



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTA' DI INGEGNERIA

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Alterazioni elettrocardiografiche nei soggetti diabetici di tipo 1

Electrocardiographic changes in type 1 diabetic subjects

Relatore: Prof. LAURA BURATTINI

Tesi di Laurea di: GLORIA GLUSCOFF

Correlatori: Dott. Ing. MORETTINI MICAELA

Dott. SBROLLINI AGNESE

Anno Accademico 2020/2021

ABSTRACT

Il diabete mellito è una malattia metabolica caratterizzata da un eccesso di zuccheri nel sangue (iperglicemia) che provoca iperglicemia causata da un ridotto apporto di insulina, dall'insulinorestenza o da una combinazione di questi due fattori. Il diabete si divide in tre categorie principali: il diabete di tipo 1, il diabete di tipo 2 e il diabete gestazionale. Il primo colpisce principalmente 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'insulinorestenza, condizione causata dal fatto che i tessuti dell'organismo tendono a resistere all'azione dell'insulina. Il diabete gestazionale, invece, 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, in futuro, la gestante possa sviluppare questa malattia.

I sintomi della malattia sono diversi: si riscontrano poliuria, polidipsia, polifagia, sensazione di stanchezza e affaticamento, vista offuscata e crampi. Il trattamento generale del diabete per tutti i pazienti comporta cambiamenti nello stile di vita, compresi dieta ed esercizio fisico. Il monitoraggio regolare dei livelli di glucosio nel sangue è essenziale per prevenire le complicanze del diabete. È importante tenere sotto controllo il diabete soprattutto per evitare l'insorgere delle complicanze che riguardano anche il cuore e i vasi. 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. La registrazione nel tempo dell'attività elettrica del cuore è rappresentata da un segnale denominato elettrocardiogramma (ECG), composta da onde, segmenti ed intervalli la cui analisi permette di distinguere un soggetto sano da uno patologico. Per studiare le aritmie ed individuare le alterazioni del ritmo cardiaco a comparsa sporadica si può utilizzare un 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. In particolare, in questa elaborato ha avuto lo scopo di approfondire le principali alterazioni elettrocardiografiche nel diabete di tipo 1. A tal proposito, è stato considerato il caso di un soggetto volontario di 29 anni, di sesso femminile, affetto da diabete mellito di tipo 1. Il soggetto utilizza un microinfusore e un dispositivo CGM. Il soggetto è stato sottoposto ad un esame ECG Holter, che ha permesso di registrare in modo continuo l'ECG, attraverso l'applicazione di elettrodi (10 elettrodi e 12 derivazioni Mason-Likar). L'ECG successivamente è stato analizzato tramite il software apposito e infine sono

stati creati dei grafici, basati sull'analisi fatta, che riportano la variazione del glucosio, della frequenza cardiaca HR, dell'intervallo QT e dell'intervallo QTcorretto. Da questo studio risulta che i valori della frequenza cardiaca e del glucosio aumentano dopo i pasti e aumentano anche a seguito della somministrazione di insulina. I valori di QT invece diminuiscono dopo i pasti e dopo la somministrazione di insulina.

E' stata inoltre eseguita un'analisi statistica che ha prodotto tre grafici di dispersione relativi rispettivamente all'andamento di frequenza cardiaca, all'andamento dell'intervallo QT e all'andamento dell'intervallo QTc, tutti e tre rispetto ai valori di glucosio. Per ogni grafico è stato ottenuto un coefficiente di correlazione. Per il primo grafico un valore pari a 0,41, per il secondo pari a -0,36, per il terzo pari a 0,16.

I pazienti che soffrono di diabete hanno un alto rischio di sviluppare malattie cardiovascolari anche rischiose dovute a variazioni anomale provocate dal diabete stesso. Queste variazioni vanno a destabilizzare elettricamente il cuore aumentando ulteriormente il rischio di aritmie. È quindi indispensabile tenere sotto controllo la terapia del diabete ed in particolare l'ECG di questi pazienti.

Indice

Introduzione	I
1 Diabete mellito	1
1.1 Anatomia del pancreas	1
1.1.1 Pancreas esocrino	2
1.1.2 Pancreas endocrino	2
1.1.3 Patologie	3
1.2 Introduzione al diabete mellito	3
1.3 Classificazione	3
1.4 Patogenesi	4
1.5 Manifestazioni cliniche	5
1.6 Trattamento del diabete	5
1.7 Diabete di tipo 1	5
1.7.1 Diagnosi del diabete di tipo 1	6
1.7.2 Trattamento del diabete di tipo 1	7
1.8 Insulina	8
1.9 Tipi d'insulinoterapia	9
1.10 Complicazioni della terapia con insulina	9
1.11 Terapia con microinfusore	11
2 Malattie cardiovascolari e diabete	14
2.1 Introduzione all'apparato cardiovascolare	14
2.1.1 Anatomia macroscopica del cuore	15
2.1.2 Sistema di conduzione del cuore	16
2.2 Mortalità per cause cardiovascolari attribuibili al diabete	17
2.3 Differenze di genere	18
2.4 Ipoglicemia ed effetti sul cuore	19
2.5 Effetti del diabete sulla microcircolazione	20
2.6 Studio sulla riduzione del rischio di complicanze cardiovascolari	22
2.7 Controllo dei fattori di rischio	24

3 Monitoraggio cardiovascolare	25
3.1 Elettrocardiogramma.....	25
3.1.1 Derivazioni	26
3.1.2 Significato del tracciato elettrocardiografico	28
3.1.3 Utilità e limiti	30
3.2 Holter cardiaco	31
3.2.1 Controindicazioni	31
3.2.2 Attrezzatura	32
3.2.3 Svantaggi.....	32
3.2.4 Significato clinico.....	32
4 Metodi e misure	34
4.1 Caratteristiche del paziente.....	34
4.2 Strumentazione.....	35
4.3 Protocollo di acquisizione e analisi di dati acquisiti	37
4.4 Analisi statistica	39
4.5 Risultati e discussione	39
Conclusione	II
Bibliografia e sitografia	III
APPENDICE	V

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata dall'aumento della concentrazione di glucosio nel sangue. Responsabile di questo fenomeno è un difetto assoluto o relativo di insulina che consente all'organismo di utilizzare il glucosio per i processi energetici all'interno delle cellule. Quando l'insulina è prodotta in quantità non sufficiente dal pancreas oppure le cellule dell'organismo non rispondono alla sua presenza, nel sangue si avranno livelli di glucosio più alti del normale (iperglicemia) favorendo, così, la comparsa del diabete mellito. La diagnosi di diabete è certa con un valore di glicemia di 200 mg/dl, rilevato in qualunque momento della giornata o due ore dopo un carico di glucosio. L'insulina è un ormone secreto dalle isole di Langerhans del pancreas ed indispensabile per il metabolismo degli zuccheri. Tutti gli zuccheri semplici e complessi (amidi), che vengono assunti con l'alimentazione, sono trasformati nel corso della digestione in glucosio, il quale rappresenta la principale fonte di energia per i muscoli e gli organi. Affinché il glucosio possa fare il suo ingresso nelle cellule ed essere utilizzato come "carburante", è necessaria la presenza dell'insulina. Elevati valori di glucosio nel sangue sono responsabili a loro volta dello sviluppo di lesioni delle arterie che sono alla base delle principali malattie cardiovascolari (infarto e scompenso cardiaco). Le malattie cardiovascolari, infatti, sono una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti diabetici. In base a studi recenti effettuati dall'Osservatorio Nazionale della Sanità il 77% dei ricoveri ospedalieri del soggetto diabetico avviene per complicanze di malattia cardiovascolare, mentre soltanto il 9% è dovuto ad altre cause. [1]

Quando si parla di diabete bisogna fare una distinzione tra la cardiopatia che colpisce il soggetto affetto da diabete insulino-dipendente di tipo 1 e quello non insulino-dipendente di tipo 2. In entrambe le forme però le prime tracce di cardiopatie dipendono dal cattivo controllo del diabete e dalla conseguente prolungata esposizione del diabetico all'iperglicemia cronica.

Al giorno d'oggi grazie alla efficacia della terapia sul controllo della glicemia, i pazienti diabetici sopravvivono alla loro malattia e godono di buona salute per lunghi periodi di tempo, ma solo in maniera apparente. Infatti, può capitare che, a distanza di anni dall'insorgenza del diabete, il cuore e le arterie risultino danneggiate, a causa del progressivo indurimento dei vasi sanguigni.

L'obiettivo di questa tesi pertanto è quello di andare ad approfondire gli effetti che il diabete provoca al sistema cardiocircolatorio.

Capitolo 1: DIABETE MELLITO

1.1 ANATOMIA DEL PANCREAS

Il pancreas è una ghiandola digestiva spugnosa endocrina ed esocrina che si trova dietro alla grande curvatura dello stomaco. E' lungo circa 15 cm e spesso 2,5 cm ed è diviso in una testa globosa, circondata dal duodeno sulla destra, una parte media chiamata corpo e a sinistra una coda vicino alla milza. La sua superficie anteriore è coperta dal peritoneo parietale, mentre la superficie posteriore è a contatto con l'aorta, il rene sinistro, la surrenale sinistra ed altri visceri. Il pancreas è coinvolto nel controllo della glicemia e nel metabolismo nel nostro organismo, secernendo una sostanza che aiuta la digestione, il succo pancreatico. Il ruolo "endocrino" del pancreas è relativo alla secrezione di insulina e altre sostanze all'interno delle isole pancreatiche che aiutano a controllare i livelli di zucchero nel sangue e il metabolismo all'interno del corpo. Il ruolo "esocrino" è relativo alla secrezione di enzimi coinvolti nella digestione di sostanze nel tratto digestivo. [2]

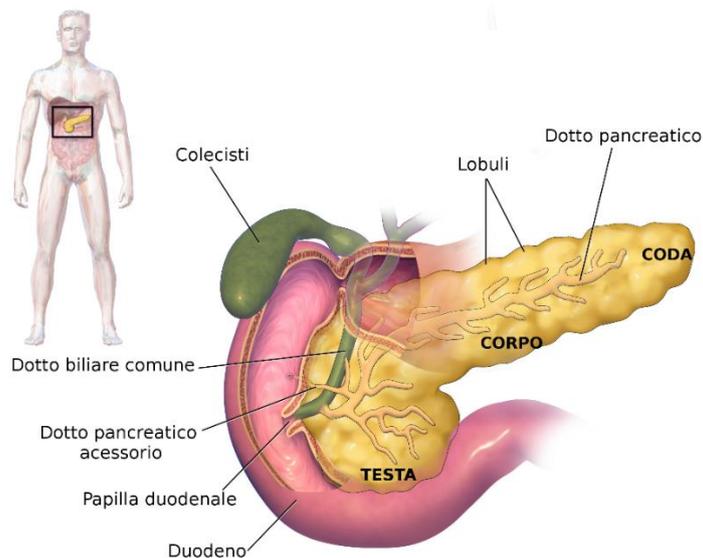


Figura 1: testa, corpo e coda del pancreas

1.1.1 Pancreas esocrino

Il 99% del pancreas è formato da tessuto esocrino, che secreta enzimi e bicarbonato di sodio. Il pancreas esocrino è una ghiandola composta tubuloacinoso, provvista di un sistema di dotti ramificati con le ramificazioni più sottili che finiscono in sacchi di cellule secretorie di acini. I dotti più piccoli convergono in un dotto pancreatico principale, che decorre longitudinalmente al centro della ghiandola e si unisce al dotto biliare a livello dell'ampolla epatopancreatica. All'interno degli acini pancreatici troviamo particolari cellule, dette acinose, che producono enzimi digestivi in forma inattiva, per poi riversarli nel duodeno.

Successivamente tali enzimi vengono attivati da altre proteine, permettendogli di svolgere la loro azione chimica. I vari enzimi digestivi prodotti dal pancreas possono essere classificati, in base alla loro attività, che danno origine al succo pancreatico:

- amilasi;
- chimotripsina, tripsina, carbossipeptidasi;
- lipasi;
- ribonucleasi e desossiribonucleasi;

1.1.2 Pancreas endocrino

La sua parte endocrina è formata da raggruppamenti di cellule chiamate isole pancreatiche, che secernono ormoni d'importanza vitale per il metabolismo come l'insulina e il glucagone. L'effetto fondamentale di questi ormoni è la regolazione della glicemia, ovvero la concentrazione di glucosio nel sangue. Ogni isola pancreatica contiene cellule che appartengono alle seguenti classi:

- 1) *Cellule alfa*, che producono glucagone, secreto nell'intervallo tra i pasti, quando il glucosio nel sangue diminuisce; esso stimola il rilascio del glucosio e degli acidi grassi, accumulati rispettivamente nel fegato e nel tessuto adiposo, fornendo così al corpo il carburante necessario fino al pasto successivo
- 2) *Cellule beta*, che producono insulina e amilina. L'insulina è secreta durante ed immediatamente dopo i pasti, come risposta all'aumento dei livelli ematici dei nutrienti, come glucosio e aminoacidi. Essa stimola la maggior parte dei tessuti dell'organismo ad assorbire questi nutrienti e ad immagazzinarli o metabolizzarli. L'amilina aumenta gli effetti dell'insulina e influenza lo svuotamento gastrico e la secrezione biliare.

- 3) *Cellule delta*, che producono somatostatina, secreta insieme all'insulina. Il suo compito è quello di aiutare a regolare la velocità della digestione, l'assorbimento dei nutrienti e l'attività delle isole pancreatiche. [2]

1.1.3 Patologie

Tra le varie malattie e i disturbi che possono colpire il pancreas si possono trovare: pancreatite, che consiste in un'infiammazione del pancreas, provocata dall'attivazione degli enzimi digestivi all'interno di esso; tumore al pancreas, che consiste nella formazione di cellule cancerogene predisposte alla formazione di tumori maligni; diabete, che si sviluppa a causa di alterazioni funzionali sia del pancreas endocrino che del pancreas esocrino. [2]

1.2 INTRODUZIONE AL DIABETE MELLITO

Il diabete mellito comprende una serie di condizioni caratterizzate da una carenza nella secrezione di insulina o nella sensibilità alla stessa, con conseguente alterazione del metabolismo dei carboidrati, grassi e proteine, con il risultato di un'iperglicemia sia a digiuno che post-prandiale, responsabile di complicanze micro e macrovascolari. Viene considerata una malattia endocrino-metabolica più frequente soprattutto il diabete di tipo 2. Più del 5% della popolazione italiana ne è affetta. Esistono diversi tipi di diabete mellito, infatti abbiamo: diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, diabete gestazionale e altri tipi specifici di diabete. [3] [4][5]

1.3 CLASSIFICAZIONE

Il *diabete mellito di tipo 1* è causato da una distruzione immunomediata delle cellule beta-pancreatiche che provoca carenza insulinica assoluta, questi pazienti necessitano la terapia sostitutiva con insulina fin dall'esordio.

Il *diabete di tipo 2* è causato da un'insulino-resistenza (dovuto a molteplici fattori, tra cui i principali sono la sedentarietà e il sovrappeso) e può associarsi a un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo senza portare alla carenza assoluta.

Il *diabete gestazionale* è causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete di tipo 2, viene diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza e in genere regredisce dopo il parto per ripresentarsi spesso a distanza di anni con le caratteristiche del diabete di tipo 2.

Tra gli altri tipi specifici di diabete possiamo trovare quelli legati ai difetti genetici della beta-cellula, ai difetti genetici nell'azione dell'insulina, alle malattie del pancreas esocrino, alle endocrinopatie, alle infezioni, a sindromi genetiche e infine può essere indotto da farmaci e da sostanze tossiche. [3] [4][5]

1.4 PATOGENESI

Per quanto riguarda il diabete mellito di tipo 1 sono coinvolti un insieme di fattori genetici e ambientali che inducono un'attivazione immunologica con distruzione delle cellule beta pancreatiche produttrici di insulina. Il diabete si manifesta quando vengono distrutte più del 90% delle cellule beta.

