

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Medicina

**Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche
dell'Attività Motoria Preventiva e Adattata**

TESI DI LAUREA

DIABETE E MOBILITÀ

Analisi elettromiografica del cammino prima e dopo un
protocollo di esercizio dedicato

Relatore: *Prof. Alberto Maran*

Correlatrice: *Dott.ssa Fabiola Spolaor*

Laureando:

Michele Salvalaggio

ANNO ACCADEMICO
2023/2024

Sommario

Riassunto	4
CAPITOLO 1: Introduzione	6
CAPITOLO 2: Il diabete	8
2.1 La storia del diabete	8
2.2 Definizione di Diabete	9
2.3 Fisiopatologia e Patogenesi del Diabete	10
2.4 Classificazione del Diabete	11
2.4.1 Diabete di Tipo 1	12
2.4.2 Diabete di Tipo 2	13
2.4.3 Diabete Gestazionale	14
2.5 Manifestazioni Cliniche	15
2.5.1 Strumenti Clinici	15
2.6 Complicanze del Diabete	16
2.6.1 Complicanze Acute	16
2.6.2 Complicanze Croniche	18
2.7 Alterazioni Biomeccaniche	20
2.8 Attività Motoria Adattata	21
2.9 Trattamento	25
2.9.1 Trattamento Insulinico per DM1	26
2.9.2 Trattamento Farmacologico per DM2	26
2.10 Automonitoraggio della Glicemia	27
CAPITOLO 3: Analisi del Movimento	29
3.1 Gait Analysis	29
3.2 Articolazione dell'Anca	31
3.3 Elettromiografia	32

3.3.1 Alterazioni Elettromiografiche nel Diabete	36
CAPITOLO 4: Materiali e Metodi	39
4.1 Popolazione	39
4.2 Valutazione Strumentale	39
4.3 Protocollo di Esercizio	39
4.4 Analisi dei Dati	40
4.5 Risultati	41
4.6 Discussione dei Risultati	43
APPENDICE: Report Singoli	46
BIBLIOGRAFIA	51
SITOGRAFIA	56

Riassunto

INTRODUZIONE: il presente lavoro di tesi si è svolto all'interno di una collaborazione tra il Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova e l'Associazione Diabetici di Borgoricco. L'obiettivo di questo studio è, in primo luogo, quello di analizzare il cammino dei soggetti diabetici, in termini di attivazioni muscolari, attraverso l'utilizzo dell'elettromiografia di superficie e, in secondo luogo, utilizzare i dati acquisiti per analizzare le differenze in termini di attivazioni muscolari prima e dopo un protocollo di esercizio dedicato di mobilità d'anca. Ad oggi sono ancora pochi i lavori in letteratura che comparano un programma di esercizi di mobilità d'anca e l'applicazione della gait analysis nei soggetti con diabete mellito.

METODI: hanno preso parte a questo studio 5 soggetti con diabete mellito (2 con DM2 e 3 con DM1), con un'età di $\pm 74,4$ anni, un peso medio di $\pm 69,7$ kg, un'altezza media di ± 167 cm e un BMI medio di $\pm 24,77$. Il protocollo a cui sono stati sottoposti i soggetti prevedeva l'applicazione di otto sonde di elettromiografia di superficie su altrettanti muscoli degli arti inferiori (medio gluteo, retto femorale, tibiale anteriore, peroneo lungo, gastrocnemio ed estensore delle dita) con lo scopo di estrarre le variabili EMG di attivazione e disattivazione muscolare, quali heatmap, nonché gli indicatori di fatica muscolare RMS e MNF durante il cammino. Dopo una prima acquisizione, i soggetti hanno svolto a casa un protocollo di cinque esercizi di mobilità d'anca per un minuto ciascuno, della durata totale di 10 minuti. Questi esercizi sono stati svolti tutti giorni per circa due mesi. Dopo il protocollo di allenamento i soggetti sono tornati per una seconda acquisizione elettromiografica. A causa della scarsa attitudine, dei soggetti partecipanti allo studio, a frequentare una palestra, è stato creato un sistema virtuale per dare e dimostrare il programma di allenamento creato per i soggetti.

RISULTATI: per quanto riguarda i risultati dell'analisi del cammino è emerso che i soggetti con diabete mellito hanno mostrato tempi di attivazione e disattivazione dei muscoli tibiale anteriore, gastrocnemio laterale, retto femorale, gluteo medio e peroneo lungo più simili ai controlli, nonché riduzione della percentuale di fatica di tibiale anteriore destro e sinistro, gastrocnemio laterale sinistro retto femorale destro e sinistro, medio gluteo destro e sinistro e peroneo lungo destro.

ABSTRACT

INTRODUCTION: this thesis work was carried out as part of a collaboration between the Department of Medicine of the University of Padua and the Borgoricco Diabetic Association. The aim of this study is, firstly, to analyse the gait of diabetic subjects, in terms of muscle activations, through the use of surface electromyography and, secondly, to use the data acquired to analyse the differences in terms of muscle activations before and after a dedicated hip mobility exercise protocol. To date, there are still few works in the literature comparing a hip mobility exercise programme and the application of gait analysis in subjects with diabetes mellitus.

METHODS: Five subjects with diabetes mellitus (2 with DM2 and 3 with DM1) took part in this study, with an age of ± 74.4 years, an average weight of ± 69.7 kg, an average height of ± 167 cm and an average BMI of ± 24.77 . The protocol to which the subjects were subjected involved the application of eight surface electromyography probes on eight lower limb muscles (gluteus medius, rectus femoris, tibialis anterior, peroneus longus, gastrocnemius and extensor digitorum) with the aim of extracting EMG variables of muscle activation and deactivation, such as heatmaps, as well as the RMS and MNF muscle fatigue indicators during walking. After an initial acquisition, the subjects performed a protocol of five hip mobility exercises at home for one minute each, lasting a total of 10 minutes. These exercises were performed every day for approximately two months. After the training protocol, the subjects returned for a second electromyographic acquisition. Due to the study subjects' low aptitude for attending a gym, a virtual system was created to give and demonstrate the training programme created for the subjects.

RESULTS: With regard to the results of the gait analysis, it was found that subjects with diabetes mellitus showed activation and deactivation times of the anterior tibialis, lateral gastrocnemius, rectus femoris, gluteus medius and peroneus longus muscles more similar to controls, as well as reduced fatigue rates of the right and left anterior tibialis, left and right lateral gastrocnemius, right and left rectus femoris, right and left gluteus medius and right peroneus longus muscles.

CAPITOLO 1: Introduzione

Il diabete mellito (DM) è una malattia metabolica che ha come causa principale l'iperglicemia, ovvero un aumento delle concentrazioni ematiche di glucosio. Responsabile di questo aspetto è un difetto di produzione o di funzionalità dell'insulina, un ormone che viene secreto dalle isole di Langherans pancreatiche e che consente all'organismo di utilizzare, per i processi energetici all'interno delle cellule, il glucosio.

Il diabete, in quanto patologia, può determinare nell'organismo diverse complicanze, che siano esse acute o croniche. Le complicanze croniche del diabete si associano spesso ad un danno d'organo a lungo termine, che comporta una insufficienza e una disfunzione di diversi organi, specialmente occhi (retinopatia), il rene (nefropatia), il sistema nervoso autonomo e periferico, il cuore e i vasi sanguigni (vasculopatia).

. Le persone affette da diabete sono vicine ai 400 milioni e la stima è che raggiungano i 600 milioni entro il 2035 (Figura 1).

Dati ISTAT stimano che nel 2016 erano circa 3 milioni e 200 mila le persone affette da diabete in Italia, il 5,3% dell'intera popolazione (di cui il 16,5% nelle persone di 65 anni o più) (ISTAT, 2017).

Con uno stile di vita adeguato e una corretta prevenzione che consiste in una buona alimentazione, attività fisica regolare e terapie di base mirate è possibile ridurre da un lato l'insorgere delle complicanze acute e croniche nelle persone già affette da diabete e dall'altro il numero di nuovi casi di diabete.

