapide, va dall'inizio della fase 0 a circa metà della fase 3.

La completa eccitabilità viene però ristabilita solo nel Periodo Refrattario Relativo, quando cioè il miocita si è ripolarizzato completamente. Questo periodo è indispensabile per il corretto funzionamento del cuore, perchè permette al ventricolo di riempirsi completamente di sangue prima di contrarsi nuovamente, garantendo quindi un alto rendimento della funzione di pompa del cuore; inoltre permette di avere una netta distinzione tra fase pulsoria (sistole) e fase di riposo (diastole), in maniera tale da permettere l'apporto di sangue attraverso le coronarie, che può avvenire solo in fase diastolica.

Le cellule miocardiche autoritmiche (cellule del nodo senoatriale) possiedono la peculiare capacità di generare potenziali d'azione spontaneamente in assenza di uno stimolo dal sistema nervoso. È questa loro proprietà, detta automatismo, che regola la frequenza cardiaca. Questa proprietà deriva dal loro potenziale di membrana instabile che, come si può vedere dalla figura 7, parte da -60 mV e lentamente sale verso il valore soglia. Ogni volta che il potenziale pacemaker depolarizza la cellula portandola al valore soglia, parte un potenziale d'azione. Alla base del potenziale del pacemaker vi

sono i canali f che si aprono a valori di potenziali negativi e permettono il passaggio di Na e K. In tal caso l'ingresso di Na⁺ supera l'uscita di K⁺ (il Na⁺ ha un gradiente elettrochimico maggiore rispetto al K⁺), il che provoca la lenta depolarizzazione della membrana. Man mano che aumenta la depolarizzazione si verifica la chiusura dei canali f e l'apertura di alcuni canali per il Ca⁺⁺. Il successivo ingresso di calcio continua la depolarizzazione cellulare e il potenziale di membrana si muove gradualmente verso il valore soglia. Raggiunta la soglia si aprono numerosi canali per il calcio a dipendenza, determinando la fase di rapida ascesa del potenziale d'azione di queste cellule. Quando i canali del calcio al picco del potenziale d'azione si chiudono, vengono aperti i canali lenti del K⁺ responsabili della fase di ripolarizzazione (dovuta alla fuoriuscita di K⁺). Il potenziale di membrana a questo punto si appiattisce in una fase detta di "plateau" grazie a due eventi: una diminuzione della permeabilità al K⁺ e un aumento della permeabilità al Ca⁺⁺. Durante il plateau, il cuore si trova in uno stato di refrattarietà assoluta, quindi per tutta la durata della contrazione (della sistole) non può essere nuovamente eccitato. La fase di plateau termina e si verifica la ripolarizzazione del potenziale di membrana quando i canali del Ca⁺⁺ si chiudono e i canali tardivi del K⁺⁺ si aprono.

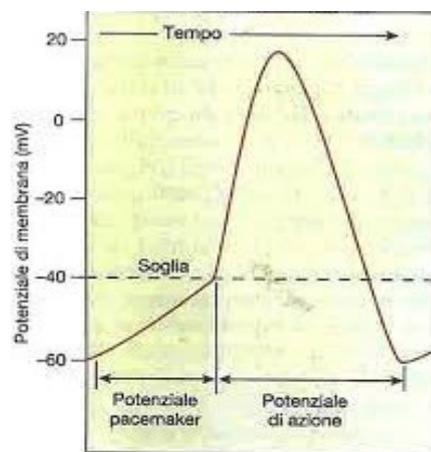


Figura 7: attività elettrica del nodo seno-atriale

2.4 L'Elettrocardiogramma

L'ECG è un'onda semiperiodica e rappresenta la registrazione, nel tempo, dell'attività elettrica del cuore. Durante la propagazione del potenziale d'azione nelle diverse parti del cuore, i fenomeni di depolarizzazione-ripolarizzazione generano campi elettrici che si estendono sulla superficie del corpo. Le variazioni istantanee di grandezza e direzione di questi campi elettrici si rispecchiano in

variazioni delle differenze di potenziale, che possono essere misurate tra punti diversi della superficie corporea. L'ECG è quindi la registrazione, in funzione del tempo, delle differenze di potenziale che si generano in seguito alla propagazione del potenziale d'azione lungo le camere del cuore. E' quindi espressione dell'eccitamento e non della contrazione cardiaca. Più precisamente la contrazione del cuore provocata dalla propagazione del potenziale d'azione porta alla produzione di una corrente ionica la quale, a sua volta, comporta una caduta di potenziale tra due punti non coincidenti del materiale biologico nel quale essa scorre. Dunque tramite un elettrocardiogramma che sfrutta elettrodi posti sulla superficie toracica si può rilevare la differenza di potenziale tra le due linee del campo nelle quali tali elettrodi sono stati posti ed ottenere quindi il segnale ECG.

Rappresentando in ogni istante tutte le cariche positive del cuore come un'unica carica positiva data dalla somma di tutte le cariche positive presenti e facendo lo stesso anche con le cariche negative, considerando che il centro di tutte le cariche positive non coincide con quello delle cariche negative nel corso del processo di depolarizzazione e ripolarizzazione, è possibile immaginare un dipolo elettrico caratterizzato dalla quantità di carica elettrica, dalla distanza tra le due cariche e dall'orientazione della linea congiungente le due cariche che prende il nome di asse elettrico istantaneo del cuore. Il dipolo equivalente viene rappresentato dal vettore cardiaco H, il quale è quindi l'espressione di tutte le attività cardiache e dunque è possibile rilevare le sue proiezioni lungo determinati piani e direzioni tramite la misura delle differenze di potenziale sulla superficie del corpo ^[11]. Per rilevare i potenziali cardiaci vengono usati 9 elettrodi i quali permettono di misurare le tre derivazioni fondamentali, le tre aumentate e le sei precordiali. Le prime due forniscono la proiezione sul piano frontale del vettore cardiaco H, l'ultima fornisce invece la proiezione dello stesso vettore sul piano trasversale.

L'ECG normale, il cui tracciato è riportata in figura 8, presenta una serie di onde indicate con delle lettere: l'onda P rappresenta l'attività elettrica legata alla contrazione di entrambi gli atri dovuta all'impulso elettrico avviato dal nodo seno atriale; il complesso QRS si manifesta dopo una pausa di 1/10 di secondo dall'onda P per consentire il riempimento dei ventricoli e rappresenta il momento in cui l'impulso elettrico dal nodo atrio ventricolare arriva alle fibre del Purkinje che trasmettono l'impulso alle cellule miocardiche provocando la contrazione dei ventricoli; l'onda T rappresenta invece la ripolarizzazione dei ventricoli, così che essi possano essere nuovamente stimolati. Non è visibile, nell'ECG un'onda di ripolarizzazione degli atri perché la contemporanea depolarizzazione ventricolare maschera le variazioni di potenziale relative a quest'evento. La distanza tra due onde è

detta tratto o segmento e rappresenta un periodo in cui non si registrano differenze di potenziale. Si parla di segmento P-R: (fine onda P - inizio complesso QRS), durante il quale gli atri sono totalmente depolarizzati e segmento S-T: (fine onda S - inizio onda T) nel quale i ventricoli sono totalmente depolarizzati. I periodi che comprendono tratti ed onde sono definiti intervalli, come l'intervallo P-R che indica il tempo di conduzione atrioventricolare e l'intervallo Q-T che rappresenta invece il tempo di depolarizzazione-ripolarizzazione ventricolare.

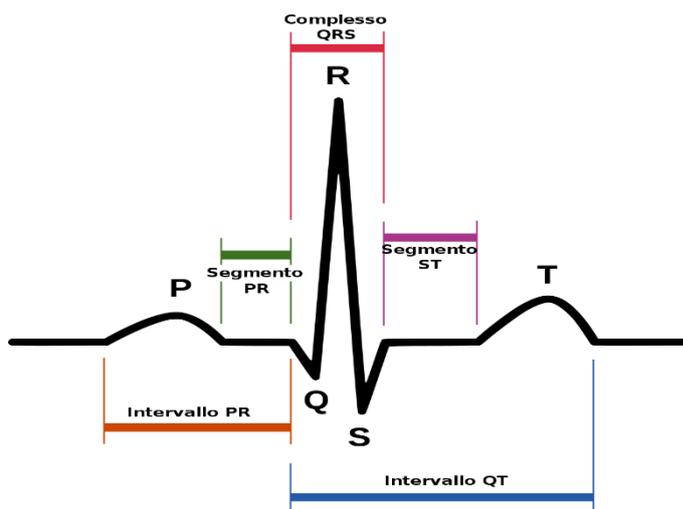


Figura 8: *Onda ECG*

Un corpo sano con un sistema cardiovascolare in salute mostrerà, in condizione di riposo, una irregolarità fra battiti cardiaci e una notevole Variabilità della Frequenza Cardiaca (Heart Rate Variability, HRV). La HRV è la naturale variabilità della frequenza cardiaca in risposta a fattori quali il ritmo del respiro, gli stati emozionali, lo stato di ansia, stress, rabbia, rilassamento, pensieri, etc. In un cuore sano, la frequenza cardiaca risponde velocemente a tutti questi fattori, modificandosi a seconda della situazione, in modo da far adattare l'organismo alle diverse esigenze a cui l'ambiente continuamente lo sottopone. In generale, un individuo sano mostra un buon grado di variabilità della frequenza cardiaca, cioè un buon grado di adattabilità psicofisica alle diverse situazioni, viceversa un organismo soggetto a stress cronico avrà un ritmo cardiaco molto regolare e con scarse variazioni. L'ECG di un paziente sano è infatti caratterizzato da una differenza nei tempi di contrazione tra un battito e l'altro, dell'ordine di qualche millisecondo. Questo cambio spontaneo nella frequenza di contrazione cardiaca è regolato dai rami del sistema nervoso simpatico e parasimpatico che esercitano la loro azione sul muscolo cardiaco. In particolare, il Sistema Nervoso Simpatico, quando viene attivato, produce una serie di effetti quali: accelerazione del battito

cardiaco, dilatazione dei bronchi, aumento della pressione arteriosa, vasocostrizione periferica, dilatazione pupillare, aumento della sudorazione. Il Sistema Simpatico è infatti la normale risposta dell'organismo a situazioni di stress, quali ad esempio quelle legate ad allarmi o pericolo.