- Predisposizione genetica: la predisposizione a sviluppare il diabete mellitico di tipo 1 è ereditaria;
- Fattori ambientali: agiscono in qualità di fattori scatenanti la risposta immunitaria in un individuo geneticamente predisposto. Questi fattori possono essere alimenti e virus;
- Fisiopatologia: si verifica la distruzione delle cellule beta del pancreas dovuta a meccanismi principalmente di tipo cellulo-mediati (linfociti T) e secondariamente umorali (auto-anticorpi);

Per quanto riguarda invece il diabete mellito di tipo 2:

- Predisposizione genetica: il diabete mellito di tipo 2 è una malattia multifattoriale, un ruolo fondamentale ha lo stilo di vita; tuttavia, presenta una correlazione familiare superiore al diabete di tipo 1;
- Fattori ambientali: età, obesità, vita sedentari;

Fisiopatologia: i pazienti con diabete mellito di tipo 2 presentano due cause alla base dell'alterazione glucidica: resistenza all'azione dell'insulina nei tessuti effettori e anomalie della secrezione della stessa con iperinsulinismo. [3] [4][5]

1.5 MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il diabete mellito di tipo 1 generalmente compare nel periodo di pubertà o in giovane età e può insorgere in maniera improvvisa attraverso segni di scompenso glicemico come la perdita di peso e la polifagia. Il diabete mellito di tipo 2 può insorgere molto più frequentemente in età avanzata e solitamente superiore ai 60 anni, ma possono esserci casi in cui compare in età più precoci. La sua insorgenza è piuttosto graduale, infatti può passare inosservato per periodi di tempo prolungati ed essere diagnosticato solamente nel momento della comparsa di complicanze. [3] [4][5]

1.6 TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO

La terapia per il diabete deve concentrarsi sulla correzione dell'iperglicemia e degli altri fattori di rischio cardiovascolare presenti, poiché il rischio cardiovascolare aumenta in modo esponenziale nei diabetici con altri fattori di rischio. Per raggiungere questi obiettivi è necessaria la combinazione di una dieta adeguata al raggiungimento ed al mantenimento del peso forma, di esercizio fisico regolare, sia aerobico che contro resistenza, di educazione diabetologica e trattamento farmacologico (insulina e/o antidiabetici orali), nonché del trattamento aggressivo degli altri fattori di rischio cardiovascolare come il tabacco e l'ipertensione arteriosa. La dieta deve essere equilibrata, senza differenze rispetto a quella della popolazione generale e con un contenuto calorico che permetta di mantenere o raggiungere il peso forma. Il follow-up dietetico deve essere più rigoroso nei malati con diabete mellito di tipo 2, il cui obiettivo fondamentale deve essere quello di ridurre il peso corporeo in quanto direttamente correlato all'insulino-resistenza. La pratica dell'esercizio fisico regolare offre molti benefici al controllo metabolico oltre a diminuire il rischio cardiovascolare. In caso di terapia con insulina risulta necessario un aggiustamento della dose e nelle quantità dei carboidrati dato che con l'attività fisica si riduce l'insulino-resistenza. [3] [4][5]

1.7 DIABETE DI TIPO 1

Il diabete di tipo 1 si verifica quando il corpo di una persona non produce abbastanza insulina o non ne produce affatto perché il pancreas smette di produrre insulina a causa di fattori ambientali, virus o altri fattori scatenanti sconosciuti. Ciò significa che il glucosio dal cibo non viene rilasciato dal sangue e nelle cellule del corpo, dove è necessario per funzionare correttamente. Adulti e bambini di qualsiasi età possono sviluppare il diabete di tipo 1, ma spesso viene diagnosticato durante l'infanzia. I sintomi del diabete di tipo 1 possono variare, ma eccone alcuni comuni: perdita di peso

involontaria, sete e/o fame estreme, guarigione lenta di ferite come tagli, minzione frequente, visione offuscata, mancanza di mestruazioni nelle donne, crampi agli arti, forte debolezza e dipendenza da zucchero.

Gli operatori sanitari non conoscono la causa esatta del diabete di tipo 1. Alcuni pensano che possa accadere quando il sistema immunitario del corpo riceve un segnale sbagliato e inizia ad attaccare il pancreas, rendendolo incapace di produrre insulina. Quando il sistema immunitario di una persona attacca il proprio tessuto sano, si parla di autoimmunità. Il diabete di tipo 1 è considerato una malattia autoimmune. Il diabete di tipo 1 a volte può essere familiare, ma non tutti coloro che portano il gene (un tratto che viene trasmesso attraverso le cellule) associato al diabete svilupperanno la malattia. [6]

1.7.1 Diagnosi del diabete di tipo 1

I medici utilizzano diversi test per determinare se qualcuno ha il diabete. Loro includono:

Test casuale della glicemia: viene prelevato un campione di sangue in un momento casuale e misura la quantità di glucosio, o zucchero, presente nel sangue in quel momento. Se il livello di zucchero è di 200 milligrammi o più per decimetro (mg/dL) o 11,1 (o 11,1 mmol/L), può indicare il diabete.

Test del glucosio orale: questo test prevede il consumo di una bevanda zuccherata dopo il digiuno e quindi l'analisi del sangue più volte per un massimo di due ore per determinare come il corpo sta rispondendo all'assunzione di zucchero.

Test dell'emoglobina glicata (A1C): questo test misura la percentuale di zucchero nel sangue attaccato ai globuli rossi o emoglobina nelle ultime 6-12 settimane. Poiché un globulo rosso può vivere circa 12 settimane, questo test mostra il glucosio medio in quel periodo. Un A1C del 6,5 percento o superiore indica il diabete. Questo test viene spesso eseguito due volte per assicurarsi che sia accurato.

Test della glicemia a digiuno: viene prelevato un campione di sangue dopo un digiuno notturno. Misura il livello di zucchero nel sangue. Un livello di glucosio inferiore a 100

milligrammi o più per decimetro (mg/dL) è normale. I livelli da 101 a 125 mg/dL indicano prediabete e 126 mg/dL e oltre in due test separati indicano diabete.

Test degli autoanticorpi per il diabete: questi esami del sangue determinano se una persona ha il diabete di tipo 1 o di tipo 2. Cerca anticorpi, o proteine specifiche, che attaccano virus o altre sostanze estranee presenti nel sangue. Le persone con diabete di tipo 1 hanno questi anticorpi, ma quelle con diabete di tipo 2 no.

Test del peptide C: questo test viene utilizzato per determinare quanto bene il pancreas di una persona produce insulina misurando la quantità di peptide C nel sangue. Sebbene questo test non sia spesso utilizzato per diagnosticare il diabete, offre ai medici un modo per capire come trattare la malattia in base a quanto bene sta funzionando il pancreas.

Test dei chetoni: verifica la presenza di chetoni nelle urine o nel sangue. Il corpo utilizzerà i chetoni prodotti dal fegato per produrre energia piuttosto che il glucosio quando il pancreas non produce abbastanza insulina. A volte i chetoni si presentano per altri motivi, ad esempio quando qualcuno segue una dieta a basso contenuto di carboidrati; quindi, questo test non è sempre un chiaro indicatore del diabete. [6]

1.7.2 Trattamento del diabete di tipo 1

L'obiettivo è mantenere i livelli di glucosio nel sangue il più vicino possibile alla normalità assumendo insulina. Un livello normale di glucosio nel sangue è tra 70 e 110 (fino a 200 per i diabetici insulinodipendenti). Le persone con diabete di tipo 1 potrebbero dover controllare i livelli di zucchero nel sangue più volte al giorno, ad esempio prima di pasti e spuntini, prima e dopo l'esercizio fisico e prima di coricarsi.

I modi per controllare i livelli di zucchero nel sangue includono:

- **Controlli con il polpastrello:** utilizza un piccolo ago appuntito per infilare il dito per prelevare il sangue, che viene quindi posizionato su una striscia reattiva per il glucosio e inserito in un misuratore che fornisce una lettura del livello di zucchero nel sangue.
- **Monitor di glucosio continui (CGM):** questi dispositivi utilizzano un microinfusore e solitamente un sensore posto sotto la pelle per misurare gli zuccheri nel sangue ogni pochi minuti. Sono spesso usati in combinazione con pompe e serbatoi per insulina.

L'insulina può essere somministrata nel corpo nei seguenti modi:

- Iniezioni: un ago e una siringa vengono utilizzati per iniettare l'insulina durante il giorno secondo necessità, in particolare prima dei pasti.
- Penna per insulina: questo dispositivo ha l'aspetto di una penna a inchiostro, ma ha una cartuccia di insulina e un ago molto sottile all'estremità per iniettare l'insulina secondo necessità durante il giorno.
- Pompa per insulina: questo dispositivo viene indossato all'esterno del corpo. È programmato per erogare determinate quantità di insulina attraverso un tubicino con una minuscola cannula all'estremità che va sotto la pelle. [6]

Cosa può succedere se il diabete di tipo 1 non viene curato?

Quando le persone con diabete di tipo 1 non gestiscono i livelli di zucchero nel sangue e non assumono insulina, possono portare a gravi problemi di salute o addirittura alla morte. Questi problemi possono includere:

- Malattie degli occhi, inclusa la cecità
- Infezioni
- Problemi di circolazione sanguigna che potrebbero portare all'amputazione del piede
- Ictus
- Insufficienza renale
- Coma [6]

1.8 INSULINA

È indicata nel diabete mellito di tipo 1 dall'insorgenza della malattia. Nel diabete mellito di tipo 2 si somministrerà quando non si riesce ad ottenere un buon controllo glicemico nonostante la dieta, l'attività fisica e gli antidiabetici orali, in presenza di sintomi di carenza insulinica quale segno clinico principale o in seguito ad uno scompenso acuto. L'azione di insulina nel trasporto del glucosio all'interno delle cellule viene mediata da alcuni trasportatori, appartenenti alla famiglia GLUT, tra

cui il più conosciuto è il GLUT-4. In condizioni normali questo trasportatore si trova a livello citoplasmatico, ma il legame dell'insulina con il recettore di membrana e questo permette l'ingresso del glucosio ematico all'interno della cellula. Quando la concentrazione ematica di glucosio si normalizza e l'insulina viene eliminata, le molecole di GLUT-4 vengono lentamente rimosse dalla membrana plasmatica e sequestrate per endocitosi in vescicole intracellulari. La necessità d'insulina è ridotta dall'attività fisica, che riduce la resistenza all'insulina e dall'insufficienza renale che riduce l'eliminazione d'insulina, mentre è aumentata dalla sedentarietà e dallo stress. [3] [4][5]

1.9 TIPI D'INSULINOTERAPIA

La tecnologia per la cura del diabete ha subito importanti sviluppi negli ultimi decenni. Questi progressi tecnologici includono l'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII), nota anche come pompe per insulina, e il sistema di monitoraggio continuo del glucosio in tempo reale (RT-CGMS). [11]

L'insulinoterapia è il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti diabetici di tipo 1 per ridurre l'incidenza delle complicanze microvascolari e macrovascolari. Il trattamento intensivo riduce le complicanze microangiopatiche e macroangiopatiche, essendo più efficace nel prevenire la retinopatia diabetica. Si può somministrare mediante iniezioni sottocutanee multiple d'insulina (o basal-bolus) o mediante una pompa d'infusione continua per via sottocutanea.

- **Schema basal-bolus:** Somministrazione di 3-4 iniezioni giornaliere d'insulina con aggiustamenti del dosaggio in funzione dell'auto-monitoraggio glicemico. Questo trattamento migliora il controllo metabolico ma implica un rischio maggiore di ipoglicemie.

Pompa sottocutanea d'infusione continua d'insulina (microinfusore): Piccolo dispositivo connesso a un catetere collocato a livello sottocutaneo che somministra l'insulina in forma continua, somministrando una dose basale e boli prima dei pasti. [3] [4][5]

1.10 COMPLICAZIONI DELLA TERAPIA CON INSULINA

Una complicazione legata alla terapia con insulina è l'**ipoglicemia**. L'ipoglicemia può sopraggiungere per vari motivi, e in genere è causata da un eccesso di insulina nell'organismo. L'eccesso di insulina trasporta una quantità eccessiva di glucosio dal sangue alle cellule, privando così il corpo e il cervello

della fonte di energia indispensabile al loro funzionamento. I principali fattori che possono causare ipoglicemia sono:

- Saltare i pasti o assumerli in ritardo
- Pasti con una quantità insufficiente di carboidrati o stima eccessiva dell'apporto di carboidrati
- Pasti con molti grassi
- Bolo sovradosato
- Consumo di alcol
- Attività fisica
- Dose di insulina basale inadeguata

L'ipoglicemia si riferisce in genere a valori di glicemia inferiori a 60 mg/dl, che però possono variare in base agli individui. L'ipoglicemia può essere lieve o severa. Il paziente che sente i sintomi di ipoglicemia lieve può intervenire mangiando o bevendo qualcosa contenente zucchero. L'ipoglicemia severa richiede l'intervento di un'altra persona e può essere necessario il ricovero ospedaliero.

Se la glicemia scende, come durante il digiuno, il pancreas secreta glucagone che ordina al fegato di prelevare glucosio dalle sue scorte e d'immetterlo nel sangue. Il glucagone, inoltre, spinge le cellule all'utilizzo di grassi e proteine come fonte energetica: in questo modo si predispone tutto l'organismo al risparmio del glucosio.

Se invece la glicemia sale, come dopo un pasto, il pancreas secreta insulina che comanda al fegato di prelevare il glucosio dal sangue e d'immagazzinarlo. Siccome la capacità del fegato d'immagazzinare glucosio è piuttosto limitata (circa 70 grammi), i carboidrati in eccesso vengono convertiti in grassi e depositati nei tessuti adiposi. L'insulina, al contrario del glucagone, spinge le cellule a utilizzare i carboidrati come fonte energetica. [7]

Un'altra complicazione è l'iperglicemia, che si verifica nel momento in cui la quantità di glucosio nel sangue è elevata. Si verifica iperglicemia quando non vi è adeguata produzione di insulina o l'organismo non riesce ad utilizzare quella che ha a disposizione per la trasformazione del glucosio in energia. I sintomi principali dell'iperglicemia sono aumento della diuresi, nausea, vomito, perdita di appetito, dolore addominale... [8]

1.11 TERAPIA CON MICROINFUSORE

Il microinfusore è un piccolo dispositivo elettronico, più o meno delle dimensioni di un telefono cellulare, che può essere facilmente indossato, diventando così praticamente invisibile per le altre persone e consentendo di gestire con discrezione la propria terapia. Il microinfusore permette di riprodurre più fedelmente il funzionamento di un pancreas sano: il microinfusore, effettuando un'infusione continua di insulina nel tessuto sottocutaneo (CSII), sostituisce la necessità di effettuare frequenti iniezioni erogando quantità precise di insulina ad azione rapida 24 ore al giorno, in modo da rispondere il più precisamente possibile alle necessità del proprio corpo. I componenti del sistema per la terapia sono:



Figura 2: Glucometro, microinfusore e sensore.

- **Microinfusore di insulina:** Un dispositivo medico compatto e durevole dotato di pulsanti per navigare all'interno dei menù e settare le impostazioni e schermo LCD a colori per la visualizzazione in tempo reale delle condizioni, vano batteria e vano per il serbatoio.
- **Serbatoio:** Cartuccia in materiale plastico che contiene l'insulina e viene alloggiata all'interno del microinfusore. Il serbatoio può contenere fino a 300 unità di insulina e viene caricato ogni due o tre giorni in corrispondenza del cambio del set di infusione tramite una semplice procedura di riempimento.
- **Set di infusione:** Il set di infusione comprende un tubicino sottile che collega il serbatoio al sito di infusione sul proprio corpo. La cannula viene posizionata nel sottocute tramite un piccolo ago introduttore che viene rimosso dopo l'inserzione. Può essere indossato nelle medesime zone del corpo in cui solitamente si effettuano le iniezioni di insulina. Il set di infusione viene sostituito ogni due o tre giorni, o secondo le indicazioni del medico. I set di infusione sono disponibili con una vasta gamma di caratteristiche differenti (variano per tipo, lunghezza ed inclinazione della cannula) per permettere al medico di scegliere il set di infusione più appropriato per le esigenze delle singole persone (ad esempio la corporatura, lo stile di vita, ecc.).

Per monitorare il glucosio in modo continuo non è sufficiente la pompa per insulina, il cosiddetto *microinfusore*, ma occorre un dispositivo aggiunto, il *sensore*, che dialoga costantemente con il microinfusore. I controlli tramite il polpastrello diminuiscono rispetto all'uso di altre metodologie, tuttavia, sia il sensore che il microinfusore hanno bisogno di una calibrazione circa due volte al giorno per permettere al dispositivo di correggersi. Questo dialogo tra i due dispositivi avviene tramite il *glucometro* che, attraverso la "piccata" al polpastrello, registra il valore della glicemia e lo invia al microinfusore [9]

Come arriva l'insulina fino al corpo?