Per raggiungere valori di glucosio nel sangue tra gli 80-120 mg/dl e dunque mantenere

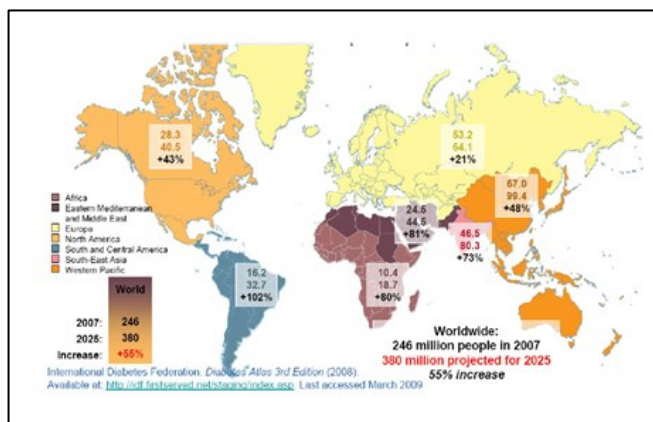


Figura 1: sviluppo del diabete nel corso degli anni

la glicemia all'interno di un intervallo di normalità, la terapia più diffusa consiste nella

somministrazione di insulina accompagnata da una dieta corretta, esercizio fisico e automonitoraggio glicemico (SMBG- Self Monitoring of Blood Glucose).

Il secondo capitolo di questo elaborato ripercorre la storia del diabete, la sua fisiopatologia e patogenesi, comprese le complicanze acute, croniche e le alterazioni biomeccaniche ed infine le strategie per un corretto stile di vita (trattamento, alimentazione, attività motoria e automonitoraggio della glicemia). Nel terzo capitolo verrà affrontata l'analisi del movimento dei soggetti diabetici, in modo da capire quali alterazioni biomeccaniche comporta questa patologia. Il quarto capitolo è dedicato al mio progetto di tesi. In questo caso il progetto prevede di eseguire un protocollo di esercizi di mobilità d'anca nei soggetti diabetici, per diminuire l'affaticamento del retto femorale e dunque migliorare la loro gait analysis.

CAPITOLO 2: Il diabete

2.1 La storia del diabete

Il termine diabete fu probabilmente coniato da Apollonio di Menfi intorno al 250 d.C. Oltre 3000 anni fa, gli antichi egizi menzionavano una condizione che sembra essere riconducibile al diabete di tipo 1, in cui i soggetti presentavano minzione eccessiva, sete e perdita di peso. In questo caso i medici raccomandavano di seguire una dieta a base di cereali integrali per ridurre i sintomi (Figura 2).

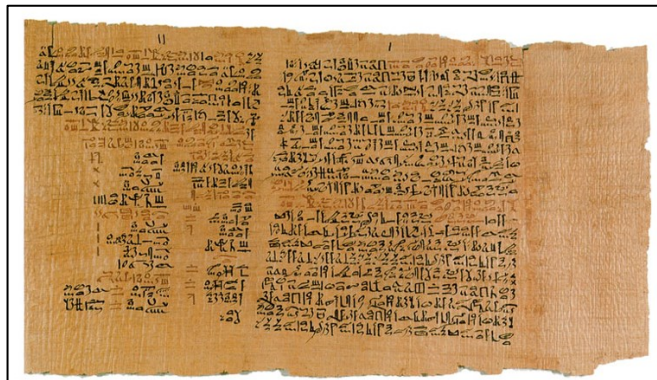


Figura 2: papiro egizio con prime descrizioni di diabete

Nell'antica Roma Areteo, il più grande medico dopo Ippocrate descriveva il diabete così "Il diabete è un'affezione meravigliosa, poco frequente tra gli uomini. Il decorso è quello comune, cioè dei reni e della vescica poiché i malati non smettono mai di fare acqua, ma il flusso è incessante. La natura della malattia poi è cronica e impiega molto tempo a fermarsi, ma il malato ha vita breve. Inoltre la vita è disgustosa e dolorosa; sete, bere eccessivo, che però è sproporzionato rispetto alla grande quantità di urina, poiché viene emessa più urina; e non si può impedire loro né di bere né di fare acqua, e se per qualche tempo si astengono dal bere, la loro bocca diventa secca e il loro corpo secco; sono affetti da nausea, irrequietezza e sete ardente e non muoiono in un termine lontano. La sete, come bruciata dal fuoco, ma se aumenta ancora, il calore è piccolo sì, ma pungente e depositato negli intestini. Quando la quantità di urina e la sete sono aumentate, l'addome diventa raggrinzito e le vene sporgenti e quando, allo stesso tempo, la sensazione appare all'estremità del membro, i pazienti fanno immediatamente acqua". Dall'VIII secolo in poi, i medici osservarono la tendenza dei pazienti diabetici a sviluppare infezioni della pelle come foruncoli, ulcere e disturbi della vista. (Ahmed, A.M., 2002).

Fino all'inizio del XIX secolo non esisteva un trattamento efficace e le persone con diabete morivano entro poche settimane o mesi dalla comparsa dei sintomi. Nel 1910 Ernest Starling intuì che il pancreas potesse secernere, nel flusso sanguigno, un ormone che da un lato consentiva ai tessuti di utilizzare lo zucchero e dall'altro inibiva la produzione di zucchero da parte del fegato. Nel 1921 Frederick Grant Banting e Charles Herbert Best riuscirono ad isolare e purificare l'ormone insulina portando ad un trattamento efficace per il diabete nel 1922.

Nel gennaio del 1922, Leonard Thompson, divenne la prima persona a ricevere un'iniezione di insulina per curare il diabete. Nel 1982 invece venne prodotta in massa, la prima insulina umana biosintetica e commercializzata in diversi paesi, ottenendo così il primo vero alleato per contrastare tale patologia (Quianzon et al, 2012) (Figura 3).

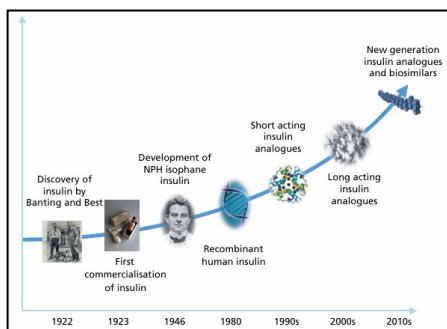


Figura 3: storia dell'insulina

2.2 Definizione di Diabete

Il diabete mellito (DM), comprende un gruppo di malattie metaboliche che hanno come manifestazione principale l'iperglicemia, ovvero un aumento delle concentrazioni ematiche di glucosio. Il diabete può essere causato o da una ridotta risposta all'azione dell'insulina a livello degli organi bersaglio, definita anche insulino-resistenza, o da un deficit assoluto di secrezione dell'insulina o da una combinazione di entrambe.

L'iperglicemia cronica tipica del diabete si associa spesso ad un danno d'organo a lungo termine, che porta inevitabilmente all'insufficienza e disfunzione di diversi organi, in particolare gli occhi, il rene, il cuore, i vasi sanguigni e il sistema nervoso autonomo e periferico. I sintomi clinici principali di questa patologia sono poliuria, polidipsia e calo ponderale, mentre le manifestazioni cliniche particolarmente gravi

sono la chetoacidosi diabetica e lo stato iperosmolare non chetonico (Alberti et al, 1998).

La diagnosi di diabete è data dal riscontro di una glicemia casuale ≥ 200 mg/dl, anche in una sola occasione e indipendentemente dall'assunzione di cibo, o, in almeno due occasioni, di:

- Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (digiuno che deve persistere per almeno otto ore)
 - Glicemia ≥ 200 mg/dl due ore dopo carico orale di glucosio (75 g)
 - HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5%), a condizione che si tenga conto dei fattori che possono interferire con il dosaggio della HbA1c (Inzucchi, S.E., 2012)
- (Figura 4).