Al contrario, il Sistema Nervoso Parasimpatico (chiamato anche Attività Vagale), quando viene attivato, produce un rallentamento del ritmo cardiaco, un aumento del tono muscolare bronchiale, la dilatazione dei vasi sanguinei, la diminuzione della pressione, il rallentamento della respirazione, l'aumento del rilassamento muscolare e il respiro diventa più calmo e profondo. Il Sistema Parasimpatico rappresenta quindi la normale risposta dell'organismo ad una situazione di calma, riposo, tranquillità ed assenza di pericoli e stress. Il nostro corpo, in ogni momento, si trova in una situazione determinata dall'equilibrio o dalla predominanza di uno di questi due sistemi nervosi e la capacità dell'organismo di modificare il proprio bilanciamento verso l'uno o l'altro sistema, è molto importante ed è un meccanismo fondamentale che tende all'equilibrio dinamico dell'organismo sia dal punto di vista fisiologico che psicologico. L'analisi della Variabilità della Frequenza Cardiaca permette di comprendere, se il Sistema Nervoso Autonomo sta funzionando correttamente o se uno dei due rami sta prevalendo sull'altro in modo poco funzionale ed eventualmente intervenire per ristabilire il corretto equilibrio. La HRV è nata all'origine nell'ambito della cardiologia, ma numerosi studi scientifici, negli ultimi anni, hanno mostrato la sua importanza come indicatore attendibile anche in altri ambiti applicativi riguardanti per es. la psichiatria, l'ansia, e anche il diabete. Studiando quindi l'Heart Rate Variability, sia nel dominio del tempo che in quello della frequenza, è possibile comprendere lo stato del Sistema Nervoso Autonomo. Ad esempio nel dominio del tempo viene utilizzato, soprattutto dagli sportivi e da coloro che devono mantenere elevate prestazioni intellettive, il rMSSD, ovvero la radice quadrata media delle differenze tra intervalli adiacenti, che riporta la misura dell'attività del sistema parasimpatico in uno specifico arco temporale. Un valore basso di rMSSD è indice di una scarsa attività parasimpatica e di difficoltà nel recupero da uno sforzo fisico o da una situazione ad elevato stress emotivo ^[10]. Nel dominio delle frequenze la HRV può essere misurata mediante un sensore fotopleletismografico applicato ad un dito. Il sensore fotopleletismografico funziona attraverso l'emissione e la captazione di luce infrarossa, che è assorbita dal sangue. Il sensore rileva le variazioni cicliche del tono pressorio nei capillari delle dita, che rappresentano fedelmente il battito cardiaco. Dopo essere stati digitalizzati, i dati sono analizzati da un software molto complesso che provvede a calcolare la distanza esatta fra un battito cardiaco e l'altro (questa distanza viene espressa in millisecondi) ed in questo modo si può creare un diagramma, che prende il nome di tacogramma, che esprime la distanza R-R fra un battito e

l'altro, in funzione del numero di battiti cardiaci. A questo punto, il software esegue ulteriori analisi più complesse, attraverso operazioni chiamate "Resampling del tacogramma", poi segue la Trasformata di Fourier ed il calcolo dello Spettro di Potenza del tacogramma. Lo spettro di potenza del tacogramma mostra la presenza di componenti in frequenza proprie del sistema nervoso e permette quindi, effettuando l'analisi spettrale dell'HRV, di dedurre alterazioni nel paziente delle funzioni del sistema nervoso. In particolare il dato di maggiore interesse è quello relativo alle 3 zone di oscillazione cardiaca, ognuna delle quali riflette specifiche attività del Sistema Nervoso Autonomo: la fascia Very Low Frequency - VLF, che comprende le oscillazioni fra 0,0033 e 0,03 Hz e rappresenta i cambiamenti più lenti del battito cardiaco ed è direttamente correlata con le attività di termoregolazione corporea e al ciclo ormonale; la fascia Low Frequency - LF, che comprende le oscillazioni fra 0,03 e 0,15 Hz e rappresenta i cambiamenti lenti del battito cardiaco ed è un indice dell'attività simpatica; la fascia High Frequency - HF, che comprende le oscillazioni fra 0,15 a 0,40 Hz e rappresenta i cambiamenti più veloci dovuti all'attività parasimpatica.

2.5 Il Pacemaker

L'azione ritmica del cuore viene iniziata dal nodo seno-atriale e la cadenza degli impulsi in un cuore adulto normale è di 70-72 impulsi al minuto (bpm) e tale ritmico viene chiamato sinusale. Ogni mutamento del battito sinusale viene chiamato aritmia. Nel caso di malfunzionamento del nodo seno-atriale può essere impiantato nel paziente un pacemaker. Il pacemaker è un generatore di impulsi elettrici di opportuna durata, ampiezza e frequenza che interviene in maniera autonoma o triggerato da un opportuno segnale e viene di norma impiantato per via chirurgica sotto cute nella sacca clavicolare destra o in zona addominale. Il pacemaker può sostituire, sia temporaneamente che definitivamente, la funzione del nodo seno-atriale. Esso deve essere capace di indurre eccitazione negli atri e/o nei ventricoli, in base a se si tratta di una stimolazione monocamera o bicamera e quindi di produrre la loro contrazione e consentire al cuore di svolgere la sua funzione di pompa, in maniera il più simile possibile a quella fisiologica. Gli impulsi vengono applicati tramite un elettrocattetero che viene introdotto attraverso la vena succlavia destra o la vena brachiocefalica sinistra e condotto nelle cavità cardiache. Gli elettrodi possono essere bipolari, in cui sia l'anodo che il catodo sono interni al cuore o monopolari se il catodo è nel cuore e l'anodo è costituito dalla custodia metallica del pacemaker; viene di solito scelta la configurazione unipolare con catodo interno, in quanto l'anodo sarebbe soggetto ad erosione anodica e polarizzazione con conseguente

facile rottura. La conduzione elettrica è garantita da un conduttore che può essere fatto in Platino e Iridio o in Nichel ed ha una forma a spirale così da avere una buona resistenza alla trazione, alla torsione e alla flessione, indispensabili visto il movimento continuo a cui è sottoposto specialmente nelle vicinanze del cuore. La connessione tra elettrocatetere e generatore è costituita da uno spinotto metallico, ricoperto d'isolante biocompatibile, che viene inserito e bloccato nell'apposita sede del generatore.

Lo schema di principio di un pacemaker è fondato sulla presenza di due blocchi fondamentali: un orologio elettronico e un accoppiatore che separa il marcatempo dal tessuto cardiaco.

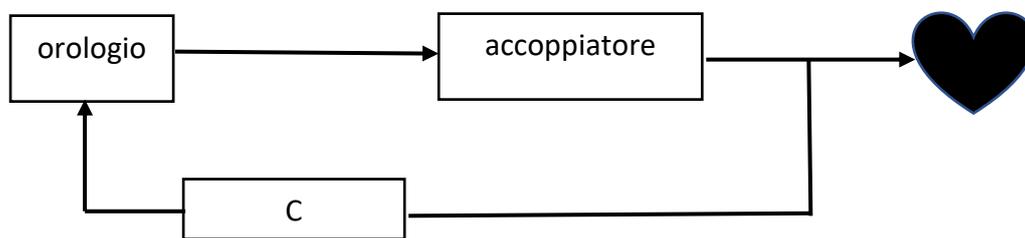


Diagramma 1: *schema di principio del pacemaker*

Il primo blocco, l'orologio, è un multivibratore, ovvero un circuito elettronico capace di emettere impulsi in maniera asincrona di determinata ampiezza e durata, che possono essere emessi automaticamente (pacing asincrono) o su eccitazione esterna (pacing sincrono). In particolare si può parlare di multivibratore monostabile e di multivibratore astabile. Nel primo caso il circuito elettrico dell'orologio viene eccitato tramite impulsi provenienti dall'esterno, nel secondo caso invece il multivibratore oscilla con una frequenza propria che dipende dai suoi parametri costruttivi. Il segnale in uscita dall'orologio entra nel secondo blocco, l'accoppiatore, che è un transistor che si comporta come un interruttore che si apre o si chiude in base alla tensione che viene applicata sulla sua base, permettendo così di isolare il sistema degli elettrodi dall'elettronica del multivibratore in modo che eventuali variazioni della resistenza di contatto tra elettrodo e miocardio non influiscano sulle costanti di tempo del multivibratore. È presente inoltre un condensatore, con una capacità di circa $5\mu\text{F}$, che ha il compito di bloccare la componente continua della tensione della batteria che alimenta il pacemaker, infatti quando il transistor è in conduzione il condensatore è scarico, e, nel periodo di transizione tra l'interdizione e la conduzione, quando cioè il fronte d'onda generato dall'orologio attraversa la base del transistor, ha reattanza estremamente bassa e quindi si comporta come un corto circuito. L'impulso raggiunge istantaneamente il valore della tensione della

batteria e quindi si scarica con costante di tempo $\tau = CR_p$ nell'elettrodo, dove C è la capacità del condensatore e R_p è una resistenza che tiene conto sia della resistenza dell'elettrodo che di quella toracica. Terminato il tempo τ il transistor si riapre e parte un altro impulso, questa volta negativo, corrispondente al fronte d'onda discendente, e quindi ne deriva una situazione del tutto analoga e speculare a quella appena descritta.