Il microinfusore ha uno scomparto in cui alloggiare il serbatoio riempito con insulina. L'insulina presente nel serbatoio del microinfusore viene infusa nel corpo tramite un set di infusione. Il set di infusione viene posizionato utilizzando un dispositivo di inserzione ed infonde insulina attraverso un piccolo tubicino flessibile, chiamato cannula, inserito nel sottocute. Il set di infusione si collega al serbatoio attraverso un tubicino sottile che può essere facilmente scollegato e ricollegato al corpo ogni volta che si vuole.

Di solito si può tenere tranquillamente il dispositivo senza che interferisca con le attività. Il dispositivo può comunque essere scollegato momentaneamente, ad esempio per fare attività fisiche intense o di contatto. Deve essere ricollegato una volta finito e, nel caso sia stato scollegato per più di un'ora, può essere necessario regolare la somministrazione insulinica.

La terapia con microinfusore offre diversi benefici clinici, tra cui:

- miglior controllo della glicata (HbA1c)
- riduzione degli eventi ipoglicemici
- riduzione della variabilità glicemica
- una maggiore percentuale di tempo spesa nel range di euglicemia (Time in Range)

Può aiutare a contenere la necessità di correggere le quantità di insulina assunte, in particolare per i pasti e durante la notte e rendere così più semplice raggiungere un migliore controllo. [9]

La terapia con microinfusore non è richiesta per tutti i pazienti con diabete di tipo 1, poiché i trattamenti intensivi producono risultati molto simili in termini di emoglobina glicata e controllo delle complicanze a medio e lungo termine. Tuttavia, la pompa consente un maggiore comfort per i pazienti, con orari dei pasti meno rigidi e una migliore qualità della vita. Il primo requisito per i pazienti che intendono utilizzare la pompa è abituarsi ad avere un dispositivo attaccato al corpo e seguire uno stretto controllo del glucosio; in caso contrario, la terapia con pompa non è vantaggiosa. Le complicazioni sono rare a causa delle tecnologie attualmente disponibili. Il costo, tuttavia, è maggiore rispetto ai trattamenti convenzionali. [10]



Figura 3: microinfusore e sensore

Capitolo 2: MALATTIE CARDIOVASCOLARI E DIABETE

2.1 INTRODUZIONE ALL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

L'apparato cardiovascolare è costituito dal cuore e dai vasi sanguigni. Il cuore funziona come una pompa muscolare che sostiene il flusso del sangue lungo l'albero vascolare. I vasi distribuiscono il sangue a tutti gli organi del corpo e poi lo riportano al cuore. [2]

L'apparato cardiovascolare ha due suddivisioni principali (Figura 4): un circolo polmonare, responsabile del trasporto del sangue ai polmoni per lo scambio dei gas e adibito a riportarlo al cuore, e un circolo sistemico, che fornisce il sangue ad ogni organo dell'organismo. La parte destra del cuore fornisce il sangue al circolo polmonare; riceve il sangue che ha circolato per tutto il corpo e lo pompa in una grossa arteria chiamata arteria polmonare; da questa il sangue, povero di ossigeno, si distribuisce ai polmoni, dove si libera dell'anidride carbonica e si carica di ossigeno; poi ritorna alla parte sinistra del cuore attraverso le vene polmonari. La metà sinistra del cuore fornisce il circolo sistemico. Pompa il sangue attraverso la più grande delle arterie del corpo, l'aorta, che con le sue diramazioni porta all'ossigeno a tutti gli organi del corpo. Dopo avere assunto anidride carbonica e scorie a livello dei tessuti il sangue ritorna al cuore attraverso le due più grosse vene dell'organismo: la vena cava superiore e la vena cava inferiore. [2]

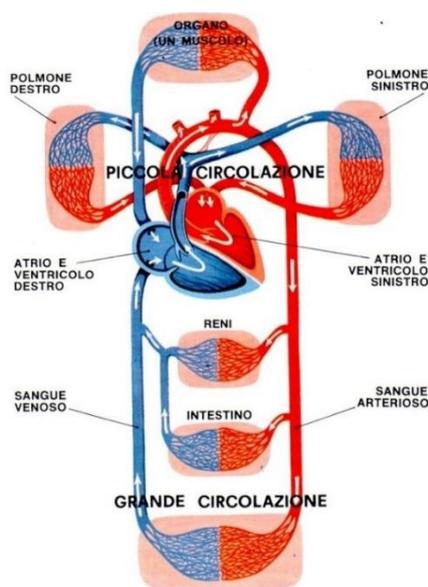


Figura 4: schema della circolazione sanguigna, formata da piccola circolazione o circolazione polmonare e grande circolazione o circolazione sistemica

2.1.1 Anatomia macroscopica del cuore

Il cuore è localizzato all'interno della cavità toracica, nel mediastino spazio compreso tra i polmoni. L'ampia porzione superiore del cuore, denominata base, è il punto in cui prendono attacco i grandi vasi (tronco dell'arteria polmonare, aorta, vene cave). L'estremità inferiore si restringe in una punta smussa, chiamata apice, situata immediatamente al di sopra del diaframma. [2]

Il cuore è racchiuso in un sacco, costituito da due foglietti, chiamato pericardio. Il foglietto esterno viene chiamato sacco pericardico e il foglietto interno viene chiamato epicardio. Tra i due foglietti c'è uno spazio chiamato cavità pericardica. Il pericardio oltre a ridurre l'attrito, isola il cuore dagli altri organi toracici e permette alle sue camere di espandersi. [2]

Il cuore è provvisto di quattro cavità: due superiori e due inferiori. Le due cavità localizzate a livello della base del cuore sono gli atri: destro e sinistro. Esse sono cavità costituite da pareti sottili, che ricevono il sangue che ritorna al cuore attraverso le grandi vene. Le due cavità inferiori sono i ventricoli destro e sinistro e sono le pompe che spingono il sangue all'interno delle arterie, permettendogli di fluire in tutto l'organismo. Per pompare efficacemente il sangue il cuore ha bisogno di valvole che assicurino un flusso unidirezionale. Esiste una valvola tra ogni atrio e il suo ventricolo e un'altra nel punto in cui da ogni ventricolo prende origine l'arteria di grosso calibro di competenza.

Le valvole atrioventricolari (AV) regolano le aperture esistenti tra gli atri e i ventricoli e sono: la valvola bicuspidale e la valvola tricuspide. Le valvole semilunari regolano il flusso del sangue dai ventricoli alle grandi arterie e sono: valvole polmonari e valvole aortiche. (Figura 5) [2]

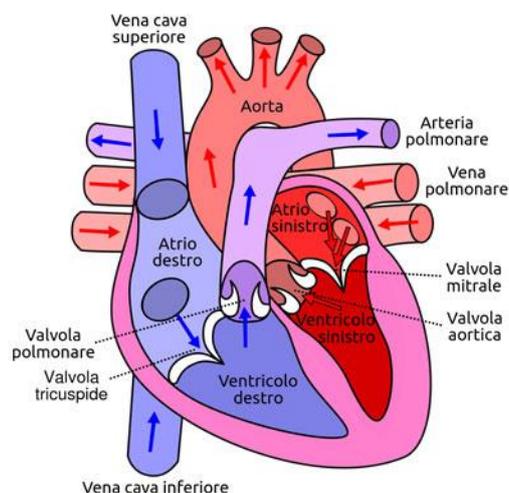


Figura 5: direzione del flusso sanguigno nel cuore

Il sangue che è passato attraverso la circolazione sistemica ritorna attraverso la vena cava superiore e quella inferiore all'atrio destro. Passa direttamente dall'atrio destro nel ventricolo destro attraverso la

valvola tricuspide. Quando il ventricolo destro si contrae, esso spinge il suo sangue attraverso la valvola polmonare nel tronco polmonare e nei polmoni, per scambiare l'anidride carbonica con l'ossigeno. Il sangue ritorna dai polmoni attraverso due vene polmonari a sinistra e due vene a destra; tutte quattro si svuotano nell'atrio sinistro. Il sangue passa attraverso la valvola bicuspidata nel ventricolo sinistro. La contrazione del ventricolo sinistro spinge il sangue attraverso la valvola aortica per cominciare un altro viaggio nella circolazione sistemica. [2]

2.1.2 Sistema di conduzione del cuore

Il muscolo cardiaco è costituito da cellule dette cardiociti, alcune delle quali hanno perso la capacità contrattile e si sono specializzate invece per generare e condurre segnali. Queste cellule costituiscono il sistema cardiaco di conduzione, che controlla la regolazione della stimolazione per assicurare che le quattro cavità cardiache siano coordinate l'una con l'altra. L'azione ritmica del cuore è controllata da un segnale elettrico che parte dal nodo seno atriale e produce la depolarizzazione del tessuto circostante e quindi la contrazione dei muscoli costituenti gli atri; essi, pertanto, si contraggono pompando sangue nei ventricoli. Il segnale perviene quindi al nodo atrioventricolare; da qui passa nel fascio di His, si suddivide in due rami (branca destra e branca sinistra) dai quali hanno origine piccole diramazioni che penetrano in tutto il miocardio (fibre del Purkinje). Questa fittissima rete innerva le fibre muscolari, che nel loro insieme costituiscono i ventricoli destro e sinistro, producendo la contrazione. Dopo la contrazione sia gli atri che i ventricoli si ripolarizzano ed il processo si riavvia. L'atrio destro è il primo a contrarsi successivamente seguito dall'atrio sinistro. Quando l'eccitazione e quindi la contrazione degli atri è terminata, la stimolazione elettrica raggiunge il nodo atrioventricolare che è posto sopra il setto isolante (setto che divide gli atri dai ventricoli) così che la contrazione dei ventricoli avviene certamente dopo quella degli atri. (Figura 6). [2]

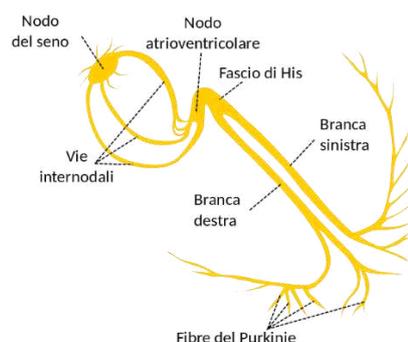


Figura 6: sistema di conduzione elettrica del cuore

2.2 MORTALITA' PER CAUSE CARDIOVASCOLARI ATTRIBIBILI AL DIABETE

La principale causa di mortalità fra le persone con diabete (DM) è rappresentata dalle malattie cardiovascolari: il rischio di morte per cause cardiovascolari aumenta di oltre 2 volte, il rischio di infarto e ictus aumenta fino a 4 volte rispetto alla popolazione non diabetica e il 50-60 % dei decessi sono attribuibile alle malattie cardiovascolari. Le persone con diabete vivono fino a 6 anni di meno rispetto alle persone senza diabete nella stessa fascia di rischio. Nonostante diversi dati mostrano incoraggianti trend di miglioramento, a livello mondiale una morte su 5 per cardiopatia ischemica e una su 8 per ictus è attribuibile ad elevati livelli glicemici. L'iperglicemia è fra le principali cause di morte, in Italia è al quarto posto dopo ipertensione, BMI e fumo. Si stima che ogni minuto nel mondo muoiono 6 persone per malattie cardiovascolari legate all'iperglicemia. La prevalenza delle complicanze cardiovascolari incrementa con l'aumentare della durata della malattia diabetica: in soggetti con durata di malattia fino a 2 anni è del 13.5%, arriva al 25.6% in soggetti diabetici tra 10 e 20 anni, e al 34.1% in soggetti con oltre 20 anni di malattia. [12]



Figura 7: La mortalità per cause cardiovascolari attribuibile al diabete in Italia e nel mondo.

Recenti dati epidemiologici derivanti dallo studio RIACE indicano che le complicanze cardiovascolari sono molto comuni fra le persone con diabete di tipo 2 nel nostro Paese. Fra i pazienti seguiti presso i centri di diabetologia, uno su 10 (11,1%) ha avuto un infarto, uno su 10 (10%) ha avuto un intervento di rivascolarizzazione coronarica, il 3,3% ha avuto un ictus, il 5,5% un intervento di rivascolarizzazione carotidea e il 2,9% un intervento di rivascolarizzazione degli arti inferiori. La prevalenza di complicanze cardiovascolari aumenta con la durata del diabete, raggiungendo il 34,1% fra le persone che abbiano il diabete da oltre 20 anni. [13]

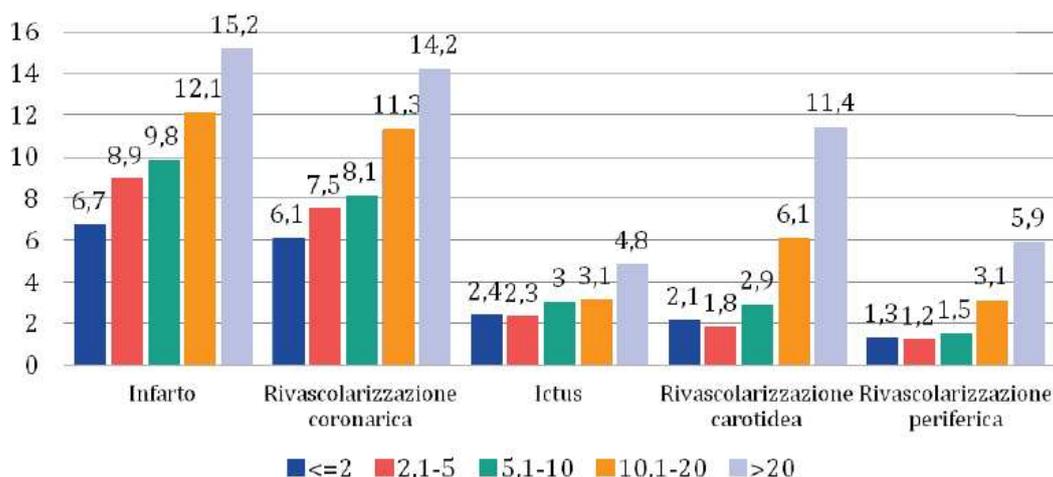


Figura 8: Prevalenza delle complicanze cardiovascolari in relazione alla durata in anni del diabete

2.3 DIFFERENZA DI GENERE

Le donne diabetiche hanno generalmente un rischio relativo maggiore di malattie cardiovascolari rispetto agli uomini diabetici e rispetto alle donne e agli uomini non diabetici. Questo aumento è oggetto di studio e di approfondimento in diversi paesi europei ed extraeuropei, ed è stato confermato anche di recente negli USA. I registri N-Hanes negli USA hanno documentato come la malattia cardiovascolare sia in calo negli ultimi 25 anni del 2° millennio, ma non nei diabetici e sia in aumento nelle donne con diabete. La Metanalisi di Huxley di 29 studi sulla mortalità cardiovascolare mostrava già nel 2006 che le donne con diabete hanno il 50% in più di rischio di eventi cardiovascolari fatali rispetto agli uomini. Le cause identificate sono l'evidenza di un peggiore profilo di rischio cardiovascolare globale, ma anche di un sotto trattamento con statine, ac. acetilsalicilico e farmaci antipertensivi. [14]

Le donne con diabete hanno anche un aumentato rischio di ictus rispetto ai maschi e l'aumentato rischio è maggiore nelle fasce di età più giovani e si riduce con l'età.

Le differenze di genere negli Annali AMD sono giocate tra differenze di natura fisiopatologica e differenze di natura assistenziale. Le 188.125 donne di questo studio hanno mostrato differenze genere specifiche rispetto ai 227.169 uomini: le donne sono più anziane, hanno una durata del diabete superiore di un anno e sono più obese, ma anche dopo aver corretto per queste variabili, i target raggiunti per i principali indicatori di esito intermedio - HbA1c, PAS/PAD, LDL-Colesterolo e BMI - sono sistematicamente a sfavore delle donne, in qualsiasi fascia di età e di durata di malattia.