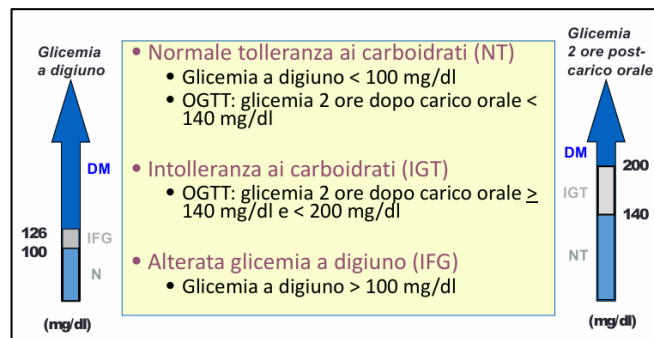


Figura 4: criteri di diagnosi del diabete

2.3 Fisiopatologia e Patogenesi del Diabete

I due ormoni insulina e glucagone, che svolgono funzioni importanti nella regolazione del metabolismo intermedio di proteine, lipidi e glucidi, vengono prodotti dalle isole di Langerhans pancreatiche. L'insulina ha principalmente un'azione anabolica, aumentando le riserve di glucosio, acidi grassi e aminoacidi, mentre il glucagone ha principalmente un'azione catabolica, mobilizzando glucosio, acidi grassi e aminoacidi dai depositi e immettendoli in circolo. Solitamente glucagone e insulina agiscono in antagonismo, mantenendo le concentrazioni plasmatiche di glucosio a livelli fisiologici (Aronoff et al, 2004).

Il glucagone è un peptide che viene secreto dalle cellule α delle isole di Langerhans e dalle cellule intestinali nel corso di un evento di ipoglicemia, diminuendo la concentrazione di acidi grassi liberi nel plasma e aumentando invece la concentrazione di aminoacidi (Underwood et al, 2010).

L'insulina è un polipeptide costituito da due catene di aminoacidi legati da ponti disolfuro. Questo ormone viene sintetizzato nel reticolo endoplasmatico ruvido delle cellule β e poi trasportato nell'apparato di Golgi, dove, in granuli, viene avvolto da una membrana. Questi granuli poi migrano attraverso i microtubuli, verso la parete cellulare e il loro contenuto viene espulso mediante esocitosi. L'insulina raggiunge così il torrente circolatorio, attraversando prima la lamina basale delle cellule β e poi quella del capillare vicino (Mayer et al, 2007).

L'insulina stimola la sintesi di proteine e glicogeno e inibisce la gluconeogenesi, la proteolisi, la glicogenolisi e la lipolisi. Il principale regolatore della secrezione è il glucosio, che viene captato dalle cellule β e ossidato tramite glicolisi. La glicolisi inibisce i canali del potassio-ATP sensibili della membrana cellulare. La loro inibizione determina una depolarizzazione che apre i canali per il calcio voltaggio-dipendenti con conseguente aumento della concentrazione intracellulare di calcio e stimolazione della secrezione di insulina. A causa di questi meccanismi gli effetti fisiologici dell'insulina sono suddivisi in base alla azioni rapide, intermedie e ritardate dell'ormone (Figura 5) (Tokarz et al, 2018).

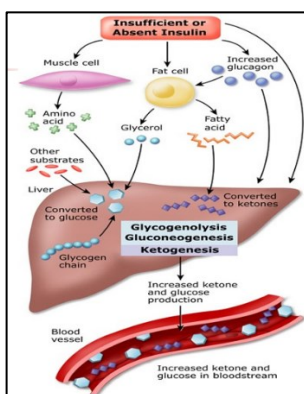


Figura 5: azione dell'insulina

Nel diabete il difetto di funzionalità o di produzione dell'insulina determina una alterazione dei processi appena descritti, che hanno come risultato finale l'iperglicemia (Petersen et al, 2018).

2.4 Classificazione del Diabete

Esistono diverse tipologie di diabete, ma quelle principali sono fondamentalmente tre:

- Diabete di tipo 1: è causato da una distruzione delle beta-cellule pancreatiche, su base autoimmune o idiopatica, ed è caratterizzato da una carenza assoluta di produzione di insulina (Katsarou et al, 2017).
- Diabete di tipo 2: è causata da un parziale deficit di secrezione di insulina, che progredisce nel tempo, ma che non porta mai ad una carenza assoluta. Nel DM2 si instaura spesso una condizione di insulino-resistenza su base multifattoriale (Lebovitz, H.E., 1999).
- Diabete gestazionale: una tipologia di diabete che viene diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza; è causato da difetti funzionali simili a quelli del diabete di tipo 2, in genere regredisce o scompare dopo il parto, ma con la possibilità di ripresentarsi, a distanza, con le caratteristiche del diabete di tipo 2 (American Diabetes Association, 2004).
- Altri tipi di diabete: difetti genetici dell'azione dell'insulina (insulino-resistenza tipo A), difetti genetici della beta-cellula (MODY), forme rare di diabete immunomediato, indotto da farmaci o sostanze tossiche (glucocorticoidi, immunosoppressori, farmaci per l'HIV/AIDS), sindromi genetiche rare associate al diabete (Down, Turner, Friedreich), malattie del pancreas (pancreatite, tumori, fibrosi cistica), endocrinopatie (cushing), infezioni (rosolia congenita) (Resmini et al, 2009).

2.4.1 Diabete di Tipo 1

Il diabete di tipo 1 può svilupparsi a qualsiasi età, ma si verifica prevalentemente nei bambini e negli adolescenti. Questa malattia è causata da una reazione autoimmune, in cui il sistema immunitario attacca le beta-cellule pancreatiche che producono insulina. Si ipotizza che le cause di questo processo siano dovute ad una combinazione di fattori genetici e fattori ambientali quali tossine, infezioni virali o alcuni fattori dietetici (Dimeglio et al, 2018).

La predisposizione genetica al DM1 è data principalmente da un gene localizzato nella regione HLA del cromosoma 6 e la maggior parte delle persone affette presenta l'aplotipo HLA DR3 o DR4. Per quanto concerne i fattori immunologici, la reazione autoimmune che porta alla distruzione delle β cellule, risparmia invece le altre cellule delle insule quali le alfa che producono glucagone e le cellule PP che producono il

polipeptide pancreatico. Il ruolo dei fattori ambientali è quello di innescare il processo autoimmune (Pociot et al, 2016). I soggetti con DM1 alla nascita presentano un numero normale di beta-cellule, che tuttavia col tempo vengono distrutte. I sintomi clinici del diabete compaiono quando l'80% delle cellule beta scompaiono, tuttavia i marker immunologici compaiono già all'inizio del processo, prima che il diabete si manifesti clinicamente. Dopo l'iniziale comparsa del DM1 si può osservare la così detta fase di "luna di miele", durante la quale si mantiene un controllo glicemico con l'assenza o scarse dosi di insulina. Tuttavia questa fase di ripresa delle beta-cellule residue è destinata a concludersi, in quanto il processo autoimmune si mantiene attivo, distruggendo le cellule beta rimaste (Figura 6) (Notkins, A.L., 2002).

2.4.2 Diabete di Tipo 2

L'insulino-resistenza e la inadeguata produzione di insulina sono le principali cause di iperglicemia in questo diabete. Nell'insulino-resistenza vi è inizialmente un aumento della produzione di insulina per ridurre l'aumento dei livelli di glucosio, tuttavia questo, con il passare del tempo, può portare ad una inadeguata produzione di insulina (DeFronzo et al, 2015).

I sintomi del DM2 sono spesso simili al DM1 e comprendono: poliuria, polidipsia, ricorrenti infezioni e intorpidimento o formicolio delle mani e dei piedi, ferite a lenta guarigione e stanchezza. Rispetto al DM1 l'esordio del DM2 è più lento ed è dunque più difficile determinare l'esatto momento dell'insorgenza, il ritardo nella diagnosi può portare allo sviluppo di alcune complicanze. Il DM2 oltre ad essere una patologia poligenica è anche multifattoriale, perché oltre alla suscettibilità genetica anche fattori acquisiti come l'obesità, l'attività fisica e la nutrizione giocano un ruolo fondamentale (Ramachandran, A., 2014).

Nel DM2 il progredire della patologia porta ad una significativa riduzione del numero e del volume delle β -cellule, associato da un lato all'aumentata morte per fenomeni di apoptosi e dall'altro ad una inadeguata rigenerazione che possa compensare. Questi difetti genetici portano a deficit quantitativi e qualitativi nella secrezione insulinica. Come si è visto in precedenza, infatti, il DM2 è associato anche ad insulino-resistenza, che precede l'alterata secrezione insulinica e dunque il DM2 si evidenzia solo quando la secrezione di insulina diventa inadeguata (Prasad et al, 2015).