Tutti i moderni stimolatori lavorano a catena chiusa, prelevano dall'elettrocattetero posto a contatto con il tessuto cardiaco un segnale, lo analizzano rilevando l'onda R, e in base a ciò che misurano fanno stimolare all'orologio un segnale opportuno per stimolare il ventricolo nel caso in cui rilevano la presenza di una bradicardia (frequenza di contrazione troppo bassa) o di un arresto cardiaco (frequenza di contrazione assente). Nello schema a blocchi è infatti presente anche un ramo di retroazione. Tali stimolatori vengono detti pacemaker a domanda e possono anche essere inibiti nel caso in cui individuano la presenza del ritmo sinusale. Esistono in realtà anche altre tipologie di pacemaker: il pacemaker asincrono, il quale eroga impulsi a frequenza fissa, indipendentemente dalle esigenze cardiache; il pacemaker con sincronizzazione atriale, il quale rileva la depolarizzazione dell'atrio e invia l'impulso al ventricolo solo nel caso in cui è presente un ritardo temporale tra contrazione atriale e ventricolare; il pacemaker automatico, che è in grado di monitorare l'attività in entrambe le camere ed inviare quindi l'impulso nell'atrio e/o nel ventricolo in base alle esigenze; e il pacemaker a frequenza controllabile, che è in grado di modificare la frequenza dell'impulso in base all'attività che il paziente sta svolgendo ^[11].

2.6 L'Holter

Per la diagnosi della patologia aritmica si può utilizzare un dispositivo che prende il nome di Holter. L'elettrocardiografia dinamica consiste nel registrare nell'arco di 24/48 h un elettrocardiogramma per mezzo di elettrodi e di un registratore portatile, nel quale viene registrato il segnale per poi essere letto ed elaborato da un computer tramite un programma apposito. Gli elettrodi possono essere da 1 a 10 ma solitamente sono 3, la posizione in cui devono essere applicati dipende dal modello utilizzato e sono connessi al registratore dei segnali che può essere agganciato alla cintura o appeso al collo del paziente all'interno di un'apposita tasca. I software normalmente sono dotati di analisi automatica in grado rilevare e quindi di fornire informazioni sulla morfologia del battito cardiaco, l'intervallo RR e la variabilità della frequenza cardiaca. Tuttavia il successo della analisi automatica è strettamente legato alla qualità del segnale. La quale dipende dalla corretta

applicazione degli elettrodi sul corpo del paziente, che altrimenti potrebbe andare ad alterare il segnale ECG. Ci sono poi altri fattori che influenzano la qualità del segnale come tremori muscolari, frequenza di campionamento e risoluzione del segnale digitalizzato.

L'holter cardiaco è un esame diagnostico importante nello studio delle aritmie, o per individuare tutte quelle alterazioni del ritmo cardiaco a comparsa sporadica e discontinua che non sono identificabili durante il breve tempo di registrazione di un elettrocardiogramma standard, e di sintomi quali cardiopalmo, vertigini, perdita di coscienza. È utile anche nel caso di un ridotto apporto di sangue al cuore (ischemia) o di dolore toracico da accertare. L'esame permette anche di valutare l'efficacia di un trattamento farmacologico o il funzionamento di dispositivi (pacemaker, defibrillatore cardioverter) precedentemente impiantati. Durante le ore di registrazione è importante continuare ad eseguire le normali attività quotidiane (lavorare, mangiare, dormire, passeggiare, ecc.). È importante inoltre annotare su un diario (detto "diario clinico") l'orario e le varie attività svolte durante la giornata, nonché la comparsa di eventuali disturbi, in modo che ciascun evento riportato nel diario possa essere messo in relazione con i dati registrati dall'apparecchio.

CAPITOLO 3 RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DIABETE

Come è già stato anticipato, tra le complicanze del diabete vi sono quelle riguardanti il sistema cardiovascolare che sono da ricondursi al danno vascolare indotto dall'iperglicemia e si suddividono in complicanze macrovascolari e complicanze microvascolari.

La macroangiopatia diabetica ^[12] è una forma di vasculopatia aterosclerotica, è la complicanza più comune del diabete mellito e può essere considerata la causa maggiore di mortalità e morbilità nei soggetti affetti da tale disordine metabolico. Compare più precocemente, con una probabilità da due a quattro volte maggiore, e con una progressione più rapida nei soggetti affetti da diabete rispetto alla popolazione generale. A causa della macroangiopatia diabetica, i soggetti affetti da diabete presentano lo stesso rischio di accidente cardiaco di persone senza diabete che abbiano già avuto in precedenza altri eventi cardiaci, presentando inoltre una maggior frequenza di infarti silenti (soprattutto in concomitanza della neuropatia diabetica, che limita la sensibilità al dolore tipico dell'infarto). Sempre per la stessa macroangiopatia diabetica, i soggetti affetti da diabete presentano un rischio di ictus due volte maggiore, un rischio di attacchi ischemici transitori da due a sei volte maggiore e un rischio di amputazione degli arti inferiori da quindici a quaranta volte maggiore rispetto alla popolazione generale. I vasi coinvolti in questo processo patogenetico sono le arterie di grosso e medio calibro, che possono dare quadri di:

- malattia cardiovascolare: riguarda principalmente i vasi coronarici con quadri di ischemia cardiaca;
- malattia cerebrovascolare: riguarda i vasi cerebrali (es. arteria cerebrale media) con conseguente ictus;
- malattia vascolare periferica: riguarda i grandi tronchi arteriosi che irrorano la periferia, come l'arteria femoro-poplitea, con conseguenti ischemie periferiche a carico di mani e piedi.

La patogenesi va ricercata nella disfunzione endoteliale conseguente al range di iperglicemia, la quale provoca stress ossidativo e glicazione non enzimatica delle proteine, con conseguenti disfunzioni della parete arteriosa, disturbi emoreologici e dislipidemia. Oltre all'iperglicemia derivante dal diabete, possono esserci anche altri fattori concomitanti nel determinare la disfunzione endoteliale, come ipertensione, fumo di sigaretta e invecchiamento. Pertanto è necessario, nella pratica clinica, tenere sotto controllo i fattori di rischio nel paziente diabetico: riducendo il colesterolo LDL (46 mg/dl: funge da scavenger in quanto indirizza le LDL al fegato), e

riducendo i trigliceridi (<150 mg/dl); l'ipertensione arteriosa: mantenendo i valori pressori < 135/85 mmHg; l'iperglicemia: mantenendo l'emoglobina glicata (HbA1c) < 7%.

La microangiopatia diabetica è una vasculopatia dei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule) propria del diabete. Tale vasculopatia determina l'ispessimento della membrana basale dei piccoli vasi, ed esita, dal punto di vista clinico, nella comparsa di: retinopatia diabetica: (70% T1DM e 40% T2DM) seconda causa di cecità non traumatica; nefropatia diabetica: principale causa di morte prima dei 50 anni (colpisce il 20-30% dei 222 soggetti affetti da DM); neuropatia diabetica: causa del 50% delle amputazioni non traumatiche (colpisce il 20-40% dei soggetti con diabete).

Alla base di tali processi c'è la penetrazione del glucosio in eccesso all'interno delle cellule endoteliali e di sostegno, in particolare all'interno dei periciti retinici, all'interno del mesangio renale, ed all'interno delle cellule di Schwann del nervo.

Se si vuole tentare di ridurre la mortalità cardiovascolare nel paziente diabetico, è necessario instaurare un'attenta strategia di prevenzione, sia primaria che secondaria, rivolta sia ai diabetici in generale che a quelli particolarmente a rischio, infatti una buona gestione del diabete, soprattutto per chi è in una condizione di pre-diabete, è fondamentale per tenere sotto controllo la malattia e il rischio di complicanze cardiovascolari.

Le linee guida sviluppate nel 2019 dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell'Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD), enfatizzano il ruolo positivo dell'attività fisica e consigliano l'autocontrollo di pressione e glicemia, nonché l'importanza di una sana alimentazione.

3.1 Valutazione del rischio cardiovascolare nel diabete

I dati riferiscono che le malattie cardiovascolari colpiscono prevalentemente i pazienti con diabete tipo 2. Studi simili condotti su pazienti con diabete tipo 1 sono molto meno numerosi perché questi pazienti sono quantitativamente una minoranza di tutti i pazienti diabetici, ma anche perché questo tipo di diabete fino a poco tempo fa era ancora gravato da una elevata mortalità per complicanze acute e complicanze renali. Oggi, con l'incremento della aspettativa di vita, le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte anche nei pazienti con diabete tipo 1.

I dati finora disponibili si riferiscono per lo più a casistiche cliniche, piuttosto che a popolazioni. Nella casistica della Joslin Clinic ^[14] il rischio di eventi cardiovascolari è di 4-8 volte maggiore rispetto ai

soggetti non diabetici di comparabile età; un aumento consistente si osserva già a partire dai 35 anni di età, cioè in un'epoca in cui la patologia cardiovascolare è molto rara nei soggetti non diabetici.

Per quanto riguarda la stratificazione del rischio cardiovascolare è importante ricordare che al momento non esistono algoritmi per il calcolo del rischio disegnati per i pazienti diabetici e che cioè includano nella valutazione anche fattori specificamente associati al diabete come compenso glicemico, presenza di microalbuminuria, durata della malattia. In attesa di questi strumenti è utile seguire le indicazioni delle Linee guida italiane SID ^[13] per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2, elaborate in collaborazione con altre società scientifiche. Secondo queste indicazioni sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato:

- tutti i pazienti con evidenza, anche solo strumentale, di malattia cardiovascolare;
- i pazienti con età >34 anni e tre fattori di rischio;
- i pazienti con età >44 anni e due fattori di rischio;
- i pazienti con età >55 anni ed un solo fattore di rischio.