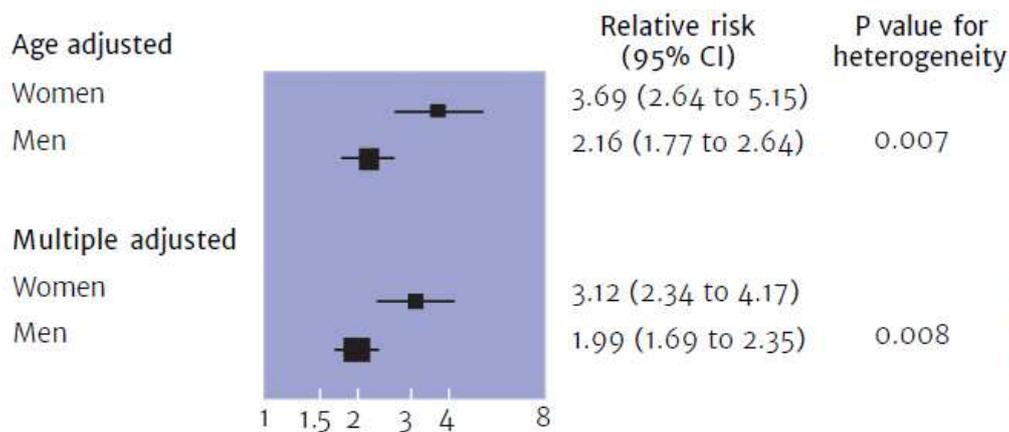


Figura 9: Mortalità per eventi coronarici in uomini e donne con Diabete

In conclusione, le donne con diabete tipo 2 hanno un profilo di rischio cardiovascolare globale peggiore dei maschi e questo può spiegare la loro maggiore mortalità ed esposizione ad eventi cardiovascolari maggiori, ma le donne con diabete tipo 1 nella realtà italiana mostrano “solo” un peggior compenso metabolico del diabete. [14]

2.4 IPOGLICEMIA ED EFFETTI SUL CUORE

L'ipoglicemia è definita da una glicemia inferiore a 55 mg/dl ma si possono percepire disturbi anche con valori più elevati (inferiori a 70 mg/dl) o del tutto normali se si è verificato un rapido calo glicemico. È tanto più frequente quanto più il paziente viene trattato in modo intensivo, cioè quanto più il paziente ha obiettivi glicemici prossimi alla normalità. L'ipoglicemia è frequente soprattutto nei soggetti trattati con insulina (sia di tipo 1 che di tipo 2) ma può verificarsi anche in coloro che assumono farmaci orali che stimolano la secrezione di insulina. [15]

L'ipoglicemia è il principale fattore che limita il controllo glicemico intensivo nei pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2. È la complicanza più temuta dai pazienti diabetici in trattamento con insulina e sulfoniluree. L'ipoglicemia aumenta il rischio di eventi cardiovascolari (CV), di demenza, di mortalità e il verificarsi di episodi di ipoglicemia provoca un impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, quali attività lavorativa e vita sociale. Diversi studi hanno documentato che le persone che hanno avuto esperienza di ipoglicemie, specie se gravi, tendono a diminuire l'adesione alla terapia e agli stili di vita raccomandati, riportando una peggiore qualità di vita e maggiori ansie per la malattia.

Gli eventi ipoglicemici, in particolare le ipoglicemie severe, sono stati associati a esiti di danno cardiovascolari e mortalità nei diabetici, sebbene non sia attualmente noto se questo legame sia causale, predittivo di una maggiore vulnerabilità o di entrambi. [15]

I meccanismi per cui l'ipoglicemia può aumentare il rischio cv possono essere diversi e sicuramente il ruolo delle catecolamine prodotte in risposta all'ipoglicemia è un ruolo molto importante. Il legame delle catecolamine agli adrenorecettori α a livello coronarico crea un aumento del calcio intracellulare con aumento della contrazione delle coronarie e quindi ischemia con deficit di perfusione. Il legame sempre delle catecolamine agli adrenorecettori β_1 dei cardiomiociti porta ad un aumento della contrattilità con conseguente aumento del consumo di ossigeno, ipossia e quindi danno miocardico). Inoltre, le catecolamine rilasciate durante la risposta controregolatoria, causano alterazione di alcuni mediatori come l'aumento dell'ematocrito, aumento della attivazione piastrinica con emocoagulazione che coinvolgono indirettamente il flusso coronarico. Ancora in corso di ipoglicemia si ha un aumento delle citochine infiammatorie che possono avere un ruolo su danno endoteliale e anomalie della coagulazione con aumento degli eventi CV. Questi fattori proinfiammatori e procoagulanti possono rimanere elevati per diversi giorni dopo che l'ipoglicemia si è risolta, lasciando la persona vulnerabile per qualche tempo dopo l'evento ipoglicemico.

Numerosi studi hanno dimostrato che l'ipoglicemia può causare un significativo allungamento del tratto QT che può a sua volta causare tachicardie ventricolari e morte improvvisa. [15]

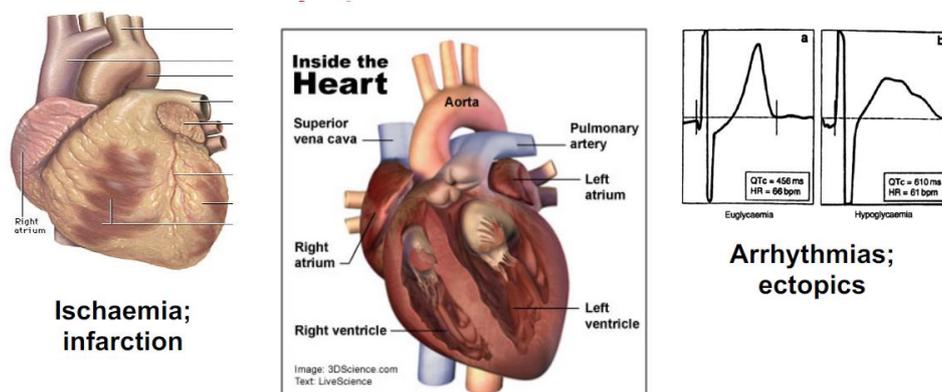


Figura 10: effetti dell'ipoglicemia sul cuore

2.5 EFFETTI DEL DIABETE SULLA MICROCIRCOLAZIONE

Il ruolo principale del sistema vascolare è quello di fornire ossigeno e sostanze nutritive ai tessuti, che si tratti del cuore, del cervello o dei reni. I cambiamenti funzionali che si verificano nel diabete di tipo 2 e nelle condizioni ipertensive alterano significativamente lo stress emodinamico sul cuore e su altri organi.

In generale, l'albero arterioso che va dalla grande arteria coronaria ai minuscoli capillari è composto da quattro componenti: arterie elastiche (condotte), arterie muscolari, arteriole a resistenza muscolare

e capillari, ciascuna rappresentante un distinto sistema vascolare con un ruolo distinto da svolgere nella circolazione. L'elastina e il collagene, le principali proteine strutturali delle arterie del condotto elastico e muscolare, rispettivamente, forniscono resistenza meccanica alla parete dei vasi per la conduzione del sangue dal cuore agli organi periferici.

Uno dei segni distintivi del danno vascolare ipertensivo è l'aumento della rigidità arteriosa nelle grandi arterie elastiche. Infatti, maggiore rigidità arteriosa e disfunzione delle cellule endoteliali vascolari sono stati riportati in pazienti con diabete di tipo 2. Inoltre, nelle persone con diabete, le cellule che mantengono l'integrità della parete vascolare nel macro-circolo sono più soggette a danni, in particolare in presenza di fattori di rischio cardiovascolare. L'elevata glicemia è una delle principali cause sia della rigidità arteriosa che dello spessore medio intimale carotideo, correlato alla pressione sanguigna predittivo di eventi cardiovascolari. È noto che l'iperglicemia cronica è associata all'accumulo dei prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), cioè una serie di composti chimici prodotti quando gli zuccheri si combinano con proteine o grassi, che portano all'arteriosclerosi. Questo potrebbe spiegare l'impatto della glicemia sulla funzione endoteliale. [16]

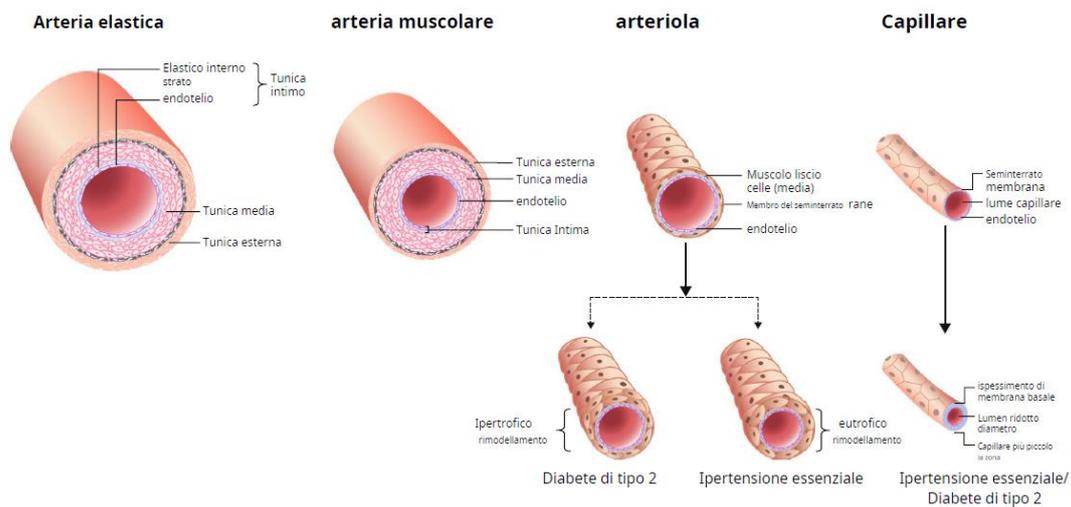


Figura 11: rappresentazione dell'albero arterioso sano e malato

2.6 STUDIO SULLA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI COMPLICANZE MICROVASCOLARI

Il diabete mellito di tipo 1 è associato a complicanze a lungo termine che colpiscono gli occhi, i reni, il sistema nervoso periferico e autonomo e il sistema cardiovascolare. Sebbene la base fisiopatologica di queste complicanze rimanga incerta, l'iperglicemia sembra svolgere un ruolo centrale. Studi epidemiologici hanno dimostrato una forte associazione tra il livello di glicemia e l'insorgenza di queste complicanze diabetiche. L'influenza del controllo metabolico sull'insorgenza e sull'evoluzione delle complicanze microvascolari nel diabete di tipo 1 era stata dimostrata per la prima volta e con assoluta certezza (DMT1), nel 1993, dallo studio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) che aveva anche rilevato una riduzione degli eventi cardiovascolari.

Lo studio DCCT e lo studio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), studio di follow-up a lungo termine del DCCT, hanno scaturito delle osservazioni molto significative dal monitoraggio dei pazienti negli anni successivi alla chiusura dello studio. Infatti, dopo 9 anni, quando la differenza di controllo metabolico fra i due gruppi di trattamento si era da tempo annullata, si è osservata una forte riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti che, in precedenza, durante lo studio, avevano ricevuto la terapia intensiva rispetto al gruppo di terapia convenzionale. Ciò lascia presumere che gli effetti positivi del buon controllo glicemico sulle complicanze cardiovascolari possano rendersi evidenti dopo un tempo di latenza più lungo di quello atteso e previsto dai vari studi. Il DCCT ha sottoposto in modo casuale 1441 pazienti con diabete di tipo 1 ad una terapia intensiva o una terapia di tipo convenzionale, per una media di 6,5 anni tra il 1983 e il 1993. Il 93% è stato successivamente seguito fino al 1° febbraio 2005.

La terapia intensiva consisteva in tre o più iniezioni giornaliere di insulina o attraverso un microinfusore esterno, con aggiustamenti della dose basati su almeno quattro misurazioni del glucosio auto-monitorate al giorno. La terapia convenzionale, invece, non aveva obiettivi glicemici oltre a quelli necessari per prevenire i sintomi di iperglicemia e ipoglicemia e consisteva in una o due iniezioni giornaliere di insulina.

Al termine di questo studio le principali caratteristiche rilevanti della malattia cardiovascolare sono state confrontate a seconda di quando i risultati sono stati raccolti: al basale, alla fine del DCCT e all'anno undici dello studio EDIC. Al basale non ci sono state differenze significative tra i gruppi di trattamento intensivo e di trattamento convenzionale per nessun fattore di rischio cardiovascolare. Alla fine del DCCT, i gruppi di trattamento convenzionale e intensivo erano divergenti per quanto riguarda diversi fattori di rischio CVD stabiliti e presunti (ad esempio, BMI e trigliceridi) e differivano nei livelli di esiti microvascolari.

I valori di microalbuminuria e l'albuminuria ¹ erano più elevati nel gruppo di trattamento convenzionale rispetto al gruppo di trattamento intensivo, e il valore dell'emoglobina glicosilata era più alto nel gruppo di trattamento convenzionale. Entro l'11° anno dell'EDIC, la prevalenza di microalbuminuria e albuminuria è rimasta più elevata nel precedente gruppo di trattamento convenzionale. Tuttavia, c'erano piccole differenze tra i gruppi in altri fattori di rischio CVD tradizionali e una differenza trascurabile di emoglobina glicata. [17]

Characteristic	DCCT at Baseline (1983-1989)		End of DCCT (1993)		Year 11 of EDIC (2004) [†]	
	Intensive Treatment (N = 711)	Conventional Treatment (N = 730)	Intensive Treatment (N = 698)	Conventional Treatment (N = 723)	Intensive Treatment (N = 593)	Conventional Treatment (N = 589)
Age (yr)	27±7	27±7	34±7	33±7	45±7	45±7
Female sex (%)	49	46	49	46	48	46
Retinopathy at baseline (%)	51	48	—	—	—	—
Duration of diabetes (yr)	6±4	5±4	12±5	12±5	24±5	23±5
Current cigarette smoker (%)	19	18	20	20	14	11
Body-mass index	23.3±2.7	23.4±2.9	26.6±4.2	25.1±3.2 [‡]	28.4±6.9	27.6±4.5
Blood pressure (mm Hg)						
Systolic	113±12	115±12 [§]	117±12	117±12	120±14	121±15
Diastolic	72±9	73±9	75±9	74±9	75±9	75±9
Hypertension (%) [¶]	0	0	3	4	38	41
Lipids [‡]						
HDL cholesterol (mg/dl)	51±12	50±12	51±13	52±13	55±15	55±14
LDL cholesterol (mg/dl)	110±29	109±29	112±27	115±32	112±30	109±28
Total cholesterol (mg/dl)	177±33	176±34	180±31	184±38	186±35	181±32 [§]
Triglycerides (mg/dl)	81±43	82±51	84±53	88±51 [‡]	93±60	86±54 [‡]
Hyperlipidemia (%) ^{***}	0	0	26	30	52	48
Renal function [‡]						
Albumin excretion rate (mg/24 hr)	16.4±19.6	15.5±17.9	29.8±197.6	75.4±441.1 [‡]	54.2±375.9	116.4±576.8 [‡]
Albumin excretion rate (%)						
≥40 mg/24 hr	5	5	7	13 [‡]	9	17 [‡]
≥300 mg/24 hr	0	0	1	3 [§]	2	6 [‡]
Serum creatinine ≥2 mg/dl (177 μmol/liter) (%)	0	0	0	0	0	2 [§]
Dialysis or transplantation ever (%)	0	0	0	0	1	1
Glycosylated hemoglobin (%)	9.1±1.6	9.1±1.6	7.4±1.1	9.1±1.5 [‡]	7.9±1.3	7.8±1.3
Heart rate (beats/min)	68±11	68±11	69±11	71±12 [‡]	70±12	70±12
Medication (%) ^{***}						
ACE inhibitors or ARBs (for any cause)	—	—	—	—	38	43
Hormone-replacement therapy	—	—	—	—	6	4
≥14 Aspirin tablets/mo	—	—	—	—	37	40
Beta-blocker	—	—	—	—	3	7 [‡]
Statin	—	—	—	—	34	33
Intensive diabetes management (%) ^{‡‡}	0	0	98	10 [‡]	97	94

Figura 12: Caratteristiche cliniche della coorte DCCT/EDIC.

¹ Il termine microalbuminuria indica la presenza di albumina in tracce nell'urina. Questo parametro viene considerato un segnale precursore di nefropatia diabetica. Quando diventa cronica, infatti, l'iperglicemia può andare a danneggiare i piccoli gomitoliti di vasi sanguigni che filtrano il sangue a livello renale, peggiorando la loro attività di filtrazione.