Il diabete conclamato con iperglicemia a digiuno si manifesta all'incremento della produzione epatica di glucosio e all'ulteriore diminuzione della secrezione di insulina. La diagnosi clinica è preceduta da una fase asintomatica dalla durata variabile, caratterizzata da decremento della capacità secretoria insulare, insulino-resistenza e alterazioni lievi della glicemia. Nel periodo precedente alla diagnosi, l'iperglicemia esercita effetti negativi sui tessuti bersaglio, così che al momento della diagnosi, sono spesso già presenti complicanze acute o croniche (Figura 6) (Cox et al, 2009).

	Tipo 1	Tipo 2
Prevalenza	Circa 0,3%	Circa 5%
Sintomatologia	Sempre presente Spesso eclatante e a inizio brusco	Generalmente assente, spesso modesta
Tendenza alla chetosi	Presente	Assente
Peso	Generalmente normale	Generalmente in eccesso
Età all'esordio	Più comunemente <30 anni	Più comunemente >40 anni
Comparsa di complicanze croniche	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presenti al momento della diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
Autoimmunità alla diagnosi	Presente	Assente
Terapia	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, agonisti recettoriali GLP1, insulina

Figura 6: differenze tra diabete di tipo 1 e 2

2.4.3 Diabete Gestazionale

Il diabete gestazionale viene diagnosticato durante la gravidanza e in genere regredisce dopo il parto, ma può ripresentarsi a distanza di anni come DM2. Il diabete gestazionale tende a presentarsi dopo la ventiquattresima settimana, quando lo sviluppo di organi e apparati del bambino è completo. Questa tipologia di diabete avviene a causa di modificazioni ormonali legate alla gravidanza, che determinano insulino-resistenza, rendendo le cellule meno sensibili alla sua azione. La diagnosi viene effettuata attraverso OGTT (carico orale con 100 grammi di glucosio) a digiuno da 8-12 ore. Se questo non viene mantenuto sotto controllo, si può avere un maggior rischio di incorrere in complicanze durante la gravidanza ed il parto (Bunuchanan et al, 2005).

2.5 Manifestazioni Cliniche

La più comune complicanza del DM1 è l'iperglicemia senza acidosi. Circa nel 25% dei casi di DM1 questo può manifestarsi invece con un quadro clinico di chetoacidosi diabetica (DKA). I sintomi più comuni dell'iperglicemia sono: poliuria, polidipsia, perdita di peso, nicturia e vista offuscata. I sintomi sono più acuti ed eclatanti nei pazienti affetti da DM1, mentre la sintomatologia è spesso assente o modesta nei pazienti affetti da DM2 (Brealey et al, 2009).

Un trattamento precoce e una diagnosi tempestiva permetterebbero di ridurre il rischio di complicanze e influenzare favorevolmente la storia della malattia.

2.5.1 Strumenti Clinici

La diagnosi di diabete è spesso accompagnata da un esame clinico diagnostico attraverso una visita in ospedale. In questo esame vengono valutate prevalentemente la neuropatia periferica, la neuropatia autonoma e la vasculopatia periferica.

Nella diagnosi di neuropatia periferica viene valutata: l'anamnesi con questionario MNSI e check visivo dei piedi, i riflessi tendinei



Figura 8: monofilamento di SemmesWeinstein

rotuleo e achilleo dell'arto destro e sinistro (tra i due riflessi il primo ad alterarsi è quello achilleo), la sensibilità vibratoria (VPT, Vibration Perception Threshold) (Figura 7), la sensibilità dolorifica, il test del monofilamento di Semmes Weinstein che tramite la pressione di circa 10 grammi

(che consente al filo di piegarsi) si valuta la sensibilità protettiva, cioè quella che protegge da disturbi o oggetti pungenti (Figura 8). Il test va effettuato su tutte le dita, un punto sulla pianta e uno sul dorso del piede e viene considerato positivo se su 10 punti di prova 3 risultano insensibili. Infine l'ultima valutazione viene fatta sulla forza muscolare (Lehmann et al, 2020).

La diagnosi di neuropatia autonoma (alterazione della regolazione delle funzionalità automatiche) si effettua attraverso l'esecuzione di test cardiovascolari, con un sistema di rilevazione e di elaborazione guidata dei dati, che valuta la funzione simpatica e parasimpatica attraverso: il Deep Breathing Test (che valuta solo il parasimpatico), la



Figura 7: VPT

Manovra di Valsava (che valuta sia simpatico che parasimpatico), il Lying standing e standing to lying Test e il test di ipotensione ortostatica. Se almeno due dei quattro test risultano positivi si ha diagnosi di neuropatia autonoma. (Spallone et al, 2011).

La diagnosi di vasculopatia periferica avviene tramite la valutazione dei polsi pedidia e tibiale posteriori dell'arto destro e sinistro e l'indice di Winsor. Nella valutazione dei polsi se il rumore di sottofondo è pulsante significa che è presente l'onda trifasica, se il rumore è mono-nota vuol dire che è presente solo l'onda monofasica, quindi il sangue passa, ma le pareti sono sclerotiche. L'indice di Winsor (I.W.) o ABI (Ankle Brachial Index) valuta il rapporto pressorio caviglia/braccio. Se i valori sono uguali a 1 sono perfetti (o comunque compresi tra 0,9 e 1,4 sono normali), valori inferiori a 0,9 indicano una probabile vasculopatia, valori inferiori a 0,7 indicano una vasculopatia certa, mentre valori superiori ai 1,5 indicano che l'arteria è completamente calcifica. La vasculopatia diabetica è diversa da quella del fumatore o da quella dovuta all'aterosclerosi: quella diabetica è prevalentemente sotto poplitea, colpendo le arterie pedidia, tibiale e poplitea, mentre le altre due coinvolgono prima le arterie iliaca e femorale. In caso di neuropatia motoria si osserva un'alterazione nei rapporti tra i muscoli flessori ed estensori delle dita, la circolazione metatarso-falangea tende a plantaflettersi portando verso l'alto le dita (griffe) e tirando lateralmente l'alluce, aumenta l'arco plantare portando tutto il carico del cammino sulle teste metatarsali, si riduce il cuscinetto di grasso presente sulla fascia plantare causando all'inizio callosità e, nel tempo, ulcere. Oltre alle teste metatarsali e alle dita, un'altra sede di ulcera frequente è il tallone in quanto, a causa della neuropatia autonoma che riduce la sudorazione dalla vita in giù, nel paziente diabetico la cute si presenta molto secca e tende a fissurare (Huysman et al, 2009).

2.6 Complicanze del Diabete

Nel DM1 e DM2, se non trattati o gestiti correttamente, si possono sviluppare complicanze acute o croniche che hanno effetti negativi sulla salute del paziente.

2.6.1 Complicanze Acute

Nel diabete, lo scompenso ad esso dovuto, può evolvere in disturbi metabolici severi come la chetoacidosi, nel DM1 e la sindrome iperosmolare non chetosica nel DM2. Entrambe queste complicanze sono associate a diminuzione del volume e

dell'equilibrio acido-base e ad un deficit assoluto o relativo della secrezione di insulina.

LA CHETOACIDOSI DIABETICA

La chetoacidosi diabetica è una delle complicanze acute più frequenti nel paziente diabetico insulino-dipendente, ed è caratterizzata da un quadro clinico che comprende: iperglicemia > 250 mg/dl, PH ematico arterioso da un limite superiore < 7,35 a un limite inferiore < 7,20, bicarbonati plasmatici da 19 a \leq 10 mmol/l e osmolarità plasmatica aumentata ma comunque inferiore a 320 mOsm/l. Queste tre condizioni portano ad un aumento degli ormoni controregolatori, quali catecolamine, ormone della crescita e cortisolo (Dhatariya et al 2020).