I fattori di rischio presi in considerazione includono, oltre a quelli identificati nella popolazione generale, cioè età, familiarità, livelli di colesterolo LDL, ipertensione arteriosa e fumo di sigaretta, anche quelli più specificamente associati al diabete come elevati livelli di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, compenso glicemico, presenza di micro/macro albuminuria e durata del diabete.

Nonostante i chiari progressi nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari, l'impatto del diabete di tipo 2 sull'esito delle malattie cardiovascolari rimane significativo e continua ad aumentare man mano che l'epidemia di obesità prende il sopravvento. Anche se il carico di malattie cardiovascolari è stato ridotto nell'ultimo decennio, ciò è vero solo in parte nel paziente diabetico. I dati accumulati negli ultimi 10 anni suggeriscono fortemente che il rischio di complicanze macrovascolari aumenta con la gravità dell'anomalia della glicemia, indicando che la relazione tra disturbi metabolici e danno vascolare è approssimativamente lineare. Molti studi prospettici hanno valutato la morbilità e la mortalità per malattia cardiovascolare nei pazienti con diabete tipo 2 in diversi gruppi etnici ed in diverse aree geografiche. È evidente una notevole concordanza di risultati nell'indicare un aumento di almeno il doppio del rischio di cardiopatia ischemica nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici. In Italia è disponibile uno studio, quello di Verona ^[15], che riporta la mortalità totale e causa specifica in una coorte di pazienti con diabete tipo

2. In particolare l'indagine fatta a Verona mirava a determinare la prevalenza del diabete mellito noto al 31 dicembre 1986 e a valutare la mortalità per tutte le cause nei successivi 5 anni (1987-1991). Sono stati identificati 5996 pazienti tramite medici di famiglia, cliniche per il diabete e prescrizioni di farmaci per il diabete e la mortalità è stata valutata abbinando tutti i certificati di morte di Verona nel 1987-1991 alla coorte diabetica. È stato riscontrato, tra le altre cose, che la prevalenza complessiva del diabete è stata del 2,61% (intervallo di confidenza del 95% 2,56-2,67); che dopo i 35 anni e fino all'età di 75-79 anni la prevalenza del diabete è aumentata esponenzialmente e successivamente è diminuita; che il diabete è stato sviluppato principalmente dagli uomini fino all'età di 69 anni, mentre, dopo i 75 anni, c'è stata una prevalenza nelle donne e che, anche se le differenze si sono ridotte con l'età, i tassi di mortalità nella coorte diabetica erano più alti che nella popolazione non diabetica a tutte le età.

Oltre che una elevata incidenza di eventi, i pazienti diabetici presentano una peggiore prognosi. Ad esempio è documentato che la mortalità nelle prime ore successive all'infarto e nei seguenti 12 mesi è più elevata nei pazienti con diabete, sia uomini che donne. Vari studi hanno inoltre rilevato che dal 1990 al 2010 la mortalità per cardiopatia ischemica si è ridotta sia in Europa che in America, ma allo stesso tempo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità stimano che la prevalenza del diabete nella popolazione mondiale è all'incirca raddoppiata e tenderà a raggiungere circa 370 milioni di casi nel mondo entro il 2030, questo implica che la diminuzione di mortalità per malattie cardiovascolari, osservato in quell'arco temporale, si attenui o addirittura si inverta a causa dell'aumento della popolazione diabetica, della quale più del 70% muore per cause cardiovascolari [16]. Questo suggerisce la necessità di migliorare l'attenzione per il problema e/o l'implementazione di adeguate misure per la diagnosi precoce e la prevenzione di queste patologie nel paziente diabetico.

3.2 Variazioni dell'intervallo QT nel diabete

L'intervallo QT è il tratto di ECG che va dall'inizio del complesso QRS alla fine dell'onda T e rappresenta il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione del miocardio ventricolare. I valori considerati normali per l'intervallo QT variano fra 370 ms e 440 ms, può capitare però che alcune persone abbiano delle anomalie che causano un allungamento o un accorciamento dell'intervallo QT. È stato dimostrato che intervalli QT anomali (troppo lunghi o corti) sono associati ad un aumentato rischio di sviluppo di aritmie ventricolari pericolose per la vita e a morte cardiaca

improvvisa. Si parla di “sindrome del QT lungo” ^[17] quando la fase di ripolarizzazione dei ventricoli si allunga creando un intervallo QT maggiore di 450 ms. E' una sindrome rara che può essere congenita, causata cioè da alterazione di alcuni geni delle stesse cellule cardiache, o acquisita, ovvero dovuta a dei farmaci che il paziente assume e che possono ritardare la fase di ripolarizzazione. Un soggetto affetto da questa malattia ha molta probabilità di sviluppare aritmie pericolose, quali la fibrillazione ventricolare e l'arresto cardiaco. La sindrome del QT corto è invece una malattia genetica, dovuta cioè ad alterazioni dei geni delle cellule cardiache, che causa l'accorciamento della fase di ripolarizzazione del miocardio ventricolare, dando all'ECG di superficie un tratto QT inferiore a 300 ms. Anche quest'ultima sindrome può causare, nei pazienti che ne sono affetti, delle gravi aritmie, ed in particolare l'extrasistole ventricolare, la fibrillazione atriale e la tachicardia ventricolare.

Il QT dipende dalla frequenza cardiaca, infatti maggiore è l'HR, minore è l'intervallo QT, motivo per cui si è soliti operare una correzione di questo parametro per la frequenza cardiaca. La formula maggiormente utilizzata in questo ambito è la cosiddetta formula di Bazett (1) ^[18], con la quale viene calcolato l'intervallo QT corretto o QTc:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}} \quad (1)$$

dove QTc è l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca ed RR è l'intervallo del ciclo cardiaco calcolato dall'inizio di un complesso QRS al seguente, misurato in secondi.

I pazienti con diabete mellito sono a più alto rischio di aritmie cardiache e di morte cardiaca improvvisa. Nonostante numerosi studi, condotti sia sull'animale sia sull'uomo, i meccanismi dell'aumentata vulnerabilità elettrica ventricolare nel diabete rimangono ancora da definire e si ritiene che una concomitanza di più fattori possa facilitarne l'insorgenza. Bisogna tener conto inoltre che nell'elettrocardiogramma dei pazienti diabetici si riscontrano normalmente anomalie della ripolarizzazione cardiaca con allungamento dell'intervallo QT/QTc e alterazione dell'onda T, fenomeni che notoriamente destabilizzano elettricamente il cuore aumentando il rischio di aritmie. A dimostrazione di ciò, tra il 2000 e il 2001 è stato effettuato uno studio ^[19] in cui 122 pazienti, tutti di età compresa fra i 60 e i 70 anni e ricoverati per scompenso cardiaco, sono stati suddivisi in due gruppi, distinti in base a chi era stato diagnosticato il diabete di tipo 2 e chi invece no. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'elettrocardiogramma, tramite il quale è stato misurato l'intervallo QT,

successivamente corretto per la frequenza cardiaca (QTc) utilizzando la formula di Bazett (1). Dai dati è scaturito che i pazienti diabetici avevano un intervallo QTc (massimo e minimo), una dispersione QT e una dispersione QTc significativamente più lunghi rispetto ai pazienti non diabetici. Il prolungamento dell'intervallo QT è dovuto all'iperglicemia, infatti è stato effettuato uno studio per verificare se, anche in soggetti non diabetici, un aumento della glicemia alterasse la conduzione cardiaca. In questo studio ^[20] sono stati presi in considerazione 126 soggetti normotolleranti e senza precedenti disturbi del ritmo cardiaco e sono stati sottoposti ad esami della funzione tiroidea, ECG di superficie e ecocardiogramma. Dopo 8 ore di digiuno, è stato effettuato una curva da carico orale di glucosio (OGTT) ed ogni mezz'ora veniva misurata la glicemia. La curva glicemica OGTT è un esame utilizzato per la diagnosi di diabete che misura i valori della glicemia con un prelievo eseguito a digiuno e due ore dopo l'assunzione di una soluzione glucosata per via orale. Nel mentre veniva anche monitorato l'ECG dei soggetti presi in esame tramite un Holter. Dei 126 pazienti iniziali, 78 tornavano ad avere valori di glicemia normotollerante dopo due ore dall'OGTT. Lo studio ha quindi spostato l'attenzione principalmente su questi pazienti, il cui ECG ha evidenziato, nella fase di ipoglicemia, ovvero durante la curva da carico, un allungamento significativo del QTc, che perdurava fino a 30 minuti dopo il ritorno all'euglicemia. Al contrario, nei 26 soggetti che non hanno riscontrato ipoglicemia durante l'OGTT, non si sono osservate modificazioni del QTc. Essendo il diabete una malattia caratterizzata proprio dall'iperglicemia, è normale quindi riscontrare nei pazienti diabetici dei valori di QT elevati i quali però, come è già stato detto, portano in questi soggetti un aumento ulteriore del rischio di aritmie o morte cardiaca improvvisa.