Gli studi clinici che hanno coinvolto pazienti con diabete hanno definitivamente dimostrato che il trattamento intensivo del diabete mirato ad abbassare i livelli glicemici riduce il rischio di retinopatia diabetica, nefropatia e neuropatia. Rispetto alla terapia convenzionale, la terapia intensiva del diabete ha ridotto del 42% il rischio di un evento cardiovascolare e del 57% il rischio di eventi clinici gravi, tra cui infarto miocardico non fatale, ictus o morte per malattie cardiovascolari. Inoltre, lo studio DCCT/EDIC ha dimostrato che un periodo di circa 6,5 anni di terapia intensiva del diabete ha avuto un effetto duraturo sul successivo rischio di complicanze microvascolari. [17]

2.7 CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO

Le complicanze croniche del diabete possono essere prevenute o se ne può rallentare la progressione attraverso uno stretto controllo di tutti i fattori di rischio correlati:

- *Glicemia ed emoglobina glicata (HbA1c).* Sono stati effettuati importanti studi clinici che hanno evidenziato l'importanza di un buon controllo metabolico per prevenire l'insorgenza di complicanze. I livelli medi di glicemia nel corso della giornata possono essere valutati mediante la misurazione dell'emoglobina glicata. L'emoglobina, che è normalmente trasportata dai globuli rossi, può legare il glucosio in maniera proporzionale alla sua quantità nel sangue. Considerando che la vita media del globulo rosso è di tre mesi, la quota di emoglobina cui si lega il glucosio sarà proporzionale alla quantità di glucosio che è circolato in quel periodo. Otteniamo, quindi, una stima della glicemia media in tre mesi. Nei soggetti non diabetici, il livello d'emoglobina glicata si mantiene attorno al 4-6% (21-41 mmol/mol). Nel paziente diabetico questo valore deve essere mantenuto al di sotto del 7% per poter essere considerato in "buon controllo metabolico".

- *Pressione sanguigna.* Nei diabetici c'è un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, quindi il controllo della pressione sanguigna è particolarmente importante, in quanto livelli elevati di pressione rappresentano già un fattore di rischio. Il controllo della pressione sanguigna può prevenire l'insorgenza di patologie cardiovascolari (malattie cardiache e ictus) e di patologie a carico del microcircolo (occhi, reni e sistema nervoso).

- *Controllo dei lipidi nel sangue.* Anche le dislipidemie rappresentano un fattore di rischio aggiuntivo per le patologie cardiovascolari. Un adeguato controllo del colesterolo e dei lipidi (HDL, LDL e trigliceridi) può infatti ridurre l'insorgenza di complicanze cardiovascolari, in particolare nei pazienti che hanno già avuto un evento cardiovascolare. [18]

Capitolo 3: MONITORAGGIO CARDIOVASCOLARE

3.1 ELETTROCARDIOGRAMMA

Tra gli esami strumentali, l'elettrocardiogramma (ECG) riveste un ruolo insostituibile per lo studio dell'attività cardiaca. L'elettrocardiogramma studia i fenomeni elettrici che si determinano nel cuore. Ogni contrazione del cuore avviene perché ha agito in precedenza su di esso uno stimolo elettrico che ha indotto la contrazione delle fibrocellule muscolari cardiache. C'è nel cuore un sistema di cellule e di fibre, detto "sistema di conduzione", nel quale automaticamente, cioè per attività spontanea, si formano stimoli elettrici che, diffondendosi nel tessuto muscolare, lo stimolano a contrarsi. Il cuore è l'unico organo che possiede questa capacità contrattile autonoma, indipendente dal sistema nervoso. L'elettrocardiogramma (ECG) è un tracciato ottenuto mediante l'elettrocardiografo, un'apparecchiatura inventata nel 1887 da Augustus Waller e perfezionata in seguito dal fisiologo William Einthoven. Il tracciato registra i fenomeni elettrici che originano nel cuore e che si trasmettono in tutto il corpo, il quale è un buon conduttore di elettricità. Perciò se noi poniamo degli elettrodi (piccole placche di metallo) in corrispondenza di polsi, caviglie e torace, tenendoli aderenti alla cute con una pasta adesiva, buona conduttrice di elettricità, verranno registrate le correnti originate dal cuore. Gli elettrodi applicati sulla superficie corporea sono connessi tra di loro seguendo un preciso sistema di derivazione. Le tecniche che si utilizzano per registrare il segnale elettrocardiografico sono due: ECG di superficie e ECG interno. Attraverso l'ECG di superficie la registrazione del segnale elettrocardiografico viene effettuata sulla superficie del corpo umano. I campi elettrici sono generati internamente durante il ciclo cardiaco e si propagano fino a giungere in superficie. Il segnale prelevato sulla cute è però molto debole e richiede sensibili apparecchi di registrazione, dotati di circuiti di amplificazione elettronici e sofisticati sistemi di scrittura. Attraverso l'ECG interno la registrazione viene effettuata prelevando il segnale direttamente sull'epicardio. Tale tecnica invasiva viene effettuata solo in poche occasionali circostanze sperimentali. L'ECG può essere effettuato in due modalità: a riposo e sotto sforzo. L'ECG a riposo evidenzia patologie delle coronarie, alterazioni del ritmo cardiaco (extrasistole, aritmie, fibrillazioni), variazioni del volume cardiaco (ipertrofia) e della conduzione dell'impulso elettrico (blocchi). L'ECG sotto sforzo che evidenzia cardiopatie latenti, permettendo di stabilire i limiti dell'attività fisica per i pazienti affetti da scompensi coronarici. L'elettrocardiogramma viene anche definito elettromiografo per la sua capacità di poter registrare le cellule muscolari. Infatti, il segnale elettrocardiografico riflette il continuo mutare dei potenziali d'azione legati al ciclo cardiaco; per questo motivo, l'analisi del tracciato ottenuto registrando il segnale ECG costituisce l'indagine clinica di maggior importanza nella diagnostica cardiologica. Il segnale dell'ECG riflette il continuo mutare dei potenziali d'azione

legati al ciclo cardiaco; infatti, la morfologia del segnale è una conseguenza dell'attività cellulare ed è generato dall'integrazione dei potenziali d'azione dei diversi siti del cuore. I potenziali sono:

- 1) potenziale del nodo senoatriale
- 2) potenziale del miocardio atriale
- 3) potenziale del nodo atrioventricolare
- 4) potenziale lungo il fascio di His
- 5) potenziale di una branca del fascio di His
- 6) potenziale delle fibre del Purkinje
- 7) potenziale del miocardio ventricolare

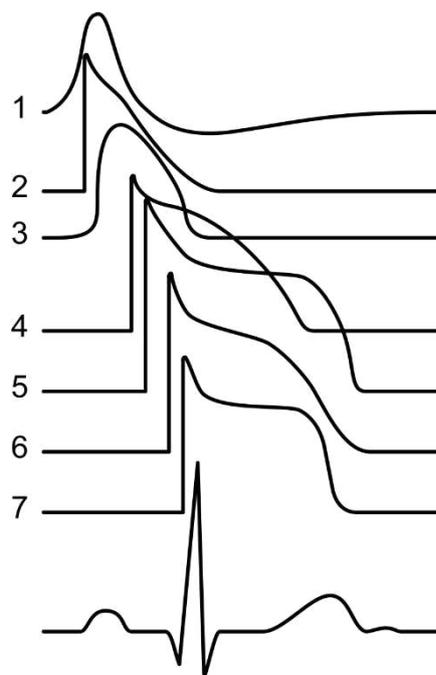


Figura 13: Potenziali d'azione del cuore

3.1.1 Derivazioni

La registrazione dell'elettrocardiogramma viene effettuata mediante l'applicazione di elettrodi sulla superficie corporea, connessi tra loro seguendo un preciso sistema di derivazioni. Normalmente, l'esecuzione di un elettrocardiogramma viene effettuata seguendo uno schema a 12 derivazioni: 6 degli arti, di cui 3 bipolari e 3 unipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano frontale, 6 derivazioni precordiali, unipolari, che misurano l'attività elettrica sul piano orizzontale.

Gli elettrodi da applicare sulle superficie del corpo sono almeno due e sono posti in luoghi non equipotenziali. Infatti, le differenze di potenziale registrabili dipendono da dove sono stati posti gli elettrodi. È evidente che dovendo confrontare elettrocardiogrammi eseguiti su individui diversi o in

tempi e luoghi diversi su di un medesimo individuo, al fine di valutare l'esistenza di eventuali patologie, le posizioni dove vengono posti gli elettrodi siano standardizzate. Il fisiologo olandese Wilhelm Einthoven fu il primo a schematizzare il corpo umano come un conduttore di ampio volume contenente la sorgente di attività elettrica cardiaca al suo centro. Quindi, per determinare i siti dove applicare gli elettrodi in modo che il tracciato elettrocardiografico risulti funzione delle sole condizioni fisiologiche o patologiche del cuore, Einthoven situò gli elettrodi ai vertici di un triangolo equilatero al centro del quale egli immaginò esservi il cuore. Egli indicò il punto A braccio destro, il punto B braccio sinistro ed il punto C la base dello sterno. Questo triangolo viene denominato triangolo di Einthoven ed i luoghi A, B, C vengono meglio identificati rispettivamente come RA (right arm), LA (left arm) e LL (left leg). Infatti, nella registrazione dell'elettrocardiogramma gli elettrodi vengono posti ai polsi della mano sinistra e destra ed alla caviglia della gamba sinistra.

- la differenza di potenziale misurata tra RA e LA assume la denominazione di I derivazione
- la differenza di potenziale misurata tra RA e LL assume la denominazione di II derivazione
- la differenza di potenziale misurata tra LA e LL assume la denominazione di III derivazione

Queste tre derivazioni vengono di norma utilizzate sia per eseguire elettrocardiogrammi diagnostici, sia per effettuare il monitoraggio cardiaco. Esse sono chiamate anche derivazioni bipolari in quanto per poterle registrare occorrono 2 dei 3 elettrodi disponibili. Un altro modo largamente utilizzato per eseguire un ECG utilizza derivazioni unipolari. Ciò significa che viene rilevato dallo strumento il potenziale in un sito anatomico rispetto ad un riferimento W chiamato terminale centrale di Wilson, formato connettendo ogni elettrodo costituente le tre derivazioni ad un nodo comune. Il potenziale del terminale centrale è la media dei potenziali delle tre derivazioni. Disponendo del terminale di Wilson, con un elettrodo esplorante E, si sono valutate le differenze di potenziale rispetto a W in determinati siti anatomici. Tali differenze di potenziale sono denominate derivazioni precordiali e indicate con V1, V2, V3, V4, V5, V6.

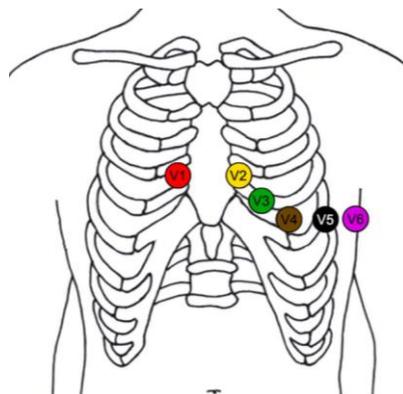


Figura 14: Posizione degli elettrodi nelle derivazioni precordiali di Wilson

Un'altra importante applicazione delle derivazioni unipolari, che deriva direttamente dal circuito utilizzato per ottenere le derivazioni precordiali, è quella relativa alle derivazioni aumentate. Esse sono tre, al pari delle derivazioni standard e delle quali si utilizzano i medesimi punti di prelievo del segnale. La derivazione viene attuata tra il potenziale di riferimento, ottenuto tramite due dei tre elettrodi disponibili, ed il terzo elettrodo che può essere quello riferito al braccio destro (aV_R), braccio sinistro (aV_L) o alla gamba sinistra (aV_F). [19]

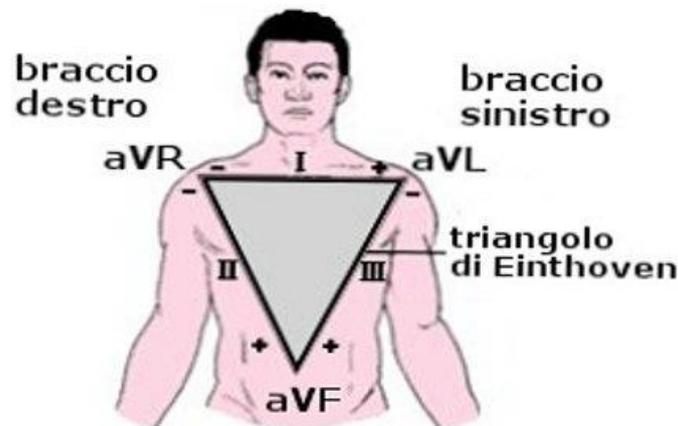


Figura 15: Derivazioni fondamentali (I, II, III) e aumentate (aV_R, aV_L, aV_F).

3.1.2 Significato del tracciato elettrocardiografico

Un tracciato elettrocardiografico è costituito da un complesso di onde, alcune positive (quelle che stanno al di sopra della linea di base detta isoelettrica), altre negative al di sotto della isoelettrica. Ogni onda è la rappresentazione grafica di un fenomeno elettrico avvenuto nel cuore. L'onda P, la prima onda positiva, rappresenta la diffusione dello stimolo elettrico del nodo senoatriale, in cui si è originato, agli altri. Il tratto orizzontale isoelettrico tra P e Q indica il periodo che lo stimolo impiega a passare dagli atri ai ventricoli, percorrendo il sistema di conduzione. In questo periodo nessuna parte del cuore viene eccitata: siamo quindi in una fase di riposo elettrico; lo stimolo percorre la sua via di conduzione senza diffondersi alle fibre muscolari. Il complesso di onde QRS rappresenta la diffusione dello stimolo alla muscolatura ventricolare, provocato dall'eccitazione dei ventricoli. Il tratto ST, anch'esso isoelettrico, è la registrazione del periodo in cui i ventricoli sono completamente eccitati; in altri termini l'eccitazione elettrica è diffusa ma statica, nel cuore non avviene alcuna variazione elettrica. Infine, troviamo un'ultima onda positiva, l'onda T che registra la diseccitazione dei ventricoli, cioè il loro ritorno allo stato di riposo. [20]

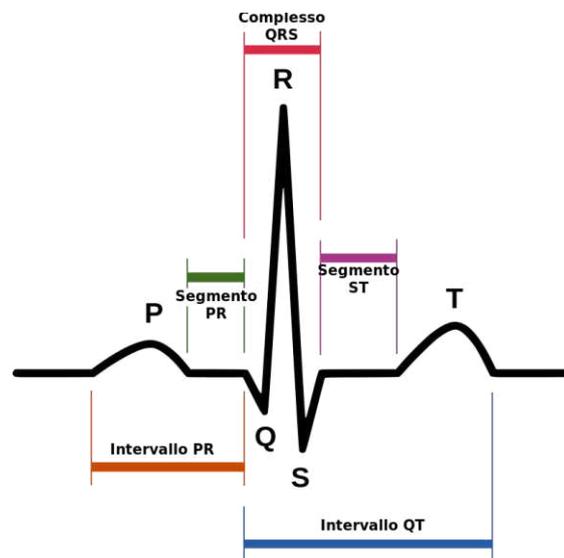


Figura 16: schema di un elettrocardiogramma

L'onda P rappresenta la sistole elettrica atriale, il complesso QRST la sistole elettrica ventricolare. La positività o la negatività di un'onda dipende dalla direzione che lo stimolo elettrico, di cui essa è la registrazione grafica, sta seguendo nel cuore: se la sua direzione è rivolta verso l'elettrodo esplorante, l'onda sarà positiva, in caso contrario negativa. In verità parlando di stimolo facciamo una notevole semplificazione, infatti dal cuore originano varie correnti contemporaneamente e non tutti hanno la stessa direzione. Se le sommiamo insieme però otteniamo una corrente di una certa intensità e di una certa direzione. E' questa corrente che viene registrata e la sua direzione rispetto all'elettrodo ne determina la positività o la negatività. Ora quale rapporto esiste tra l'andamento dello stimolo elettrico nel cuore e i movimenti di questo? Intendiamo parlare dei rapporti di tempo, perché per il resto sappiamo che il primo è causa dei secondi. La sistole atriale, cioè la contrazione degli atri con la quale viene mandato nei ventricoli il sangue e che avviene alla fine del periodo rilasciamento dei ventricoli (diastole) inizia alla fine dell'onda P e si completa dopo l'inizio dell'onda R. La contrazione dei ventricoli inizia verso la fine dell'onda R e si completa dopo la fine dell'onda T. Qui inizia il rilasciamento ventricolare che si protrae fino alla fine dell'onda P del complesso elettrocardiografico successivo, comprendendo il periodo della sistole elettrica atriale. [20]

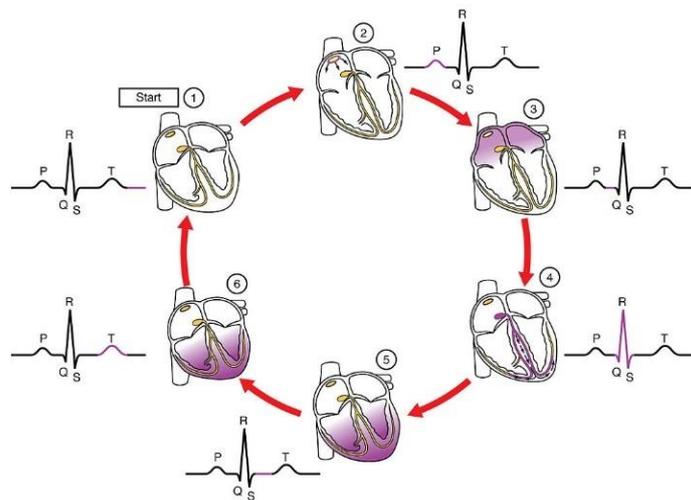


Figura 17: Singoli componenti del tracciato elettrocardiografico in relazione agli eventi elettrici

3.1.3 Utilità e limiti

I fenomeni patologici che colpiscono il cuore, sia i più drammatici come i più comuni, creando condizioni anormali nelle fibrocellule muscolari, fanno sì che le correnti che da esse si generano durante l'attività cardiaca differiscono in qualche modo dalla norma. Esaminando le registrazioni grafiche di queste correnti anormali si possono spesso trarre conclusioni su quanto sta avvenendo nel cuore e sul grado di gravità della malattia in corso. L'elettrocardiografia però ha dei limiti: un tracciato normale non significa necessariamente un cuore sano e viceversa ci possono essere persone sane con un tracciato che presenta qualche anomalia. Ciò significa che l'ECG è uno strumento importantissimo, addirittura indispensabili per il cardiologo, ma non va mitizzato.