STATO IPERGLICEMICO IPEROSMOLARE

L'età avanzata, la presenza di comorbidità e la severa disidratazione, portano allo stato iperglicemico iperosmolare. Le caratteristiche proprie di questa condizione sono:

- Ipovolemia causata da diuresi osmotica
- Marcata iperglicemia (\geq 700 mg/dl) in assenza di acidosi o iperchetonemia
- Osmolarità elevata \geq 320 mOsm/l (Pasquel et al, 2014)

IPOGLICEMIA

Un'altra complicanza acuta del diabete è l'ipoglicemia. Una glicemia inferiore ai 70 mg/dl viene indicata come soglia di allerta per definire un episodio di ipoglicemia. In generale l'ipoglicemia può essere classificata in tre gradi: lieve, dove sono presenti solo sintomi come tremori, palpitazioni, sudorazione e l'individuo è in grado di gestire il problema. Moderato, dove a questi sintomi si aggiungono complicanze neuroglicopeniche come confusione e debolezza. Grave, dove l'individuo ha uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto di terzi per risolvere la situazione (Cryer et al, 2003).

Le conseguenze a breve termine dell'ipoglicemia sono alterazioni del flusso cerebrale regionale, alterazioni della funzione cognitiva (< 3 mmol/l), alterazione neurofisiologiche (EEG e potenziali evocativi) e alterazione neurologiche come coma, convulsioni ed emiplegia transitoria. La mancata risoluzione di questo stato può portare a conseguenze a lungo termine quali sindrome ipoglicemica acquisita (ridotta sintomatologia, deficit di controregolazione ormonale e alterata soglia glicemica), alterazioni permanenti del flusso cerebrale regionale (prevalentemente frontale),

peggioramento della funzione intellettiva e cognitiva e alterazioni strutturali permanenti come atrofia corticale (Halimi, S., 2010) (Figura 9).

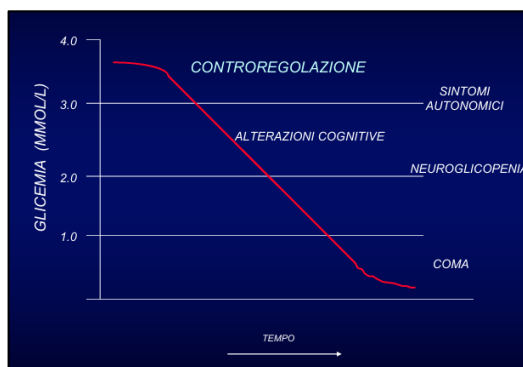


Figura 9: conseguenze dell'ipoglicemia

2.6.2 Complicanze Croniche

Le complicanze croniche nel diabete vengono suddivise in macroangiopatiche e microangiopatiche. Tra quella macroangiopatiche troviamo:

- La malattia aterosclerotica coronarica
- L'arteriopatia obliterante degli arti inferiori
- La malattia cerebrovascolare
- L'aterosclerosi in generale

Tra quelle microangiopatiche troviamo:

- Retinopatia
- Nefropatia
- Neuropatia

COMPLICANZE MACROANGIOPATICHE

Rispetto alla popolazione non diabetica, l'aterosclerosi nel diabete si presenta in maniera più precoce, coinvolgendo anche donne e bambini, più aggressiva e rapidamente progressiva, più estesa interessando molteplici distretti contemporaneamente, più distale colpendo rami arteriosi di calibro più piccolo, più calcifica e spesso bilaterale. L'aterosclerosi diabetica, se non trattata correttamente, può portare a cardiopatia ischemica con lesioni più estesi, spesso multisegmentarie, coinvolgenti i tre vasi, episodi infartuali più estesi e multipli, IMA silenti per innalzamento della soglia dolorifica, dovuta alla neuropatia viscerale e comparsa di

aritmie anche mortali per l'interessamento del sistema di conduzione da parte delle neuropatia autonoma (Figura 10) (Katakami, N., 2018).

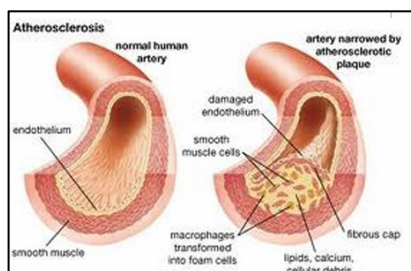


Figura 10: aterosclerosi diabetica

La malattia cerebrovascolare è più spesso dovuta a fenomeni di natura tromboembolica, oltre che all'ipoafflusso conseguente all'aterosclerosi carotideo-vertebrale, sono inoltre presenti episodi ischemici transitori (TIA) o ictus ischemici (Lukovits et al, 1999). L'arteriopatia periferica è caratterizzata da un interessamento prevalente delle arterie distali di minor calibro, in maniera multisegmentaria e bilaterale con cianosi fissa o ischemia critica delle dita (Jude et al, 2010).

COMPLICANZE MICROANGIOPATICHE

La retinopatia e le complicanze oculari legate al diabete sono fra le cause principali di cecità in tali soggetti. La retinopatia diabetica viene classificata in assente se non è presente nessuna lesione, non proliferante, a sua volta suddivisa in lieve se sono presenti solo microaneurismi, moderata se i microaneurismi sono maggiori di numero e grave se sono presenti:

- > 20 emorragie intraretiniche in ciascuno dei 4 quadranti
- Alterazioni venose a corona di rosario in 2 o più quadranti
- Anomalie intravascolari retiniche in 1 o più quadranti

Viene invece definita proliferante se è presente neovascolarizzazione, emorragie vitreali/pre-retiniche ed edema maculare diabetico (Figura 11) (Mohamed et al, 2007).

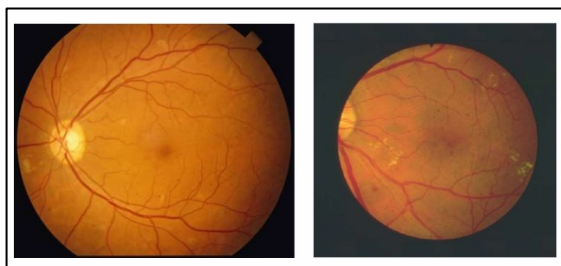


Figura 11: retinopatia diabetica

Il quadro clinico della nefropatia è caratterizzato da un'alterata funzione della barriera con inizialmente normoalbuminuria, successivamente microalbuminuria ed infine macroalbuminuria, in secondo luogo è presente un'alterata filtrazione glomerulare (GFR) che inizialmente è aumentata, successivamente normale ed infine ridotta. In terzo luogo è presente un aumento della pressione arteriosa (PA) sistemica che inizialmente è normale, poi borderline ed infine sfocia in ipertensione arteriosa. (Figura 12) (Gross et al, 2005).

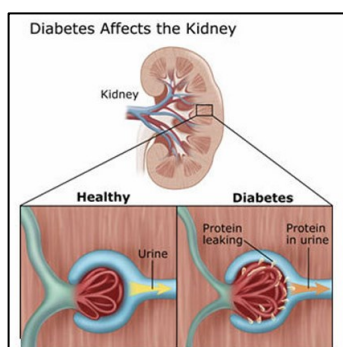


Figura 12:nefropatia diabetica

La neuropatia diabetica è una malattia caratterizzata da una progressiva perdita di fibre nervose, con conseguente perdita di sensibilità, ulcerazioni al piede e amputazione. Le neuropatie vengono classificate in polineuropatie simmetriche, neuropatie focali e multifocali e neuropatie non diabetiche associate al diabete, la diagnosi avviene attraverso la valutazione dei sintomi neuropatici sensitivi e motori e un esame neurologico in cui vengono esaminate la sensibilità, la forza muscolare ed i riflessi (Feldman et al, 2019).