Se è vero che l'iperglicemia allunga l'intervallo QT, è vero anche che in seguito ai pasti si ha l'anomalia opposta, ovvero un accorciamento del QT. L'assunzione di cibo porta ad un aumento dei livelli di insulina insieme al rilascio di C-peptide in quantità equimolari. Il C-peptide è un indicatore di secrezione di insulina endogena da parte delle cellule beta del pancreas, infatti bassi valori di C-peptide indicano una scarsa secrezione dell'insulina da parte del pancreas. I diversi livelli di C-peptide individuano il tipo di diabete e anche la durata della malattia, in particolare al diabete di tipo 2 si associano valori inferiori a 0.60 mmol/l. Dal punto di vista clinico, questo parametro è molto utile perché permette di definire le caratteristiche di un diabete di nuova diagnosi e anche di verificare le capacità residue di produzione di insulina in un diabete di lunga durata. È noto che l'iperglicemia può prolungare l'intervallo QTc, è stato dimostrato però anche che il peptide C accorcia l'intervallo QTc. Attualmente ci sono informazioni limitate sugli effetti dell'insulina e del peptide C sull'elettrocardiogramma (ECG), però esistono alcuni studi che confermano quanto detto. È stato

infatti effettuato uno studio ^[21] su soggetti sani a riposo, i quali sono stati sottoposti a elettrocardiogramma a digiuno e a stomaco pieno per diversi giorni. È stato riscontrato un aumento della frequenza cardiaca di 9,4 bpm un'ora e mezza dopo l'assunzione del pasto ricco di carboidrati, con un corrispondente accorciamento del QT per una durata di circa 4 ore. In un altro studio ^[22], condotto per valutare l'effetto di insulina, glucosio e C-peptide sul QTc, sono stati presi in considerazione 32 soggetti sani, sia maschi che femmine, caucasici e giapponesi, i quali sono stati sottoposti a diversi trattamenti, tra cui una colazione continentale ricca di carboidrati e una colazione americana a ridotto contenuto calorico. Le osservazioni mostrarono un rapido aumento dell'insulina e del C-peptide subito dopo la colazione, maggiormente accentuato nel caso della colazione continentale. Analizzando l'ECG dei soggetti è stato inoltre riscontrato un accorciamento dell'intervallo QT maggiore di 5 ms nell'intervallo di tempo compreso fra 1 e 4 ore dopo l'assunzione della colazione ricca di carboidrati, in particolare l'accorciamento massimo è stato di 7,9 ms dopo 3,5 ore dalla somministrazione. Lo stesso effetto è stato riscontrato anche nel caso della colazione a minor contenuto calorico, ma con variazioni del QT meno significative, infatti l'accorciamento massimo si è riscontrato dopo 2,5 ore ed è stato di 6,8 ms. In seguito ai pasti c'è stato anche un aumento della frequenza cardiaca, in particolare il suo valore massimo è stato registrato dopo un'ora dall'assunzione della colazione ricca di carboidrati, ed è stato di 9,1 bpm; mentre, dopo la colazione povera di carboidrati, è stato dopo 0,25 h ed ha avuto un valore di 8,5 bpm. In entrambi i casi, comunque, la frequenza cardiaca è aumentata, ma, in seguito alla colazione americana, questa variazione è stata più ridotta, a differenza invece della colazione continentale in cui la variazione è stata maggiore e la frequenza cardiaca è tornata ai valori di base dopo circa 2 ore. Gli stessi soggetti sono stati sottoposti anche al clamp euglicemico insulinico, durante il quale il rilascio endogeno del peptide C è stato soppresso e l'insulina è stata portata ai valori tipici che si hanno fisiologicamente dopo un pasto. Durante il clamp euglicemico non è stata riscontrata nessuna variazione dell'intervallo QT. Ciò permette quindi di dire che l'insulina non ha alcun effetto sul QTc, a differenza invece del C-peptide e dell'iperglicemia che causano rispettivamente un accorciamento e un allungamento dell'intervallo QT. Dunque un pasto, specialmente se ricco di carboidrati, altera il rapporto QT/RR facendo variare di conseguenza il QTc, non è però ancora noto quali siano le cause di fondo della variazione del QTc in seguito ai pasti.

CAPITOLO 4 RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEL DIABETE:

ANALISI DI UN CASO REALE

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare il rischio cardiovascolare in un paziente diabetico. Il soggetto è una persona anziana, di 88 anni, con un peso di 60 kg e altezza di 170 cm, al quale è stato diagnosticato il diabete nel 1994. Per il controllo del diabete si sottopone annualmente all'esame dell'ECG per lo screening della cardiopatia ischemica. Il soggetto svolge attività fisica regolarmente, facendo una camminata di 5km al giorno e segue una dieta povera di carboidrati e zuccheri, in particolare assume solo carboidrati a lento rilascio di zuccheri, quali pane, pasta, cereali e frutta, che permettono di mantenere il glucosio nel sangue a livelli più stabili ed evita cibi più zuccherini come dolci, biscotti e bevande frizzanti; la terapia consiste nell'assunzione di insulina 4 volte al giorno, per la precisione: la mattina prima della colazione; a mezzogiorno prima del pranzo; la sera prima della cena e alle 22:00 prima di andare a dormire. Il Soggetto soffre anche di pressione alta, che viene regolarizzata con una compressa assunta una volta al giorno ed è portatore di pacemaker.

4.1 Acquisizione dati

I dati sono stati acquisiti facendo portare al paziente per 26 ore l'Holter M12R che ci ha permesso quindi di ottenere la registrazione del suo tracciato ECG in quell'arco temporale e quindi di analizzare l'influenza del diabete sull'ECG e l'eventuale correlazione tra assunzione di insulina ed entrata in azione del pacemaker.

Il dispositivo M12R ^[23], riportato in figura 9, è un registratore portatile sviluppato dall'azienda americana Global Instrumentation, che, in base al cavo utilizzato, permette di registrare solamente 3 canali o tutte le 12 derivazioni dell'ECG e può essere configurato per una registrazione continua del tracciato, fungendo quindi da Holter; per l'acquisizione in tempo reale dell'ECG o per svolgere entrambe le funzionalità contemporaneamente. Per la registrazione e la trasmissione dei dati questo strumento lavora in digitale utilizzando una frequenza di campionamento che raggiunge i 1.000 campioni al secondo, con una risoluzione di 0.5 microvolt. È dotato inoltre di comunicazione bidirezionale con i PC tramite Bluetooth™ che permette un'immediata verifica della corretta applicazione degli elettrodi sul paziente e sfrutta il software denominato M12A Enterprise per gestire l'inizializzazione, il monitoraggio e il caricamento dei dati nel sito centrale. In particolare per

inizializzare il dispositivo, il software può utilizzare una scheda SD o l'interfaccia wireless Bluetooth e, tramite l'interfaccia wireless, il dispositivo può anche connettersi ad un PC in modo da presentare in tempo reale i dati ECG misurati sul suo display. L'algoritmo utilizzato in questo software permette di aiutare ad interpretare il tracciato cardiaco registrato in quanto sfrutta un'elaborazione avanzata del segnale che permette di rilevare in modo accurato il QRS, di misurare gli intervalli e di analizzare il ritmo cardiaco fino ad un massimo di 3 canali di dati ECG acquisiti. In particolare, il dispositivo configurato con la modalità Holter, utilizza la scheda SD interna nel registratore per memorizzare registrazioni di lunghezza variabile che possono andare da 10 secondi a 48 ore, è possibile quindi recuperare il tracciato ECG registrato sfruttando la scheda SD o la connessione wireless Bluetooth, così da poterlo visualizzare nel proprio PC e quindi analizzarlo.



Figura 9: *Holter M12R*

Lo standard corrente per l'elettrocardiografia diagnostica che, per la misurazione delle 12 derivazioni dell'ECG, utilizza quattro elettrodi sugli arti (RA, LA, LL, RL) e sei sul torace (da V1 a V6), non viene in genere utilizzata nel caso di registrazione tramite Holter perché il movimento degli arti crea problemi di alterazione del segnale a causa degli artefatti. In alternativa viene utilizzata la configurazione a 10 elettrodi e 12 derivazioni Mason-Likar, sfruttata anche in questo studio. Come viene rappresentato dalle figure 10 e 11, in questa metodologia i tre elettrodi degli arti (RA, LA, LL) e l'elettrodo di riferimento di gamba destra (RL) vengono posizionati sulle spalle e sull'addome inferiore, mentre i precordiali (V1-V6) vengono lasciati nelle loro posizioni standard. Ciò permette

di limitare gli artefatti da movimento, sebbene possano ancora verificarsi ma in maniera più lieve rispetto a quella che si avrebbe ponendo gli elettrodi sugli arti.

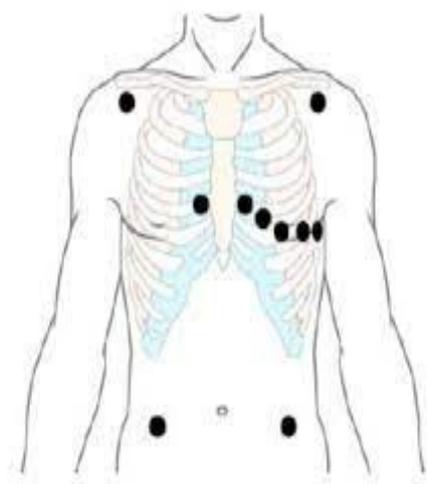


Figura 10: configurazione Mason-Likar

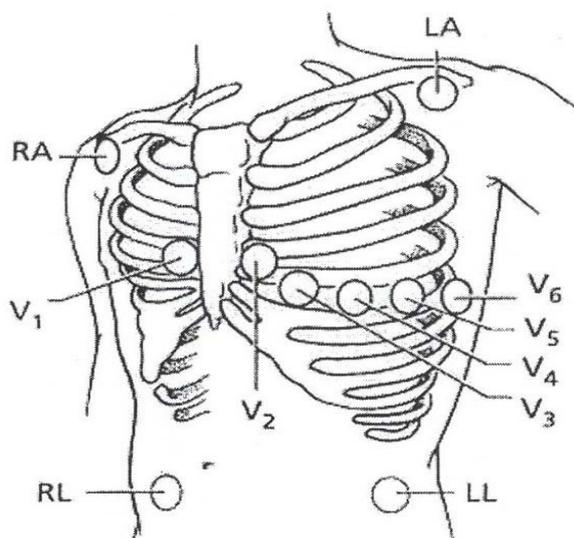


Figura 11: configurazione Mason-Likar: disposizione elettrodi

Prima del posizionamento degli elettrodi il torace del paziente è stato pulito con dell'alcool in modo da eliminare tutte le eventuali impurità e sono stati tolti i peli presenti così da garantire una buona adesione degli elettrodi sulla pelle ed evitare un aumento della resistenza di contatto e quindi dei disturbi sulla registrazione.