Recenti studi, fatti per mettere in relazione il risultato dell'ECG con lo stato delle coronarie viste ai raggi X, dopo iniezione in esse di una sostanza opaca, hanno messo in evidenza a volte una non perfetta corrispondenza dei due dati. Sarà quindi sempre il medico che potrà giudicare l'effettiva situazione del cuore in base al complesso di dati che sono a sua disposizione. [20]

3.2 HOLTER CARDIACO

Un monitor Holter è un sistema elettrocardiografico ambulatoriale scoperto dal dottor Norman J. Holter e dal suo team nel 1957, attraverso la registrazione a lungo termine dei parametri fisiologici umani su persone in movimento. I primi Holter erano grandi, scomodi e richiedevano un'unità di elettrocateri sul petto, compresa un'unità di trasmissione radio con un sistema di antenna. Grazie al progresso tecnico, oggi gli Holter sono piccoli dispositivi portatili con trasmissione wireless del segnale, memoria integrata per la registrazione dei dati ed elettrodi moderni. [21]

Il monitor Holter è un dispositivo che funziona secondo il principio del galvanometro per registrare i segnali elettrocardiografici di un individuo che sta svolgendo le sue attività quotidiane, come l'elettrocardiografia ambulatoriale continua. Gli Holter che mostrano i record ECG giornalieri sono gli strumenti perfetti per il monitoraggio a lungo termine dello stato fisiologico del paziente, in grado di rilevare deviazioni, che non si ripetono frequentemente. Pertanto, un ECG classico, che è proprio come un breve lampo nella storia di un paziente, non è sufficiente. [21]

L'Holter viene normalmente utilizzato: per stabilire il legame tra palpitazioni e ritmi cardiaci anormali, per diagnosticare la causa della sincope o quasi sincope, per valutare episodi transitori di aritmie cardiache o ischemia miocardica, pazienti con eventi neurologici quando si sospetta fibrillazione atriale transitoria o flutter, per monitorare l'efficacia e la sicurezza delle terapie farmacologiche o non farmacologiche, per rilevare le risposte proaritmiche alla terapia antiaritmica in pazienti ad alto rischio, per analizzare la funzione di pacemaker o altri dispositivi impiantabili, per valutare la prognosi, per stratificare il rischio di morte cardiaca improvvisa. [21]

La selezione tra il monitoraggio ECG Holter comune da due a tre derivazioni o il monitoraggio ECG Holter a dodici derivazioni dipende principalmente dall'obiettivo desiderato. Se viene utilizzato per monitorare la frequenza cardiaca e il suo ritmo, sono sufficienti da due a tre derivazioni. Al contrario, se lo scopo è stabilire l'origine di battiti prematuri/aritmie o tachicardia, allora un'elettrocardiografia Holter a dodici derivazioni è la modalità preferita. [21]

3.2.1 Controindicazioni

Il monitoraggio elettrocardiografico mobile è controindicato se ritarda un trattamento urgente, un ricovero o una procedura. Il monitor è anche controindicato nei pazienti che presentano sincope e fattori ad alto rischio in cui la gestione del ricovero è obbligatoria. Le linee guida ACC/AHA hanno scoraggiato l'uso dell'ECG ambulatoriale per il rilevamento dell'aritmia o per l'analisi della variabilità del ritmo cardiaco per la valutazione del rischio in pazienti senza sintomi di aritmia, anche se avevano condizioni cardiovascolari come l'ipertrofia ventricolare sinistra o la cardiopatia valvolare. [22]

3.2.2 Attrezzatura

Il monitor Holter iniziale aveva le dimensioni di una valigetta e comprendeva un amplificatore, un registratore a nastro, elettrodi attaccati al torace dell'individuo, un'unità di riproduzione e un'unità di analisi. Consisteva di dieci derivazioni per elettrocardiogrammi, inclusi sei elettrodi precordiali standard e quattro elettrodi del torso. La funzione dei cavi del busto è quella di prevenire disturbi del segnale. Tuttavia, i cavi del busto possono mostrare variazioni. Per superare queste variazioni, i ricercatori hanno proposto algoritmi matematici. Sebbene inizialmente fossero costituiti da 12 derivazioni, i modelli recenti comprendevano da due a tre derivazioni. Dopo continui miglioramenti e progressi, l'Holter ha ora le dimensioni di un piccolo telefono cellulare e fornisce due tipi di dati primari da analizzare. Uno è il complesso QRS e l'altro è l'intervallo RR. Registra continuamente fino a quando non viene staccato dal paziente o si esaurisce, anche se di solito viene utilizzato per 24-48 ore. L'alimentazione dura 80-100 ore con una capacità di registrazione su nastro di dieci ore. [22]

3.2.3 Svantaggi

Le condizioni per la registrazione dei dati non sono paragonabili a condizioni ospedaliere predefinite; infatti, le registrazioni dei segnali risentono di una qualità inferiore. Quando si considera una semplice registrazione ECG, con il medico, il paziente si trova in un ambiente tranquillo e sorvegliato, viene verificata la qualità dei contatti degli elettrodi, il paziente è nella posizione prescritta (per lo più sdraiato) e, per un breve momento di registrazione del segnale, di solito trattengono il respiro per ridurre gli artefatti. D'altra parte, utilizzando un Holter standard, il medico non è in grado di controllare la qualità del contatto pelle-elettrodo o la posizione dettagliata degli elettrodi se sono impostati in modo errato, non conosce l'attività fisica o mentale del paziente e, quindi, non può valutare se l'aumento delle pulsazioni cardiache è oggettivo e non una tachicardia. Inoltre, anche la postura umana, così come l'ambiente, devono essere presi in considerazione. Pertanto, la registrazione dell'ECG nell'ambiente domestico deve essere integrata dalla registrazione dei parametri fisici dell'ambiente, ed è necessario correlare tutti questi effetti alla valutazione finale. [22]

3.2.4 Significato clinico

L'utilizzo del monitor Holter è notevolmente aumentato, in particolare nel rilevamento della fibrillazione atriale occulta come causa di un ictus criptogenetico. L'anticoagulazione è sempre superiore all'antiplastrinico nella prevenzione secondaria dell'ictus da fibrillazione atriale. Quindi, la diagnosi di fibrillazione atriale occulta per avviare l'anticoagulazione con l'aiuto del monitor Holter può prevenire ictus ricorrenti. Anche i pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra e

presunto evento aritmico, così come quelli con sintomi che si suppone siano dovuti a blocchi cardiaci transitori di secondo o terzo grado, costituiscono un numero significativo di persone che si sottopongono al test. [22]

Capitolo 4: Materiali e Metodi

4.1 CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE

La paziente è una ragazza di 29 anni affetta da diabete mellito di tipo 1. Si tratta di una paziente di corporatura media, fumatrice, che segue un'alimentazione regolare e sana, ma che svolge una vita abbastanza sedentaria sia per il lavoro che svolge (architetto), sia per la poca costanza nel praticare sport.

La paziente ha scoperto la malattia all'età di 20 anni, dopo delle analisi del sangue effettuate per delle anomalie riscontrate: perdita di peso, profonda sete, crampi agli arti, ricerca spasmodica di zuccheri e debolezza. Le analisi del sangue ed in particolare il glucosio riferite a tutte le analisi degli anni precedenti (effettuate una volta all'anno circa) risultano esattamente nella norma, sotto la soglia di 110 a stomaco vuoto. Importante informazione è che la ragazza ha subito l'anno precedente un grave lutto che potrebbe aver compromesso l'equilibrio corporeo e mentale dei mesi successivi e provocato quindi uno scompenso generale.

La paziente non ha avuto mai alcun tipo di problema ad accettare o gestire la malattia; lievissimi i casi di ipoglicemia, un po' più frequenti i casi di iperglicemia, affrontati con autonomia e controllo. I primi due anni della malattia è stata seguita dal centro diabetologico di Fermo attraverso una terapia "classica" con insulina rapida (Humalog) e una a lunga durata d'azione (Lantus) coadiuvata dall'uso di aghi da 0,5 ml.

Successivamente ha intrapreso un percorso più strutturato all'ospedale di Torrette, con l'applicazione del microinfusore 670 g e glucometro integrato per circa 7 anni. Il microinfusore è dotato di un serbatoio che viene riempito direttamente dalla penna di insulina (Humalog) che eroga in modo continuo una dose di insulina basale, divisa per fasce orarie. Quest'ultima è stata calibrata nel giro di circa un mese di tempo per ottenere dei valori stabili e più costanti. Il bolo, emesso in prossimità dei pasti, è invece direttamente inviato dalla paziente per un totale di circa 20 unità al giorno.

Da qualche mese sta utilizzando il microinfusore 780g, ultimo modello di Medtronic, che ben si avvicina all'idea di pancreas artificiale. Inoltre, ha aggiunto l'utilizzo del sensore, che comunica costantemente con il microinfusore e agisce autonomamente in alcune occasioni: invia dei piccoli boli di correzione nel caso in cui la glicemia tende ad aumentare e blocca l'invio dell'insulina basale qualora i valori fossero troppo bassi. Questo modello è in grado di prevedere l'andamento della glicemia rispetto al precedente microinfusore e intervenire in tempo ai cambiamenti glicemici. Il set infusione del microinfusore viene cambiato ogni 3\4 giorni, mentre il sensore viene sostituito dopo

una settimana. La paziente ha costanza nel cambiare il set infusionale ma risulta più irregolare nella sostituzione del sensore. Tuttavia, i livelli glicemici rispetto all'uso "classico" di aghi e penne di insulina risulta migliorato, migliore è anche il valore dell'emoglobina glicata.

In conclusione, la paziente gode di buona salute, convive molto bene con la malattia e, in generale, rispetta la terapia con intelligenza e costanza.

4.2 STRUMENTAZIONE

M12R HOLTER E SOFTWARE M12A

Il dispositivo M12R viene utilizzato per registrare l'ECG continuo (modalità Holter), per registrare la registrazione in tempo reale intermittente (acquisizione ECG) o per eseguire entrambe le modalità contemporaneamente. Il registratore può essere configurato per acquisire ECG a 3 canali o/a 12 derivazioni semplicemente cambiando il cavo del paziente. Tutti i dati vengono archiviati e trasmessi con frequenze di campionamento fino a 1.000 campioni al secondo con risoluzione ultraelevata di 0,5 microvolt. L'M12R utilizza schede di archiviazione dati SD standard che sono facilmente rimovibili per consentire il riutilizzo immediato del registratore. Questo dispositivo si integra perfettamente con la piattaforma software aziendale M12A, utilizzato per gli studi di ricerca clinica per facilitare una raccolta dati efficiente, eseguire analisi dei dati di precisione e fornire un'archiviazione sicura dei dati e la comunicazione dei dati ECG e della pressione sanguigna. Una serie di caratteristiche rende questo software unico, il più produttivo e molto apprezzato nelle comunità di ricerca clinica e diagnostica, tra cui troviamo l'elaborazione avanzata grazie ad algoritmi di elaborazione del segnale. Questi algoritmi forniscono un rilevamento QRS altamente accurato, misurazioni dell'intervallo e interpretazione del ritmo per un massimo di 3 canali di dati ECG acquisiti. L'algoritmo esegue un'analisi continua dei dati ECG. L'elaborazione dell'analisi è costituita dai seguenti componenti: rilevamento QRS, classificazione e raggruppamento dei battiti, misura da R a R, calcolo della frequenza cardiaca, rilevamento di sistolica, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare.



Figura 18: Holter M12R

MICROINFUSORE MINIMED 780G E SOFTWARE CARELINK

MiniMed™ 780G è in grado di offrire un aiuto in più ai pazienti diabetici, riducendo l'impegno richiesto per gestire la terapia e farlo in modo più sereno, mantenendo sotto controllo la glicemia più facilmente intervenendo autonomamente sull'erogazione per compensare imprecisioni nella stima dei carboidrati e correggendo automaticamente glicemie elevate. Questo microinfusore di insulina è indicato per l'utilizzo da parte di pazienti con diabete di tipo 1 di età compresa tra 7 e 80 anni che necessitano una dose totale giornaliera di insulina di almeno 8 unità al giorno. Il sistema MiniMed 780 G è destinato all'erogazione continua di insulina basale a velocità selezionabili e alla somministrazione di boli di insulina in quantità selezionabili. Il sistema è progettato per il monitoraggio continuo dei valori di glucosio nel fluido sottocutaneo ed è dotato della tecnologia SmartGuard, che può essere configurata per regolare automaticamente l'erogazione di insulina in funzione dei valori rilevati tramite il monitoraggio continuo del glucosio o per sospendere l'erogazione di insulina quando il valore di glucosio scende o si prevede che scenda al di sotto dei valori di soglia presenti. Il sistema MiniMed 780 G è costituito da altri componenti: glucometro Accu-Check Guide Link, che consente l'invio dei valori della glicemia al microinfusore; Trasmettitore Guardian Link, necessario per il monitoraggio continuo del glucosio, raccoglie i dati misurati dal sensore e li trasmette in modo wireless ai dispositivi di monitoraggio; Sensore Guardian Sensor, dispositivo monouso che viene inserito sottocute per misurare i livelli di glucosio nel fluido interstiziale. Anche quest'ultimo è necessario per il monitoraggio continuo del glucosio.

Attraverso il software CareLink™ Personal si può gestire il diabete mediante la conversione dei dati forniti dal microinfusore di insulina, dal dispositivo di monitoraggio continuo del glucosio e dal glucometro in informazioni di facile comprensione sui livelli degli zuccheri. Lo scopo di questo software è acquisire le informazioni trasmesse per creare report CareLink[®] che forniscono informazioni che possono essere utilizzate per identificare tendenze e tenere traccia delle attività quotidiane, ad esempio: carboidrati consumati, orari dei pasti, somministrazione di insulina e letture del glucosio.



Figura 19: Componenti del sistema MiniMed 780G: sensore Guardian Sensor 3 (in alto a sinistra), glucometro Accu-Chek Guide Link (in alto a destra), microinfusore (in basso a destra), set di infusione MiniMed Mio Advance (in basso a sinistra).

4.3 PROTOCOLLO DI ACQUISIZIONE E ANALISI DEI DATI ACQUISITI

Questa analisi sperimentale è stata condotta andando a considerare due tipologie di acquisizione di dati: una dal punto di vista cardiaco e l'altra dal punto di vista metabolico. Per l'acquisizione relativa al diabete è stato utilizzato un software di gestione della terapia diabetica (*CareLink*), attraverso il quale è stato possibile esportare i dati del dispositivo della paziente in un file Microsoft Excel (CSV). Ad esempio, in questo file vengono riportati la registrazione dei valori misurati dal glucometro, il microinfusore che riceve il valore misurato dal glucometro o un'eventuale modifica della velocità

basale. Tra i vari dati presenti nel file, quelli che sono stati presi in considerazione per questa analisi sono quelli appartenenti alla colonna del valore glicemico registrato nel glucometro, nel sensore o nel microinfusore e il relativo orario di acquisizione, grazie al sensore che effettua 288 misure al giorno ogni 5 minuti.