2.7 Alterazioni Biomeccaniche

Il diabete è spesso associato ad alterazioni biomeccaniche che determinano rigidità delle principali articolazioni coinvolte nella deambulazione, quali caviglia, ginocchio ed anca. La glicosilazione non enzimatica del collagene (comune ad invecchiamento e DM2), con formazione del prodotto finale della glicazione avanzata (AGE), porta ad un aumento dei legami crociati del collagene. L'aumento della reticolazione del collagene altera le proprietà meccaniche dei tessuti con una diminuzione dell'elasticità e della resistenza alla trazione e un aumento della rigidità meccanica. Gli AGE reagiscono con specifici recettori cellulari di superficie (RAGE), che attivano vie di segnale specifiche, determinando una maggiore produzione di ROS e una prolungata

regolazione dei mediatori pro-infiammatori (Abate et al, 2013). L'analisi biomeccanica applicata al piede diabetico, si propone di agire in modo preventivo, basandosi su parametri precisi e validati, per individuare i soggetti maggiormente a rischio di incorrere in complicazioni causate dal diabete; tali complicazioni possono portare allo sviluppo delle caratteristiche del "piede diabetico" e cioè alla formazione di calli e ulcere. L'analisi biomeccanica va affiancata all'analisi clinica poiché è in grado di fornire con misurazioni oggettive le caratteristiche dei soggetti più a rischio; in particolare, l'analisi cinematica mette in luce le principali alterazioni che potrebbe presentare un soggetto a rischio, sugli angoli articolari dell'arto inferiore durante il cammino. L'analisi cinetica restituisce le forze di reazione al suolo e i momenti, e riesce ad evidenziare eventuali ipercarichi presenti a livello degli arti inferiori, nelle fasi di contatto al suolo. Qualora ci fosse qualche alterazione dovuta alla patologia, questa è subito visibile grazie all'analisi delle GRF; in particolare la tecnica del masking permette di concentrare l'analisi sul piede, sfruttando dati simultanei della pedana di pressione e della pedana di forza, per evidenziare anche forze di taglio o forze di torsione eccessive (che determinano la formazione di calli) (Fernando et al, 2013).

2.8 Attività Motoria Adattata

Mentre in condizioni di riposo il muscolo utilizza soprattutto acidi grassi liberi provenienti dal tessuto adiposo (NEFA), nella condizione di esercizio moderato passa ad utilizzare sia NEFA che glucosio intramuscolare (depositi di glicogeno) ed extramuscolare (di origine epatica). All'inizio il glucosio deriva soprattutto dai depositi di glicogeno dei muscoli attivi, che gradualmente si riducono. Durante l'esercizio prolungato, il glucosio di origine epatica non è più sufficiente a soddisfare le richieste periferiche; intervengono allora i NEFA, derivanti dalla lipolisi, che vengono a costituire il maggior substrato energetico (Hargreaves et al, 2020).

Durante l'esercizio aumentano gli ormoni contro-insulari, quali glucagone, catecolamine, cortisolo e GH. Questi ormoni, durante l'esercizio fisico, producono diversi effetti: a livello emodinamico si ha un aumento della gittata cardiaca e redistribuzione del flusso sanguigno, a livello ventilatorio si ha broncodilatazione e aumento della frequenza respiratoria e a livello metabolico un aumento della glicogenolisi muscolare ed epatica, della gluconeogenesi epatica e della lipolisi e

chetogenesi. La conseguente riduzione dell'insulinemia favorisce l'effetto stimolo degli ormoni contro-insulari sulla produzione epatica di glucosio e lipolisi, modula l'effetto iperglicemizzante degli ormoni contro-insulari ed inoltre riduce la captazione di glucosio nei muscoli non impegnati nella contrazione, non impendendone l'aumento nel muscolo in attività. In condizioni di normalità la captazione muscolare di glucosio avviene attraverso l'aumento del flusso sanguigno ai muscoli in attività e una apertura dei capillari con aumento del letto vascolare, a livello muscolare si avranno anche modificazioni funzionali come aumento dei recettori insulinici e dei trasportatori del glucosio (GLUT4) (Marliss et al, 2002).

L'esercizio fisico, in acuto, produce notevole effetti sull'utilizzazione del glucosio, aumentandone l'utilizzo muscolare, malgrado la riduzione dei livelli di insulina a causa di un aumento della sensibilità periferica all'insulina, aumentando la produzione epatica di glucosio, a bilanciare l'aumentato consumo e garantire l'apporto del substrato per muscolo e sistema nervoso centrale, e permettendo la sostituzione del glucosio con gli acidi grassi come substrato energetico muscolare. Nel soggetto diabetico l'attività fisica produce molteplici benefici quali riduzione della glicemia e aumento della sensibilità insulinica, riduzione del colesterolo LDL e dei trigliceridi e aumento del colesterolo HDL, riduzione del tessuto adiposo, specie viscerale, miglioramento del profilo cardiovascolare, riduzione dell'incidenza delle complicanze croniche e miglioramento del benessere psicofisico e dell'aspettativa di vita (Dube et al, 2013).

Nei pazienti con DM1, dato il deficit assoluto di secrezione insulinica, sono presenti diversi fattori che influenzano la risposta glicemica come la terapia insulinica e quindi il tipo di insulina e la dose, la distanza di tempo dalla somministrazione e il sito di iniezione, il controllo glicemico al momento di inizio dell'esercizio, l'alimentazione prima e durante l'esercizio e la temperatura esterna. Nei soggetti con DM1 possiamo riscontrare due problemi fondamentali: un deficit di insulina o un eccesso di insulina. Le conseguenze di un deficit di insulina durante l'esercizio determinano una ridotta captazione di glucosio nel muscolo che si contrae portando ad una performance scadente, un mancato bilanciamento dell'effetto iperglicemizzante degli ormoni contro-insulari con conseguente aumento della glicemia, e un'eccessiva mobilizzazione di acidi grassi utilizzati al posto del glucosio per produrre energia che

determina un'aumentata sintesi di corpi chetonici e rischio di chetoacidosi. Al contrario, un eccesso di insulina durante l'esercizio, porta ad un aumento della captazione di glucosio indotta dalla attività muscolare con conseguente rischio di ipoglicemia che persiste anche dopo l'esercizio, ed ad una inibizione nella mobilizzazione degli acidi grassi e dunque una ridotta disponibilità di substrati energetici alternativi al glucosio (Yardley et al, 2014).

In corso di attività fisica, l'organismo riduce la secrezione di insulina prodotta dal pancreas. Questa correzione naturale non può avvenire nella persona con diabete di tipo 1, che dipende per il fabbisogno di insulina dalla terapia iniettata sottocute. Per questo motivo, prima di iniziare l'esercizio con il paziente, si deve considerare quale attività si sta per svolgere, con che intensità e di che durata, il grado di allenamento e il momento della giornata. Se si effettua l'esercizio nell'orario subito dopo il pasto occorre ridurre il bolo di insulina del 25-75% e prestare attenzione al sito utilizzato per l'iniezione, evitando di utilizzare gruppi muscolari coinvolti in modo significativo dall'attività che si andrà a svolgere. Il rischio infatti è che la contrazione del muscolo acceleri l'assorbimento di insulina elevando il rischio di ipoglicemia. Dopo l'esercizio la dose di insulina lenta va ridotta del 20-30-40% in base all'intensità dello sforzo, per ridurre la comparsa di ipoglicemie tardive e notturne; per sforzi intensi e prolungati (es. maratona) si consiglia inoltre, di ridurre del 25-50% anche il bolo di insulina rapida successivo all'attività fisica (Campbell et al, 2014).

Per quanto concerne la performance, questa sarà compromessa se la glicemia è inferiore ai 100 mg/dl, sarà ottimale tra i 100-180 mg/dl e sarà ridotta tra 180-250 mg/dl. Per quanto riguarda i comportamenti da attuare, se la glicemia è < 90 mg/dl si consiglia di assumere 10-20 grammi di glucosio e ritardare l'esercizio fino a che la glicemia è > 90 mg/dl; se tra 90-124 mg/dl si consiglia di assumere 10 grammi di glucosio prima di iniziare l'esercizio; se tra 126 e 270 mg/dl si può iniziare sia l'esercizio aerobico che di forza; se > 270 mg/dl bisogna controllare i chetoni, se la chetonemia è < 0,6 mmol/l si consiglia di iniziare un esercizio aerobico di intensità moderata osservando se la glicemia aumenta, se chetonemia tra 0,6 e 1,4 mmol/l si consiglia di somministrare un piccolo bolo correttivo e limitarsi ad un esercizio di intensità lieve e durata inferiore ai 30 minuti, se i chetoni sono $\geq 1,5$ mmol/l l'esercizio fisico è invece controindicato (Figura 13) (Colberg et al, 2016).

Glicemia (mg/dl)	Effetto metabolico	Effetto sulla prestazione
<100	Troppo poco glucosio per fornire energia al muscolo e al cervello	Profonda stanchezza Prestazione compromessa
100-180	Intervallo adeguato in cui allenarsi	Prestazione ottimale
180-250	Il glucosio entra con difficoltà nelle cellule	Prestazione ridotta
>250	Evitare l'allenamento!	