Come si può vedere dalla figura 9, in prossimità degli elettrodi, ai cavi sono stati fatti degli avvolgimenti fissati con del nastro adesivo, così che le interferenze elettromagnetiche presenti nei cavi stessi, nell'avvolgimento sono uguali ma in opposizione di fase e quindi tendono ad elidersi reciprocamente permettendo così di limitare il più possibile i disturbi elettromagnetici.

Terminata la preparazione del paziente e dopo aver opportunamente collegato ciascun elettrodo al rispettivo cavo dell'Holter, sono stati applicati gli elettrodi sul torace secondo la configurazione Mason-Likar. In particolare gli elettrodi di braccio destro (RA) e braccio sinistro (LA) sono stati posti rispettivamente 2 cm sotto il terzo distale esterno della clavicola destra e 2 cm sotto il terzo distale esterno della clavicola sinistra. L'elettrodo di gamba sinistra (LL) è stato posizionato a metà tra le costole e l'ileo a sinistra e quello di riferimento (RL) a metà tra le costole e l'ileo a destra. Per quanto

riguarda invece gli elettrodi precordiali, in questa configurazione essi mantengono la loro posizione originale e quindi il V1 è stato collocato sul quarto spazio intercostale sul bordo sternale destro; il V2 sul quarto spazio intercostale sul bordo sternale sinistro; il V3 a metà tra le posizioni di V2 e V4, il quale a sua volta si trovava sul quinto spazio intercostale, sul punto mediano della linea clavicolare sinistra, sullo stesso asse orizzontale di V5, posto invece sulla linea ascellare anteriore sinistra e il V6 sul punto mediano della linea ascellare sinistra.

Le prime due ore di registrazione sono state effettuate il 20 settembre 2021 nell'arco temporale che va dalle 17:05 alle 19:05, mentre il 21 settembre 2021 è iniziata l'acquisizione durata 24 ore, ed in particolare cominciata alle 17:15 e terminata il giorno successivo allo stesso orario.

Durante la giornata il paziente ha svolto le sue normali attività quotidiane annotandole nel diario clinico. I dati sono stati poi scaricati nel computer tramite il software M12A che ha permesso di visualizzare i 3 tracciati ECG delle derivazioni I, avL e V2 riportando il valore della frequenza cardiaca e la durata dell'intervallo QT ad ogni battito, nonché l'eventuale presenza di battiti mancati, battiti ventricolari e sopraventricolari e dell'impulso inviato dal Pacemaker. Basandomi su ciò, per ogni mezz'ora ho annotato dieci valori della lunghezza dell'intervallo QT ed un valore della corrispondente frequenza cardiaca in quel minuto; ho successivamente trovato il valore medio degli intervalli QT misurati ad ogni mezz'ora e la loro deviazione standard e infine ho creato dei grafici, separati in base al giorno di registrazione al quale si riferiscono, che riportano la correlazione tra il tempo e la frequenza cardiaca, il valore medio dell'intervallo QT e la sua deviazione standard.

4.2 Risultati e discussione

I grafici presenti nelle figure sotto riportate rappresentano le variazioni della frequenza cardiaca, della lunghezza dell'intervallo QT e della deviazione standard dell'intervallo QT registrate durante i due giorni di misurazione.

In essi sono stati evidenziati i momenti in cui il pacemaker è entrato in funzione inviando l'impulso verso il cuore e i momenti in cui il soggetto dello studio ha assunto insulina e ha mangiato.