Per quanto riguarda l'acquisizione dei dati cardiaci è stato utilizzato un holter (*M12R HOLTER*), che è stato indossato dalla paziente per 24 ore, dalle 14:15 del 08/10/2021 alle 14:15 del 09/10/2021. In questo studio l'ECG è stato registrato posizionando sul torace 10 elettrodi secondo la configurazione a 10 elettrodi e 12 derivazioni Mason-Likar. Ciascun elettrodo è stato collegato al rispettivo cavo dell'Holter e in seguito opportunamente posizionato secondo il seguente ordine: l'elettrodo RA 2 cm sotto il terzo distale esterno della clavicola destra, LA 2 cm sotto il terzo distale esterno della clavicola sinistra, V1 sul quarto spazio intercostale sul bordo sternale destro, V2 sul quarto spazio intercostale sul bordo sternale sinistro, V6 sul punto mediano della linea ascellare sinistra, V5 sulla linea ascellare anteriore sinistra, V4 sul quinto spazio intercostale sul punto mediano della linea clavicolare sinistra sullo stesso asse orizzontale di V5, V3 a metà tra le posizioni di V2 e V4, LL a metà tra le costole e l'ileo a sinistra e RL a metà tra le costole e l'ileo a destra. Trascorse le 24 ore di registrazione, il segnale è stato trasferito in un software (*M12A*), presente nel computer del Cardiovascular Bioengineering Lab. Grazie a questo software è stato possibile registrare in una tabella i valori della frequenza cardiaca e i valori del QT in corrispondenza dei vari orari acquisiti dal file CSV. Successivamente avendo a disposizione più valori di QT per ogni orario è stata fatta la media ottenendo il QT medio, di cui poi si è andato a studiare l'andamento al variare dei valori di glucosio attraverso un grafico di dispersione. Il grafico di dispersione può essere utile per visualizzare il grado di correlazione (cioè di dipendenza lineare) tra le due variabili. Un grafico a dispersione può suggerire vari tipi di correlazione tra variabili con un certo intervallo di confidenza. Le correlazioni possono essere positive, negative o nulle. In questo caso la correlazione ottenuta è negativa ed è pari -0,364.

Bisogna però considerare che l'intervallo QT dipende dalla frequenza cardiaca, ovvero maggiore è la frequenza cardiaca minore è l'intervallo QT; pertanto, la valutazione generale sulla normalità di questo parametro impone una correzione per la frequenza cardiaca.

La formula più utilizzata è la cosiddetta formula di Bazett:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

dove QTc è l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca ed RR è l'intervallo del ciclo cardiaco misurato dall'inizio di un complesso QRS al seguente, misurato in secondi, (l'intervallo QT viene invece espresso in millisecondi)

Infine, sono stati realizzati altri tre grafici che descrivono l'andamento dei valori di glucosio, dei valori del QT medio e dei valori del QT corretto in funzione del tempo.

4.4 ANALISI STATISTICA

Nel corso di questo studio sono state valutate le correlazioni che ci sono tra l'intervallo QT e la glicemia, tra l'intervallo QTc e la glicemia, tra la frequenza cardiaca e la glicemia. Sono stati costruiti dei grafici di dispersione per ognuno e sono stati ottenuti i coefficienti di correlazione che vengono indicati nel paragrafo successivo insieme alle figure dei grafici. Il coefficiente di correlazione è un valore compreso tra -1 e 1, più r si avvicina a zero, più la correlazione lineare è debole. Nel nostro caso abbiamo due valori positivi e uno negativo: i due valori positivi indicano una correlazione positiva, in cui i valori delle due variabili tendono ad aumentare in parallelo. Il valor negativo indica una correlazione negativa, in cui il valore di una variabile tende ad aumentare quando l'altra diminuisce.

4.5 RISULTATI E DISCUSSIONE

I grafici relativi alle figure 23,24,25,26 indicano rispettivamente l'andamento dei valori di glucosio rispetto al tempo, ovvero alle ore trascorse durante il periodo in cui la paziente ha indossato l'holter cardiaco, l'andamento dei valori di frequenza cardiaca rispetto al tempo, l'andamento dei valori di QT rispetto al tempo, l'andamento dei valori di QT corretto rispetto al tempo.



Figura 20: Andamento dei valori di glucosio al variare del tempo



Figura 21: Andamento dei valori di HR al variare del tempo



Figura 22: Andamento dei valori di QT al variare del tempo

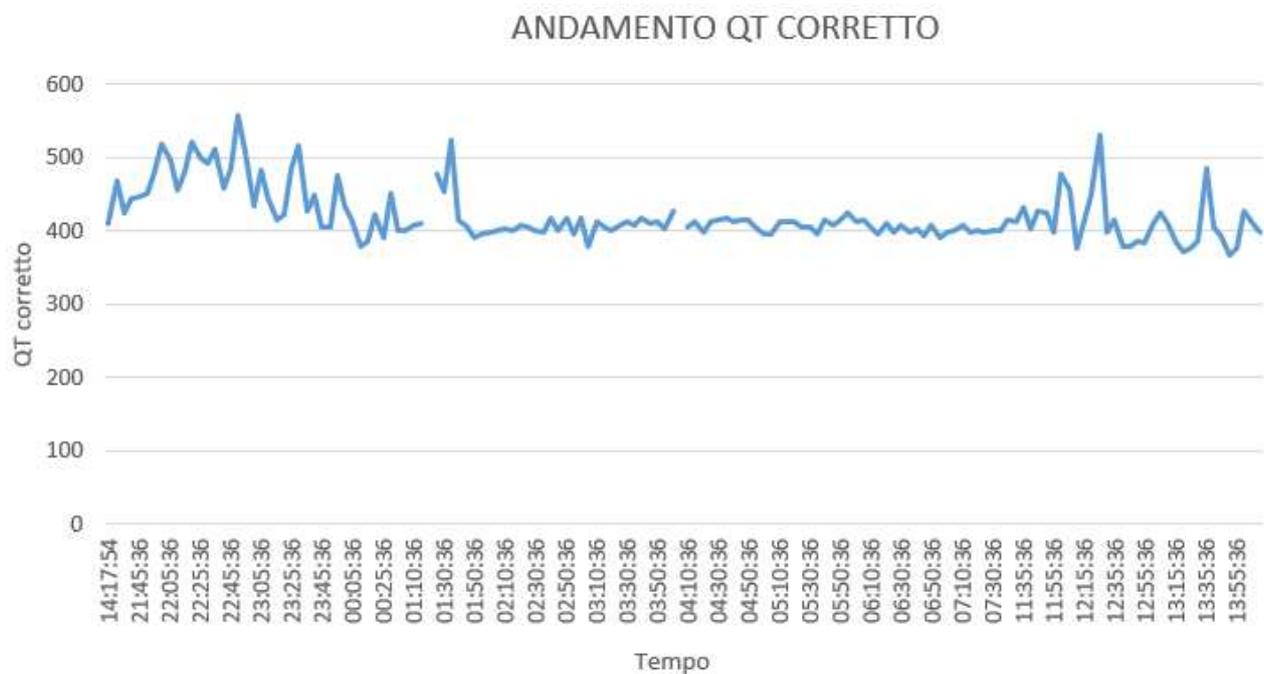


Figura 23: Andamento dei valori di QT corretto al variare del tempo

Dalle figure 20,21,22,23 si può notare un andamento piuttosto costante con poche oscillazioni durante l'intervallo di tempo in cui la paziente stava dormendo, dalle ore 02:00 circa alle ore 11:00 circa del mattino seguente. Infatti, la frequenza cardiaca oscilla tra valori di 60-90 bpm e i valori di glucosio si abbassano gradualmente fino ad arrivare ad un minimo di 99 mg/dl. È noto, inoltre, che la frequenza cardiaca e la durata dell'intervallo QT sono inversamente proporzionali, e infatti dai grafici si vede che dove la frequenza cardiaca è aumentata, il QT è diminuito.

Si può osservare dai grafici che i valori della frequenza cardiaca e del glucosio aumentano dopo i pasti e aumentano anche a seguito della somministrazione di insulina. I valori di QT invece diminuiscono dopo i pasti e dopo la somministrazione di insulina.

Per quanto riguarda il grafico del QT corretto e considerando che i valori di QTc sono compresi tra 0.30 e 0.44 (0.45 per le donne) secondi, si possono osservare alcuni valori troppo alti, quindi intervalli QT troppo lunghi toccando ad esempio alle ore 22:00 un valore di QT di 518 ms o alle ore 22:50 un valore di 557 ms. Dobbiamo però considerare che questa situazione è tipica nei soggetti che soffrono di diabete.

Infatti, bisogna tener conto che nell'elettrocardiogramma dei pazienti diabetici si possono riscontrare anomalie della ripolarizzazione cardiaca con allungamento dell'intervallo QT/QTc, che destabilizzano elettricamente il cuore aumentando il rischio di aritmie.

I grafici a dispersione presenti nelle figure 24,25,26 indicano rispettivamente l'andamento dei valori di QT rispetto ai valori di glucosio, l'andamento dei valori di QTc rispetto al glucosio e l'andamento dei valori della frequenza cardiaca al variare del glucosio. Nelle tre figure sono anche tracciate delle linee di tendenza che illustrano graficamente le tendenze della serie di dati. Questa linea di tendenza permette di andare a trovare il valore di correlazione, che nella figura 24 è pari a -0,36, nella figura 25 è 0,16 e nella figura 26 è 0,41.

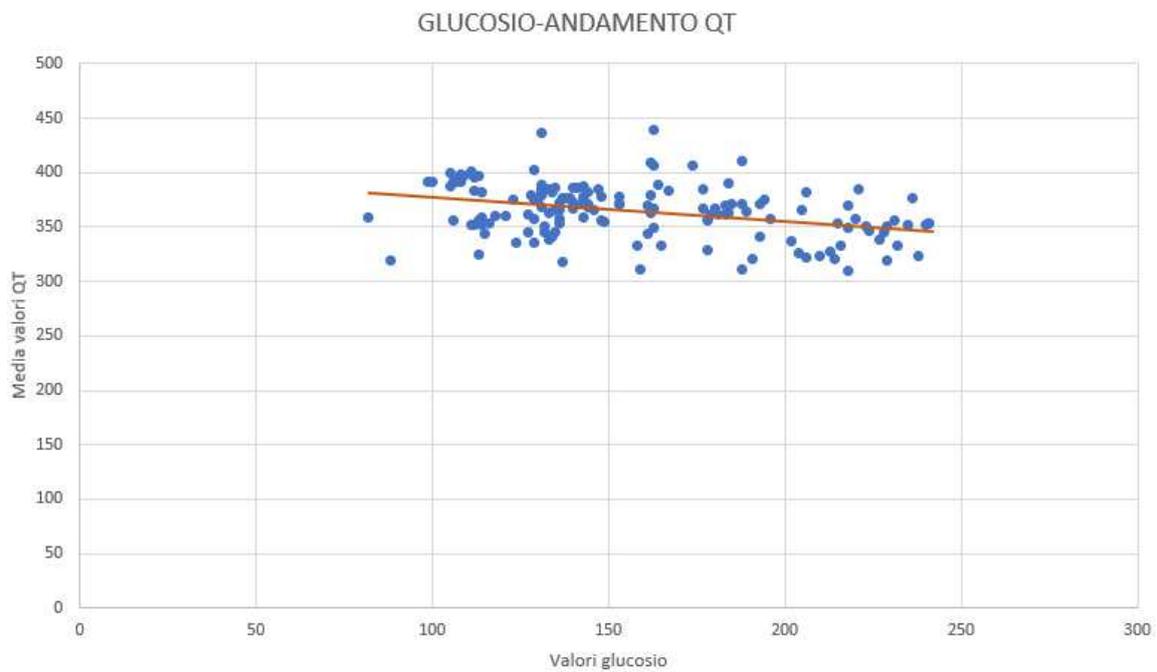


Figura 24: Andamento dei valori del QT al variare dei valori di glucosio.

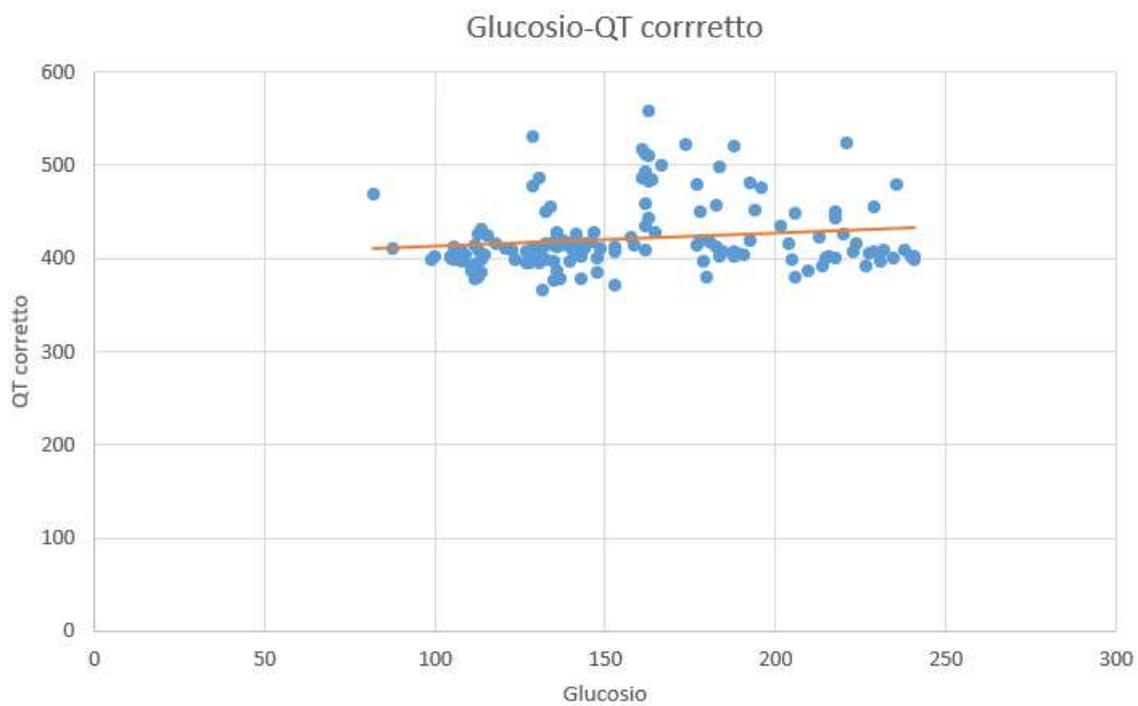


Figura 25: Andamento dei valori del QT corretto al variare dei valori di glucosio.

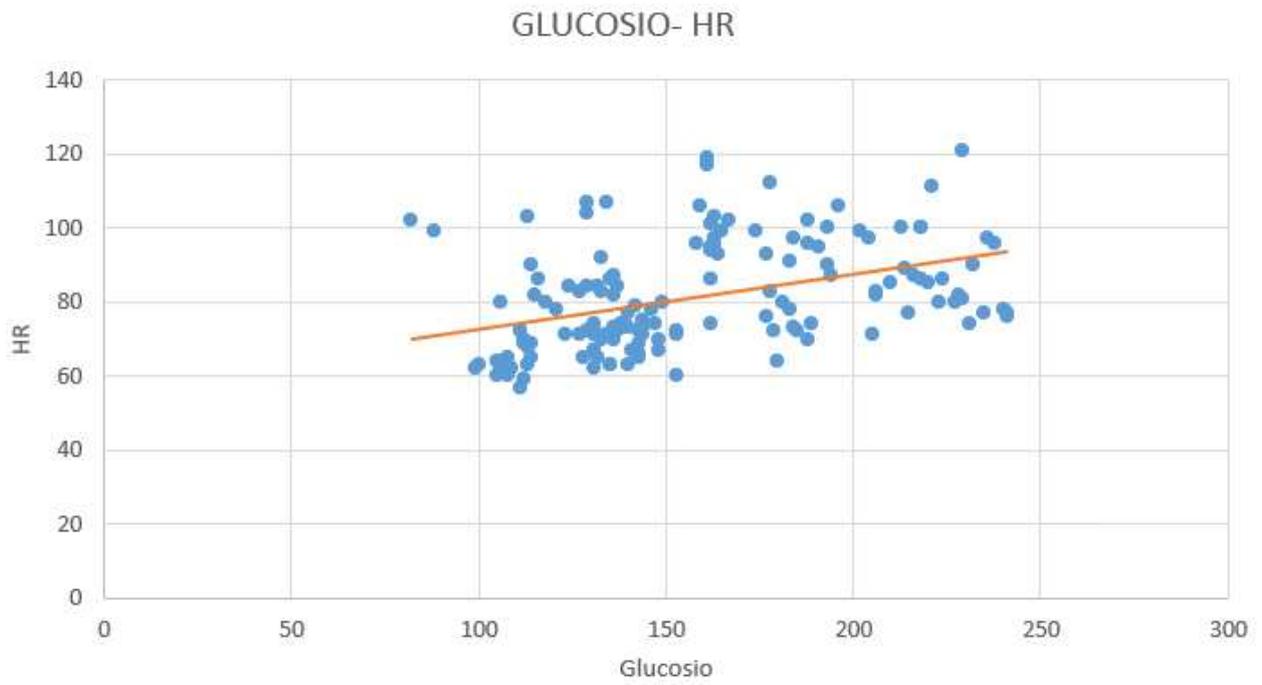


Figura 26: Andamento dei valori di HR al variare dei valori di glucosio.