Figura 13: associazione tra glicemia e performance

Nei soggetti con DM2 l'esercizio ha effetti benefici sui meccanismi patogenetici della malattia e sui fattori di rischio cardiovascolari associati al diabete. Tuttavia non essendoci un deficit insulinico assoluto, difficilmente in questo caso l'esercizio può determinare uno scompenso metabolico, l'eventuale iperinsulinemia è in genere la conseguenza dell'insulino-resistenza e si riduce con il miglioramento della sensibilità insulinica (Colberg et al, 2010). L'attività fisica, a livello biochimico può, in qualche modo, "sostituirsi" all'insulina. A livello biochimico l'insulina attiva il recettore tirosin-chinasi che stimola IRS-1. IRS-1 stimola l'enzima PI3K che catalizza i lipidi di membrana PIP2 e PIP3. PIP3 si lega alla Protein Kinasi B che fosforilizza TBC1D1. Questo attiva la proteina RAB che diventa RABGTP. Questa attiva il GLUT4, che viene richiamato nella membrana esterna delle cellule per favorire l'ingresso di glucosio. L'attività fisica invece stimola l'enzima ADK. L'ADK converte due molecole di ADP in ATP e MP. L'ATP viene utilizzata per produrre energia, mentre la MP si lega alla AMPK. Questa ha la stessa funzione della Protein Kinasi B che fosforilizza TBC1D1, proseguendo dunque lo stesso percorso dell'insulina (Petersen et al, 2018).

Secondo le linee guida dell'ADA e dell'ACSM la combinazione di lavoro aerobico e di forza muscolare assicura, nei soggetti diabetici, i risultati migliori in termini di riduzione dell'emoglobina glicata, della glicemia e dell'insulino-resistenza e un miglioramento del controllo glicemico e dell'insulino-sensibilità (Figura 14).

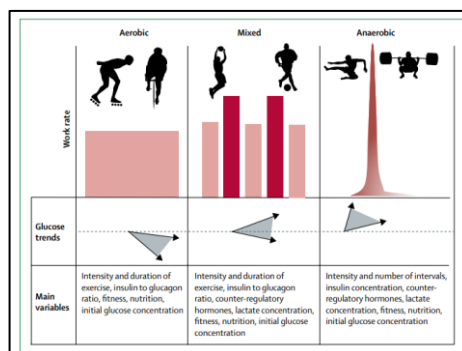


Figura 14:effetti delle diverse tipologie di esercizio sulla glicemia

In generale si consigliano almeno 150 minuti alla settimana di attività aerobica moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) o 75 minuti alla settimana di attività vigorosa (> 70% della frequenza cardiaca massima), distribuita su almeno 3 giorni alla settimana, con intervalli senza attività non superiori ai 2 giorni. Unitamente si consigliano attività di forza tre volte alla settimana, esercizi di mobilità, equilibrio e stretching (Yardley et al, 2013). Nello specifico l'esercizio aerobico porta, nel DM1 un aumento dell'idoneità cardiorespiratoria, diminuisce l'insulino-resistenza e migliora i livelli lipidici, mentre nel DM2 riduce la glicata, i trigliceridi, la pressione sanguigna e l'insulino-resistenza. L'esercizio di forza, nel DM1 riduce il rischio di ipoglicemia durante l'esercizio e anche l'ipoglicemia tardiva, mentre nel DM2 migliora il controllo glicemico, l'insulino-sensibilità, la forza e la massa magra e riduce la massa magra e la pressione sanguigna. Lo stretching aumenta il ROM intorno alle articolazioni e la flessibilità e l'equilibrio riduce il rischio di cadute e migliora l'andatura, soprattutto nei diabetici affetti da neuropatia periferica. Esercizi di mobilità aumentano il ROM di piede e caviglia, aumentano le forze muscolari intrinseche ed estrinseche di piede a caviglia, aumentano il ribaltamento della caviglia e migliorano l'andatura (Chimen et al, 2012) (Rietz et al, 2022).

2.9 Trattamento

Nel DM1 e DM2 la terapia è orientata ad eliminare i sintomi derivanti dall'iperglicemia e ridurre le complicanze micro e macrovascolari. Nel trattamento dei pazienti diabetici adulti di tipo 1 e 2 gli obiettivi glicemici sono:

- Glicemia a digiuno preprandiale 70-130 mg/dl
- Glicemia postprandiale < 160 mg/dl
- Hb1Ac < 53 mmol/mol, < 7% (American Diabetes Association, 2013)

2.9.1 *Trattamento Insulinico per DM1*

La terapia farmacologica principale, in caso di diabete di tipo 1, consiste nella terapia insulinica sostitutiva. Per controllare la glicemia tra i pasti e durante la notte, vengono utilizzate insuline ad azione protratta che mimano quella basale, mentre per ridurre la glicemia subito dopo i pasti, vengono utilizzate insuline ad azione rapida che simulano l'azione dell'insulina prandiale (Figura 15) (Janez et al, 2020).



Figura 15:penna insulinica

2.9.2 *Trattamento Farmacologico per DM2*

Il trattamento farmacologico del diabete di tipo 2, prevede l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti, che in base al loro meccanismo d'azione, vengono classificati in farmaci che aumentano la secrezione di insulina, farmaci che riducono la produzione di glucosio, farmaci che aumentano la sensibilità insulinica e farmaci che aumentano l'azione del GLP-1.

Tra i farmaci insulino-sensibilizzanti sono presenti la metformina e i glitazoni; la metformina porta ad una riduzione della produzione epatica di glucosio e un incremento dell'insulino-sensibilità periferica, inoltre è neutrale sul peso corporeo, molto raramente causa ipoglicemia e determina una riduzione dell'HbA1c del 1-2%, tuttavia può determinare diarrea e nausea ed è controindicata nell'insufficienza renale e in presenza di ipossia tissutale (Di Pino et al, 2019) (Figura 16).

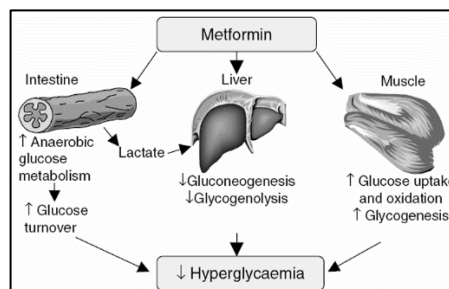


Figura 16:effetto della Metformina

Tra i farmaci insulino-secretagoghi è possibile trovare le sulfoniluree e i glinidi. I secretagoghi insulinici mimano l'azione del glucosio a livello dei canali del potassio ATP-dipendenti, stimolando la secrezione di insulina (Van Der Saar, F.A., 2008). Infine sono presenti i farmaci incretinici, suddivisi in analoghi del GLP-1 e inibitori della DPP-4. Il GLP-1 agisce su diversi organi e apparati, in particolare a livello del pancreas aumenta la biosintesi dell'insulina e la proliferazione delle β -cellule e riduce la loro apoptosi, mentre a livello muscolare aumenta la sensibilità insulinica. (Figura 17) (Di Pino et al, 2019).

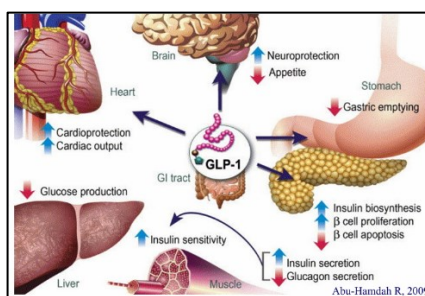


Figura 17: effetto del GLP-1

2.10 Automonitoraggio della Glicemia

A partire dagli anni '80 sono stati sviluppati dei dispositivi, che consentono al paziente di misurare il livello di glucosio nel sangue più volte nell'arco della giornata (SMBG- Self Monitoring of Blood Glucose). Questi sensori, evitano al paziente diabetico, di pungersi più volte per monitorare la glicemia e vengono suddivisi in Flash Glucose Monitoring (FGM) e Continuous Glucose Monitoring (CGM) (Figura 18) (Hirsch et al, 2008).