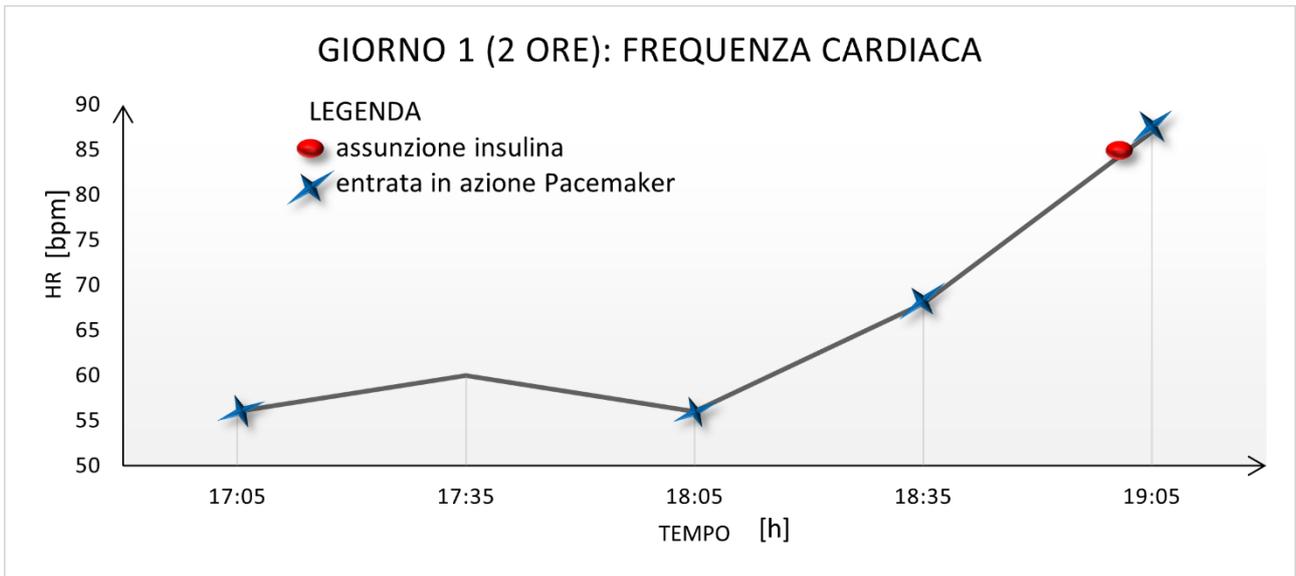


Figura 12: registrazione della frequenza cardiaca in 2h

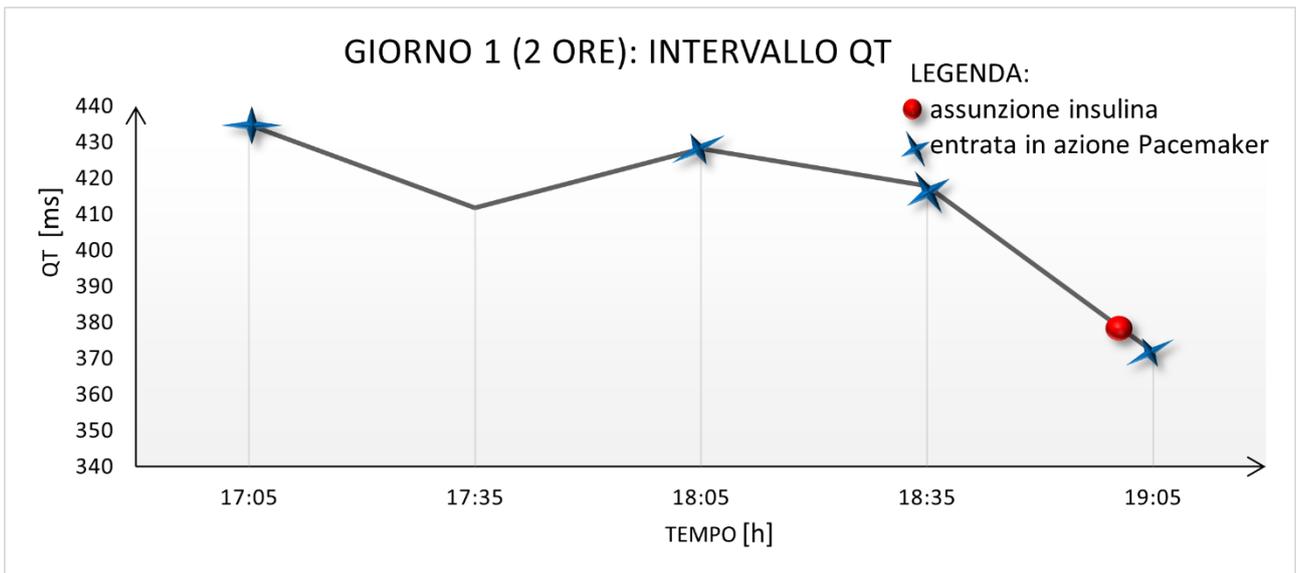


Figura 13: registrazione dell'intervallo QT in 2h

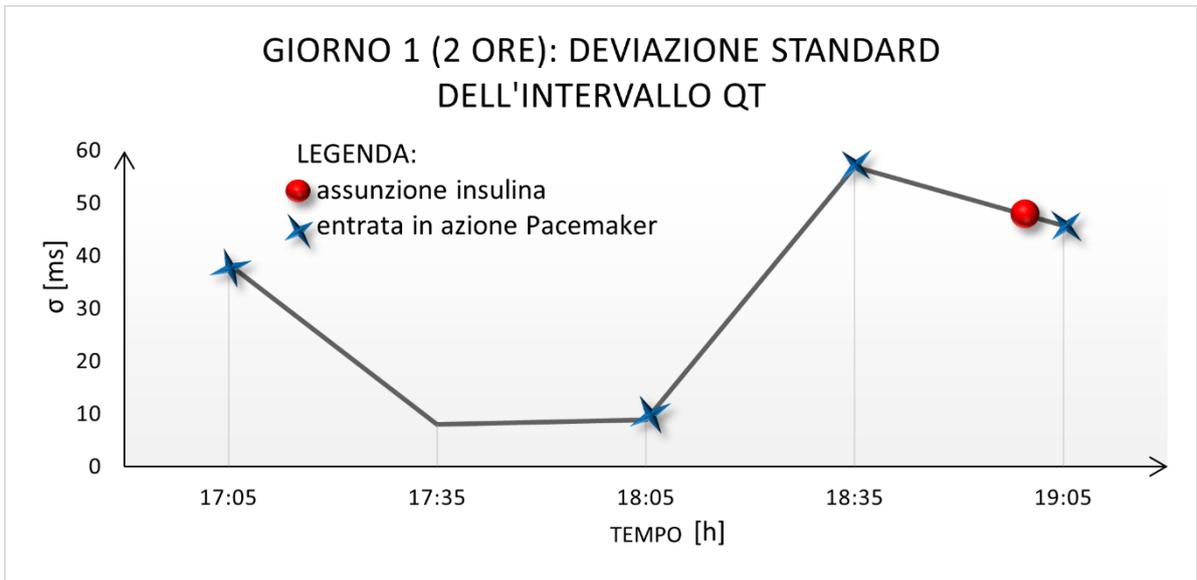


Figura 14: deviazione standard dell'intervallo QT registrato in 2h

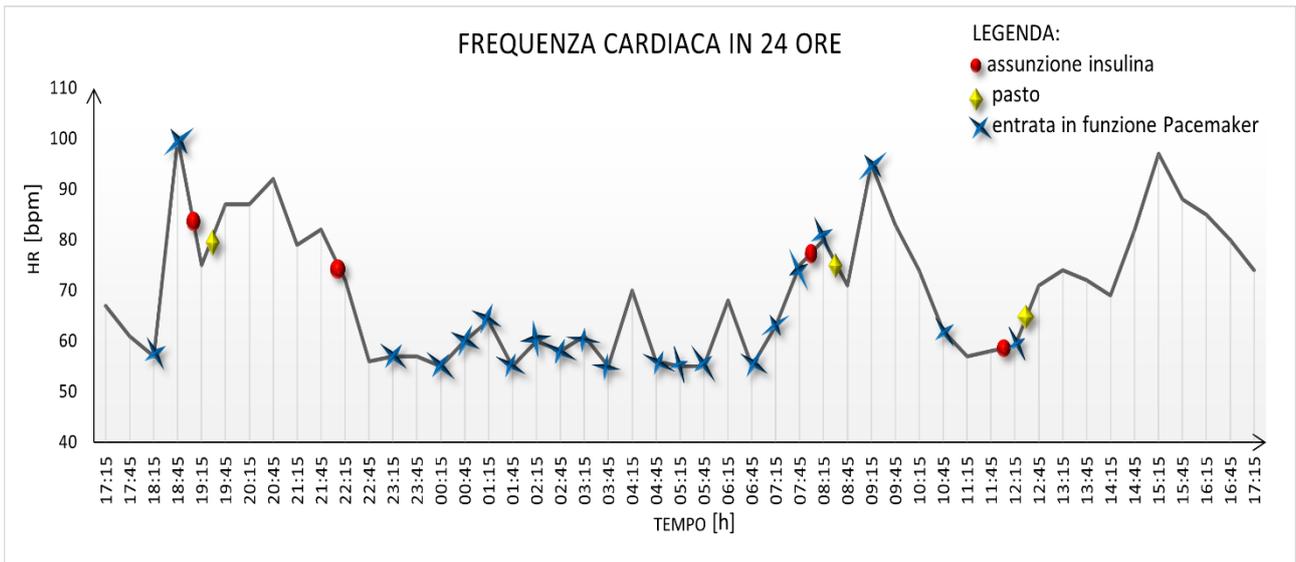


Figura 15: registrazione della frequenza cardiaca in 24h

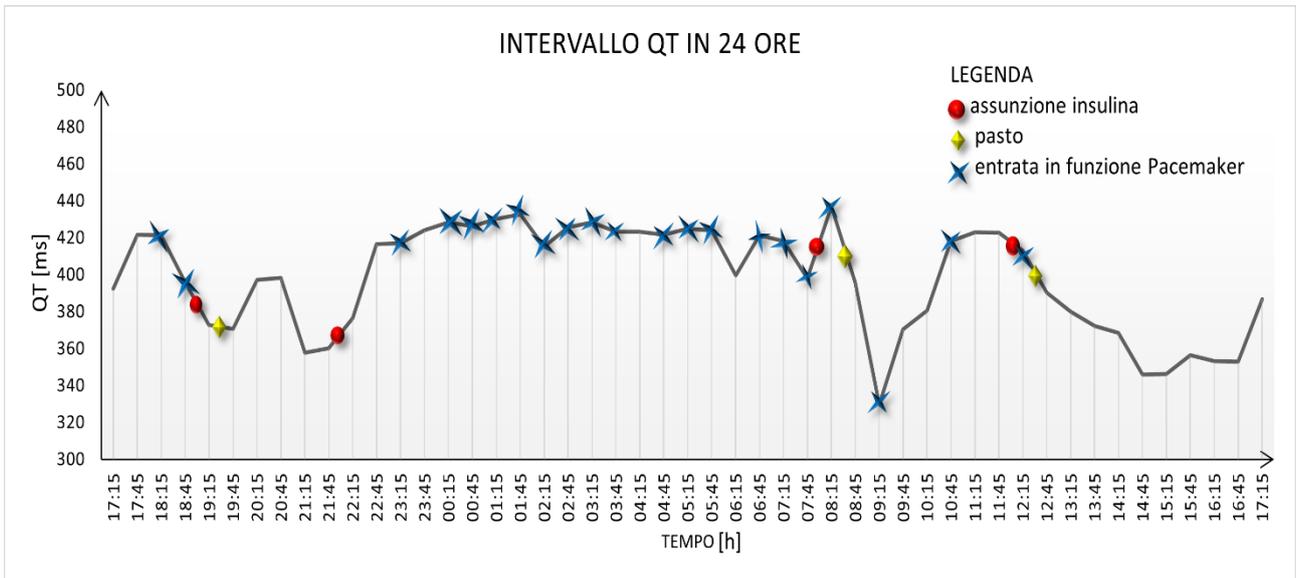


Figura 16: registrazione dell'intervallo QT in 24h

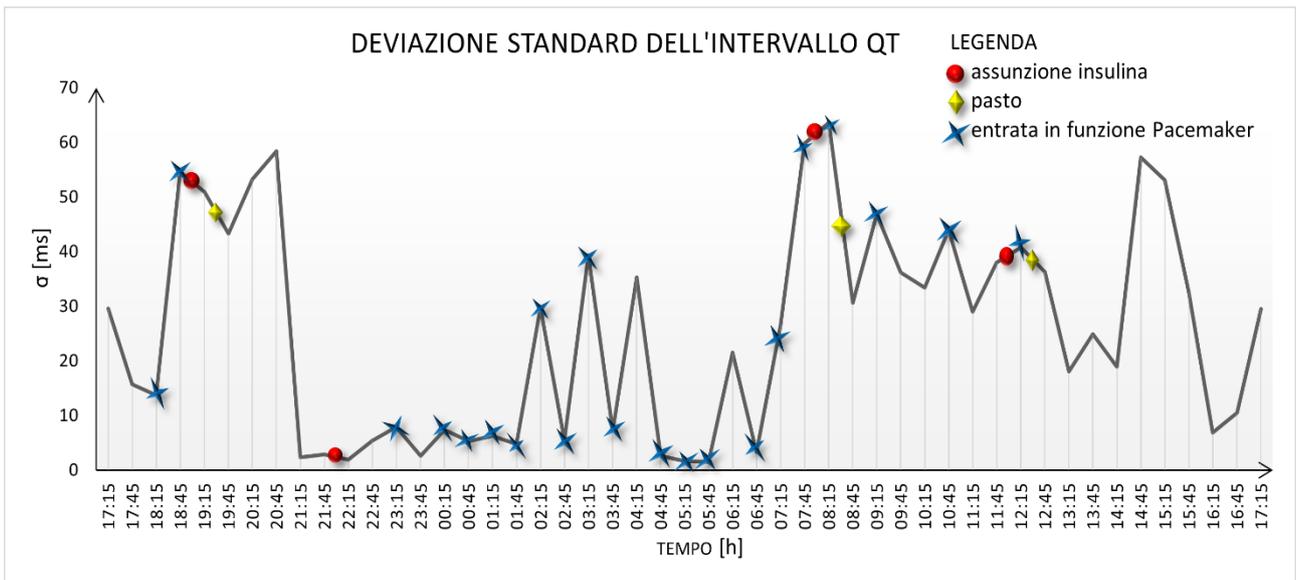


Figura 17: deviazione standard dell'intervallo QT misurato in 24h

Tramite il diario clinico è infatti noto che il paziente ha assunto l'insulina ad azione rapida denominata NovoRapid mezz'ora prima dei pasti e quindi precisamente alle 8:00 prima della colazione, alle 12:00 prima del pranzo e alle 19:00 prima della cena e anche l'insulina ultralenta Lantus alle 22:00 prima di andare a dormire. Prima di fare l'iniezione di insulina, sia alle 8:00 che alle 22:00, il paziente ha misurato la glicemia registrando dei valori corrispondenti rispettivamente a 130 mg/dl e 155 mg/dl. Alle 8:30 ha assunto inoltre la compressa CoAprovel per la regolarizzazione della pressione e alle ore 9:00 è andato a camminare per un'ora, corrispondente ad un percorso pari a 5km.