CONCLUSIONE

Il diabete mellito è una malattia cronica che 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. Inoltre, è una malattia che si sta diffondendo rapidamente ed è in continua crescita, anche a causa di un'errata educazione alimentare, della sedentarietà e alla cattiva informazione, si prevede infatti che nel 2025 il numero di persone affette da diabete sarà circa il doppio rispetto ad oggi. E' importante instaurare un'attenta strategia di prevenzione rivolta sia ai diabetici sia ai soggetti a rischio, poiché chi soffre di diabete ha un rischio maggiore di sviluppare malattie cardiovascolari, come infarto del miocardio e ictus, così da tenere sotto controllo la malattia e le eventuali complicanze. Sulla base delle precedenti informazioni, in questa sede è stato effettuato uno studio mirato ad evidenziare un'eventuale variazione dell'ECG di un soggetto diabetico, valutando la possibile relazione tra l'assunzione di insulina durante i pasti, le correzioni di bolo inviate dal microinfusore, le eventuali iperglicemie e le variazioni della frequenza cardiaca e dell'intervallo QT. 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 sono emersi alcuni valori dell'intervallo QT elevati. Questo a causa dell'iperglicemia che provoca l'allungamento dell'intervallo QT. Ribadendo ancora una volta che il diabete è una malattia per la quale, ad oggi, non esiste una terapia che permetta la guarigione, diventa indispensabile tenere sotto controllo l'ECG dei soggetti diabetici, per prevenire conseguenze più gravi. Necessario sarà 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 e sitografia

- [1] Istat. Annuario Statistico Italiano 2010. Capitolo 3: Sanità e salute. http://www.istat.it/dati/catalogo/20101119_00/PDF/cap3.pdf. Ultima consultazione: settembre 2021.
- [2] Saladin K. Anatomia umana. Piccin-Nuova Libreria. 2017. 2° edizione.
- [3] Longo DL, Fauci AS, Kasper DI, Hauser SL, Jameson JL, Braunwald E. Harrison's: Principles of internal medicine. McGraw Hill. 2011. 18° edizione.
- [4] Rozman C, Cardellach F, Ribera JM, de la Sierra A, Serrano S. Farreras-Rozman: Medicina Interna. Elsevier. 2009. 16° edizione.
- [5] Goldman L, Ausiello D. Cecil: Trattato di medicina interna. Elsevier. 2009. 23° edizione.
- [6] Medtronic, informazioni sul diabete, diabete di tipo 1, <https://www.medtronicdiabetes.com/type-1-diabetes>. Ultima consultazione: ottobre 2021.
- [7] Medtronic, gestire l'ipoglicemia, <https://www.medtronic-diabete.it/vivere-con-il-diabete/gestire-ipoglicemia>. Ultima consultazione: ottobre 2021.
- [8] Diabete.net, conoscere il diabete, <https://www.diabete.net/conoscere-il-diabete/dizionario/in/>. Ultima consultazione: ottobre 2021.
- [9] Medtronic, conoscere il diabete, terapia con microinfusore, <https://www.medtronic-diabete.it/conoscere-il-diabete/terapia-con-microinfusore>. Ultima consultazione: settembre 2021.
- [10] Liberatore Rdel R Jr, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. J Pediatr (Rio J) (2006); 82(4):249-54.
- [11] Apablaza P, Soto N, Codner E. De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial [From insulin pump and continuous glucose monitoring to the artificial pancreas]. Rev Med Chil (2017); 145(5):630-640.
- [12] Candido R., Aglialoro A., Fornengo R., Mannino D. Introduzione. JAMD (2018); 21(4):S3.
- [13] Nicolucci A. Il rapporto fra malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2. JAMD (2018); 21(4):S6.

- [14] Manicardi V., Russo G., Rossi M.C. Donne, diabete e rischio cardiovascolare. *JAMD* (2018); 21(4):S11.
- [15] Tuccinardi F., Ipoglicemia: fattore limitante il management del diabete tipo 1 e tipo 2. *JAMD* (2018); 21(4):S34.
- [16] Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol* (2018); 17(1):57.
- [17] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* (2005); 353(25):2643-53.
- [18] Epicentro, istituto superior sanità, diabete di tipo 1, <https://www.epicentro.iss.it/diabete/>
Ultima consultazione: ottobre 2021.
- [19] Branca F.P. Fondamenti di ingegneria clinica, volume 1. Springer Verlag. 2000. 1° edizione
- [20] Dubin D. Interpretazione dell'ECG. Monduzzi. 2018. 6 ° edizione.
- [21] Vavrinsky E, Subjak J, Donoval M, Wagner A, Zavodnik T, Svobodova H. Application of Modern Multi-Sensor Holter in Diagnosis and Treatment. *Sensors (Basel)* (2020); 20(9):2663.
- [22] Pevnick JM, Birkeland K, Zimmer R, Elad Y, Kedan I. Tecnologia indossabile per la cardiologia: un aggiornamento e una struttura per il futuro. *Tendenze Cardiovasc Med* (2018); 28 (2):144-150.

APPENDICE

Tabella: valori ricavati dal microinfusore e dall'analisi effettuata con l'holter.

DATA	TEMPO	GLUCOSIO	MEDIA QT	QT CORRETTO	HR (bpm)
08/10/2021	14:17:54	88	319	409,7629193	99
08/10/2021	14:22:54	82	358,4285714	467,333681	102
08/10/2021	21:35:36	220	356,8	424,6769439	85
08/10/2021	21:40:36	218	369,875	442,8213775	86
08/10/2021	21:45:36	206	382,2222222	446,8350521	82
08/10/2021	21:50:36	194	374,5714286	451,0437284	87
08/10/2021	21:55:36	193	371,4285714	479,5122238	100
08/10/2021	22:00:36	188	410,25	518,929764	96
08/10/2021	22:05:36	184	390,5	496,5137502	97
08/10/2021	22:10:36	183	370,2857143	456,0180448	91
08/10/2021	22:15:36	177	384,8571429	479,1432788	93
08/10/2021	22:20:36	174	406	521,5164427	99
08/10/2021	22:25:36	167	383	499,3709042	102
08/10/2021	22:30:36	162	379	491,7272449	101
08/10/2021	22:35:36	162	408,6666667	511,513991	94
08/10/2021	22:40:36	162	364	458,0232891	95
08/10/2021	22:45:36	164	389	484,3010944	93
08/10/2021	22:50:36	163	438,5	557,5448898	97
08/10/2021	22:55:36	163	406,7142857	509,070263	94
08/10/2021	23:00:36	162	362,3333333	433,7923509	86
08/10/2021	23:05:36	163	367,4	481,3734565	103
08/10/2021	23:10:36	163	349,8888889	442,5783267	96
08/10/2021	23:15:36	159	311,4285714	413,9384423	106
08/10/2021	23:20:36	158	333,375	421,689726	96
08/10/2021	23:25:36	161	344	484,4581853	119
08/10/2021	23:30:36	161	370	516,6768816	117
08/10/2021	23:35:36	165	332,5	427,1039832	99
08/10/2021	23:40:36	178	328,5	448,8164435	112
08/10/2021	23:45:36	188	311,2222222	405,7841319	102
08/10/2021	23:50:36	191	320,8888889	403,7763305	95
08/10/2021	23:55:36	196	357,4285714	475,0798085	106
09/10/2021	00:00:36	202	337,5454545	433,584987	99
09/10/2021	00:05:36	204	326,2	414,7574528	97
09/10/2021	00:10:36	206	322,1111111	378,851601	83
09/10/2021	00:15:36	210	324	385,6371351	85
09/10/2021	00:20:36	213	327,0909091	422,2725479	100
09/10/2021	00:25:36	214	320,75	390,648394	89
09/10/2021	00:30:36	218	348,5714286	450,0037793	100
09/10/2021	00:35:36	218	310,1	400,3373786	100
09/10/2021	01:05:36	216	332,9090909	400,8756304	87
09/10/2021	01:10:36	232	333,5555556	408,520456	90
09/10/2021	01:15:36	238	323,0909091	408,6812656	96
09/10/2021	01:25:36	236	376	478,0772601	97
09/10/2021	01:30:36	229	319,8333333	454,1933636	121
09/10/2021	01:35:36	221	384	522,2964675	111
09/10/2021	01:40:36	224	346,7777778	415,1689442	86
09/10/2021	01:45:36	228	345,5	403,9051147	82

09/10/2021	01:50:36	227	338	390,288782	80
09/10/2021	01:55:36	231	356,6666667	396,0980986	74
09/10/2021	02:00:36	241	353,2222222	397,5384952	76
09/10/2021	02:05:36	241	353,7777778	400,7746901	77
09/10/2021	02:10:36	240	352,2222222	401,595122	78
09/10/2021	02:15:36	235	352,2222222	399,0124899	77
09/10/2021	02:20:36	229	350,1111111	406,7923508	81
09/10/2021	02:25:36	223	351,2	405,5308291	80
09/10/2021	02:30:36	215	352,6666667	399,5159757	77
09/10/2021	02:35:36	205	365,875	398,0029441	71
09/10/2021	02:40:36	193	341,2	417,8829501	90
09/10/2021	02:45:36	184	363	400,398489	73
09/10/2021	02:50:36	178	355,5	418,1220067	83
09/10/2021	02:55:36	179	361,875	396,414201	72
09/10/2021	03:00:36	181	360,8888889	416,7185943	80
09/10/2021	03:05:36	180	366,5714286	378,5933435	64
09/10/2021	03:10:36	183	360,8888889	411,4766423	78
09/10/2021	03:15:36	189	364,125	404,3809911	74
09/10/2021	03:20:36	188	371,25	400,9958307	70
09/10/2021	03:25:36	185	371,25	406,6839989	72
09/10/2021	03:30:36	177	367,125	413,1855553	76
09/10/2021	03:35:36	162	367,625	408,267935	74
09/10/2021	03:40:36	146	365,7777778	417,0508333	78
09/10/2021	03:45:36	144	371,1111111	409,3452566	73
07/10/2021	03:50:36	140	372,7777778	411,1836335	73
09/10/2021	03:55:36	143	374,625	401,7405559	69
09/10/2021	04:00:36	147	385,125	427,7026548	74
09/10/2021	04:10:36	153	370,75	406,1362764	72
09/10/2021	04:15:36	153	378,5	411,7365612	71
09/10/2021	04:20:36	148	377,375	398,7814078	67
09/10/2021	04:25:36	144	368,4444444	411,9334119	75
09/10/2021	04:30:36	140	366,625	415,3285763	77
09/10/2021	04:35:36	138	376,2222222	417,8156267	74
09/10/2021	04:40:36	136	372,875	411,2908721	73
09/10/2021	04:45:36	139	375,875	414,5999506	73
09/10/2021	04:50:36	143	377,6666667	413,7131051	72
09/10/2021	04:55:36	143	387,2857143	403,0997518	65
09/10/2021	05:00:36	140	386,1428571	395,6786846	63
09/10/2021	05:05:36	135	385,7142857	395,2395295	63
09/10/2021	05:10:36	131	378,625	411,8725376	71
09/10/2021	05:15:36	129	375,75	411,613502	72
09/10/2021	05:20:36	130	376,375	412,2981552	72
09/10/2021	05:25:36	131	382,1428571	403,8197192	67
09/10/2021	05:30:36	131	384,125	405,9142982	67
09/10/2021	05:35:36	131	388,5714286	394,994532	62
09/10/2021	05:40:36	133	384,125	414,9024201	70
09/10/2021	05:45:36	141	385,625	407,4993849	67
09/10/2021	05:50:36	144	381,75	415,2719478	71
09/10/2021	05:55:36	142	370,4444444	425,0705398	79

09/10/2021	06:00:36	137	376,5	412,4350858	72
09/10/2021	06:05:36	134	381,75	415,2719478	71
09/10/2021	06:10:36	131	368,625	403,8084555	72
09/10/2021	06:15:36	128	378,8571429	394,3270165	65
09/10/2021	06:20:36	123	375,75	408,7450802	71
09/10/2021	06:25:36	114	381,5714286	397,1521346	65
09/10/2021	06:30:36	107	393,4285714	406,3312814	64
09/10/2021	06:35:36	106	392	398,4797778	62
09/10/2021	06:40:36	109	396,4285714	402,9815537	62
09/10/2021	06:45:36	112	396	392,6861342	59
09/10/2021	06:50:36	113	397,4285714	407,2431004	63
09/10/2021	06:55:36	111	401,6666667	391,4962395	57
09/10/2021	07:00:36	108	396,8571429	396,8571429	60
09/10/2021	07:05:36	108	397,8571429	401,1589185	61
09/10/2021	07:10:36	108	390,8571429	406,8170125	65
09/10/2021	07:15:36	107	392	398,4797778	62
09/10/2021	07:20:36	105	399,1428571	399,1428571	60
09/10/2021	07:25:36	99	392,1428571	398,6249964	62
09/10/2021	07:30:36	100	391,2857143	400,948545	63
09/10/2021	07:35:36	105	387,8571429	400,5771347	64
09/10/2021	07:40:36	112	382,75	413,4172504	70
09/10/2021	11:30:36	106	356,6666667	411,843192	80
09/10/2021	11:35:36	114	351,4	430,3753478	90
09/10/2021	11:40:36	115	344,2	402,3853559	82
09/10/2021	11:45:36	113	324,9	425,6892652	103
09/10/2021	11:50:36	116	353,6666667	423,4164529	86
09/10/2021	11:55:36	129	335,7	397,2055966	84
09/10/2021	12:00:36	129	357,5	477,4108774	107
09/10/2021	12:05:36	134	340,5	454,7088217	107
09/10/2021	12:10:36	137	318,3333333	376,6570795	84
09/10/2021	12:15:36	135	345	413,0405549	86
09/10/2021	12:20:36	133	362,5555556	448,9447041	92
09/10/2021	12:25:36	129	403	530,5741544	104
09/10/2021	12:30:36	124	335,5555556	397,0346877	84
09/10/2021	12:35:36	118	359,7777778	415,4355937	80
09/10/2021	12:40:36	113	355,4285714	378,3826088	68
09/10/2021	12:45:36	112	352,375	377,8800891	69
09/10/2021	12:50:36	111	351,75	385,3228192	72
09/10/2021	12:55:36	114	358,2857143	384,218624	69
09/10/2021	13:00:36	121	360	410,463153	78
09/10/2021	13:05:36	136	353	425,0682886	87
09/10/2021	13:10:36	149	354,25	409,0526657	80
09/10/2021	13:15:36	148	355,7142857	384,2153414	70
09/10/2021	13:20:36	153	370,8571429	370,8571429	60
09/10/2021	13:25:36	143	358,8571429	376,3725467	66
09/10/2021	13:30:36	136	357,25	385,8741024	70
09/10/2021	13:35:36	131	437	485,3127171	74
09/10/2021	13:40:36	127	345	405,7724116	83
09/10/2021	13:45:36	127	361,875	393,651699	71
09/10/2021	13:50:36	132	351,125	365,462487	65

09/10/2021	13:55:36	135	365,875	374,9103111	63
09/10/2021	14:00:36	136	365	426,701496	82
09/10/2021	14:05:36	132	345,75	409,096917	84
09/10/2021	14:10:36	133	338,4444444	398,0620823	83