Analizzando le figure 15, 16 e 17 si può notare che il Pacemaker ha inviato l'impulso verso il cuore diverse volte, specialmente durante la notte, non sembra però esserci una correlazione fra il diabete e l'attivazione del Pacemaker. Si osserva inoltre che l'intervallo QT in generale risulta essere molto lungo, per la maggior parte del tempo si aggira infatti intorno a 420-440 ms. Sulla base di ciò che è stato detto nel capitolo 3, sappiamo che quest'ultima è una condizione tipica dei soggetti che soffrono di diabete a causa dell'iperglicemia che provoca un allungamento del QT.

Si può notare inoltre che, in seguito all'iniezione di insulina e ai pasti, il QT va sotto la soglia del QT corto e passano circa quattro ore prima che ritorni ai valori base. Questo effetto non si nota invece alle 22:00, quando viene somministrata l'insulina, senza però essere seguita dall'assunzione di cibo. Questa osservazione conferma il fatto che l'insulina non comporta variazione del QT, a differenza invece del cibo, e in particolare dei carboidrati, che causano un accorciamento dell'intervallo QT a causa del rilascio di C-peptide. Lo stesso discorso può essere fatto anche con la frequenza cardiaca, infatti dalla figura 15 si vede come in seguito ai pasti si ha un aumento della frequenza cardiaca di circa 10/20 bpm dopo circa un'ora e mezza dall'assunzione di cibo, cosa che non avviene alle 22:00 quando vi è solo l'iniezione di insulina.

È noto, inoltre, che la frequenza cardiaca e la durata dell'intervallo QT sono inversamente proporzionali, e infatti dai grafici si vede che durante la camminata, come è normale che sia, la frequenza cardiaca è aumentata, mentre il QT è diminuito. È da notare inoltre che l'attività fisica è stata effettuata poco dopo l'assunzione di cibo, che a sua volta, come è già stato detto, fa accorciare l'intervallo QT e aumentare la frequenza cardiaca, infatti alle 9:15 il QT raggiunge il suo valore più basso, 330 ms, e l'HR quello più alto, circa 100 bpm

CONCLUSIONE

Il diabete mellito è una malattia cronica da cui non si può guarire e che quindi necessita di essere tenuta sotto controllo in quanto può portare a gravi conseguenze, tra cui, la più importante, quella che riguarda il sistema cardiovascolare che rappresenta la principale causa di morte nei pazienti diabetici. Questa è inoltre una malattia che tenderà negli anni a diffondersi maggiormente soprattutto a causa di un'errata educazione alimentare, si prevede infatti che nel 2025 il numero di persone affette da diabete sarà circa il doppio rispetto ad oggi. Poiché chi soffre di diabete ha un rischio maggiore di sviluppare malattie cardiovascolari, come infarto del miocardio e ictus, è importante instaurare un'attenta strategia di prevenzione rivolta sia ai diabetici sia ai soggetti a rischio, così da tenere sotto controllo la malattia e le eventuali complicanze, nonché effettuare attente ricerche per comprendere fino in fondo il diabete al fine di evitare l'instaurarsi della malattia e delle complicanze. Sulla base di ciò, in questa sede è stato effettuato uno studio mirato ad evidenziare un'eventuale variazione dell'ECG di un soggetto diabetico portatore di Pacemaker, a causa del diabete stesso, valutando se ci fosse una relazione tra l'assunzione di insulina e dei pasti e le variazioni della frequenza cardiaca e dell'intervallo QT e l'entrata in azione del Pacemaker. È stato applicato l'Holter nell'arco temporale di circa 24 h che ci ha permesso di registrare l'ECG del soggetto preso in esame e successivamente analizzarlo. Dai risultati dello studio non sembra esserci una correlazione tra diabete e Pacemaker, ma i grafici prodotti hanno dimostrato come, in un paziente diabetico, il QT tende ad avere valori elevati durante tutta la giornata e ad abbassarsi in seguito all'assunzione di cibo, con conseguente aumento della frequenza cardiaca. Già da precedenti studi era emerso come l'iperglicemia provoca l'allungare dell'intervallo QT e i pasti lo fanno accorciare, aumentando la frequenza cardiaca, a causa del rilascio del peptide C. Le informazioni però a riguardo sono ancora poche ma il risultato di questo studio si aggiunge a quelli già esistenti come conferma di tali variazioni. Ribadendo quindi quanto già detto in premessa e cioè che il diabete è una malattia per la quale, ad oggi, non esiste una terapia che permetta la guarigione, diventa indispensabile, per prevenire le eventuali conseguenze che possono portare anche alla morte, tenere sotto controllo l'ECG dei soggetti diabetici per verificare che l'intervallo QT non sfori il range di valori considerati normali provocando battiti con intervalli QT troppo brevi o troppo lunghi, in quanto queste variazioni, provocate dal diabete, tendono a destabilizzare elettricamente il cuore aumentando il rischio di aritmie.

BIBLIOGRAFIA:

- [1] G. Vespasiani, A. Nicolucci, C. Giorda, Epidemiologia del diabete, http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1218_allegato.pdf
- [2] R. De Lorenzi, C. Gritti, Verso il primo farmaco ricombinante, ELLS, https://www.embl.org/ells/wp-content/uploads/2021/06/insulin_IT.pdf
- [3] V. Manicardi, Diabete, cause, sintomi e complicanze, [Paginemediche.it](https://www.paginemediche.it), 09/01/2020 <https://www.paginemediche.it/medicina-e-prevenzione/disturbi-e-malattie/diabete-sintomi-complicanze-e-terapie>
- [4] G. Cerasola, G. Mulè, Sindrome da insulino-resistenza e rischio cardiovascolare, CARD PRATIC CLIN 2000 - VOL 4/7
- [5] M.R. Montebelli, Diabete. Scoperto il gene dell'insulino-resistenza?, [Quotidianosanità.it](https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=26801), 24/03/2015, https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=26801
- [6] L. Marcella, Il Diabete, Sovera Edizioni, https://books.google.it/books?hl=it&lr=&id=72UdCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA9&dq=complicanze+acute+e+croniche+diabete&ots=Cv-JYHISeM&sig=Y0pL7K_RjKd9CUq98SrqZSJl7Ql&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- [7] D.G. Gardner, D. Shoback, Greenspan's endocrinologia generale e clinica, Piccin, 2009, terza edizione italiana
- [8] K.S. Saladin, Anatomia umana, cap. 20, Piccin, 2° edizione italiana, 2017
- [9] L. Landini, Fondamenti di analisi dei segnali biomedici, Edizioni Plus, Pisa University Press, 2005
- [10] McCraty R., Atkinson M., Tomasino D., Bradley R.T. (2009). The coherent heart: Heart-Brain interactions, psychophysiological coherence and the emergence of system-wide order.
- [11] F.P. Branca, Ingegneria Clinica, Springer-Verlag, volume 1, 2000
- [12] L. Goldman, A.I. Schafer, Goldman-Cecil Medicina Interna, Edra, 25° edizione, 29/06/2017
- [13] AMD Associazione Medici Diabetologici, FAND Associazione Italiana Diabetici, Linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico, <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/1382-linee-guida-per-la-prevenzione-cardiovascolare-nel-paziente-diabetico-2002>

- [14] Joslin Diabetes Center is the world's largest diabetes research center, diabetes clinic, and provider of diabetes education. Data ultimo accesso 11 Gennaio 2016. Joslin Diabetes Center – Leader mondiale nella cura del diabete e nella ricerca
- [15] Muggeo M et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995; 38(3): 318-325. Data ultimo accesso: 4 Gennaio 2016. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7758879.
- [16] Controllo del diabete e rischio cardiovascolare, [sisa.it](http://www.sisa.it),
<http://www.sisa.it/index.php?class=Comp&className=Content&op=Show¶m=cid,671,preview,0>
- [17] B. Sarubbi, N. Grimaldi, A. Correrà, G. D'Alterio, M. G. Russo, La sindrome del QT lungo e del QT breve, <http://www.cardiorete.it/cardio/atti/2010/Sarubbi.htm>
- [18] Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1547527106015979>
- [19] A. Radman, J. Murín, J. Bulas, A. Reptovát, QT interval dispersion in hypertensive diabetics and in patients with hypertension with chronic heart failure without diabetes, Ottobre 2003, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14682153/>
- [20] M.C. Pelle, Ipoglicemia e alterazioni della conduzione cardiaca in soggetti normotolleranti, 11/04/2018, <https://www.ildiabeteonline.it/abstract/ipoglicemia-e-alterazioni-della-conduzione-cardiaca-in-soggetti-normotolleranti/>
- [21] *J Clin Pharmacol*, Shortening of the QT interval after food can be used to demonstrate assay sensitivity in thorough QT studies, ottobre 2012, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22067197/>
- [22] *Br J Clin Pharmacol*, Insulin at normal physiological levels does not prolong QT_c interval in thorough QT studies performed in healthy volunteers, febbraio 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579254/#b12>
- [23] Global Instrumentation, M12R Holter & ECG Recorder, <https://www.globalinstrumentation.com/GIMedical/>

RINGRAZIAMENTI

*Ringrazio mio nonno,
la mia famiglia,
il mio ragazzo
e la mia forza di volontà.*