Figura 18: sensori per l'automonitoraggio della glicemia

Gli FGM consentono di misurare i livelli di glucosio nel fluido interstiziale ed ottenere un quadro glicemico completo mediante una scansione del lettore sul sensore. Nel lettore sono presenti delle frecce di tendenza che informano sulla direzione e velocità di variazione della glicemia (mg/dl/minuto) (Castellana et al, 2020).

Nei CGM il monitoraggio in continuo della glicemia fornisce in quadro più completo ed accurato del reale andamento glicemico del paziente, rilevando ipoglicemie ed iperglicemie che l'emoglobina glicata e le glicemie capillari da sole non possono individuare. Nei CGM oltre al valore in tempo reale della glicemia viene mostrato il grafico dell'andamento delle glicemie nelle ultime ore e la freccia di andamento della glicemia, sono inoltre presenti allarmi soglia di ipoglicemia e iperglicemia, allarmi predittivi del raggiungimento delle soglie e allarmi di rapida variazione della glicemia (Cappon et al, 2019).

In linea generale sia i FGM che i CGM portano diversi benefici quali:

- Miglioramento del controllo glicemico
- Riduzione delle ipoglicemie
- Riduzione della variabilità glicemica
- Miglioramento della qualità di vita
- Miglioramento della frequenza di automonitoraggio

Questi si sono inoltre dimostrati efficaci e sicuri anche nella pratica di esercizio fisico, scongiurando così eventuali ipoglicemie ed iperglicemie (Ang et al, 2020) (Lin et al, 2021).

CAPITOLO 3: Analisi del Movimento

3.1 Gait Analysis

La gait analysis è lo studio del movimento umano, in particolare della camminata, attraverso l'utilizzo di strumenti che misurano l'attività muscolare, i movimenti e la meccanica del gesto. Il ciclo del passo è riferito al lasso di tempo che intercorre tra due appoggi di tallone consecutivi al suolo dello stesso piede e costituisce l'unità funzionale nell'analisi del cammino. Il periodo durante il quale il piede è a contatto con il suolo viene definito stance o appoggio; la fase invece in cui il piede si solleva dal suolo per avanzare viene definita swing o oscillazione, ed inizia quando l'ultima parte del piede a contatto col suolo si stacca (Figura 19) (Whittle, 2014).

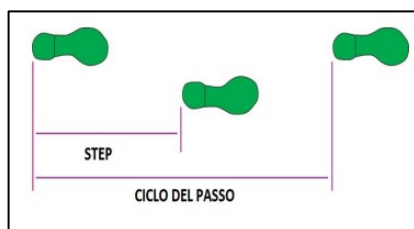


Figura 19: differenza tra step e ciclo del passo

Il ciclo del passo è dunque costituito da 8 fasi fondamentali:

1. Contatto iniziale 0-2% del ciclo del passo: l'arto comincia l'appoggio nel momento in cui il calcagno tocca il suolo e comincia il rotolamento. L'anca è flessa, il ginocchio è esteso e l'articolazione tibio-tarsica è flessa dorsalmente fino alla posizione neutra. L'arto controlaterale si trova alla fine della fase di appoggio terminale.
2. Risposta al carico 0-10% del ciclo del passo: inizia con il doppio appoggio e termina quando il piede controlaterale si solleva per la fase di oscillazione. Durante il rotolamento del calcagno, subito dopo il contatto iniziale, il ginocchio si flette per assorbire l'impatto del peso che viene trasferito sull'arto che avanza. L'altro arto si trova nella fase di preoscillazione.
3. Appoggio intermedio 10-30% del ciclo del passo: rappresenta la prima metà dell'appoggio singolo e termina quando il peso del corpo risulta allineato sull'avampiede. Questa fase serve a far avanzare l'altro arto oltre il piede in appoggio, avremo quindi una flessione dorsale della tibio-tarsica (rotolamento

della tibio-tarsica), mentre anca e ginocchio si estendono. L'arto controlaterale si trova nella fase di oscillazione intermedia.

4. Appoggio terminale 30-50% del ciclo del passo: è la seconda parte della fase di appoggio e va dal sollevamento del tallone all'appoggio del piede controlaterale. In questa fase il peso del corpo viene trasferito oltre l'avampiede attraverso il suo rotolamento. Il ginocchio che era inizialmente esteso ora si flette leggermente mentre l'anca si estende permettendo all'arto di avanzare. L'arto controlaterale si trova nella fase di oscillazione terminale.
5. Preoscillazione 50-60% del ciclo del passo: non è ancora una vera e propria oscillazione, ma va dal momento del contatto iniziale dell'arto controlaterale al distacco delle dita del piede omolaterale. È una fase di transizione per la preparazione alla fase di volo dove abbiamo un rapido trasferimento del peso del corpo da questo arto a quello controlaterale che si trova nella fase di accettazione del carico. L'articolazione tibio-tarsica si trova in flessione plantare, il ginocchio aumenta la flessione mentre l'anca diminuisce la sua estensione.
6. Oscillazione iniziale 60-73% del ciclo del passo: inizia con il sollevamento del piede dal terreno e termina quando l'arto omolaterale è parallelo al piede in appoggio. L'anca si flette, il ginocchio aumenta la sua flessione mentre la tibio-tarsica si trova in parziale flessione dorsale.
7. Oscillazione intermedia 73-87% del ciclo del passo: inizia dove finisce l'oscillazione iniziale e termina quando la tibia è perpendicolare al terreno portando all'avanzamento dell'arto oltre la linea di gravità. L'anca si flette ulteriormente, il ginocchio si estende e la tibio-tarsica continua la dorsiflessione fino alla posizione neutra. L'arto controlaterale si trova nella fase finale dell'appoggio intermedio.
8. Oscillazione terminale 87-100% del ciclo del passo: inizia con la tibia verticale e termina quando il piede prende contatto con il suolo permettendo un avanzamento completo dell'arto con la gamba che supera sul piano sagittale la coscia. In questa fase il ginocchio si estende, l'anca mantiene la sua estensione e la tibio-tarsica mantiene la posizione neutra. L'arto controlaterale si trova nella fase di appoggio terminale (Agostini et al, 2013) (Figura 20).

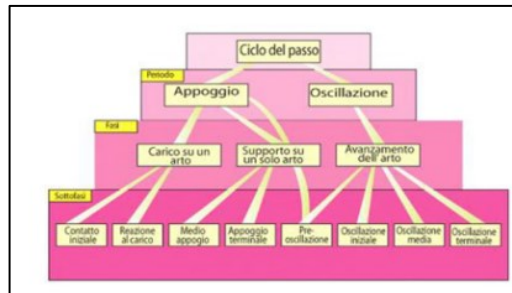


Figura 20: fasi del ciclo del passo

3.2 Articolazione dell'Anca

L'articolazione dell'anca è fondamentale in quanto funge da collegamento tra la parte superiore e inferiore del corpo durante la locomozione. Questa articolazione presenta un'elevata escursione sul piano sagittale e una modesta escursione sui piani coronale e trasverso. L'anca è caratterizzata da un atteggiamento estensorio durante l'appoggio e flessorio durante l'oscillazione. L'estensione durante il cammino è di 40° e raggiunge i 10° in estensione e 30° in flessione. Questa articolazione raggiunge gli 0° , e dunque la posizione neutra con la coscia in posizione verticale, al 38% del ciclo del passo e quindi nella fase di appoggio terminale, e al 60% del ciclo del passo e quindi nella fase di preoscillazione. L'articolazione dell'anca si estende tra il 38 e il 50% del ciclo del passo e raggiunge la sua massima estensione al 50% e quindi alla fine dell'appoggio terminale. La flessione inizia nella fase di preoscillazione e dunque tra il 50 e 60% del ciclo del passo. Dopo aver raggiunto la fase neutra (al 60%), poco prima di staccare le dita dal suolo, l'anca raggiunge la flessione massima all'85% del ciclo del passo, permettendo l'avanzamento della coscia (Bergmann et al, 1993).

Tuttavia nei pazienti diabetici sono presenti gravi alterazioni biomeccaniche a livello di questa articolazione, sia nell'equilibrio posturale che nell'andatura, non solo sul piano sagittale ma anche su quelli coronale e trasverso. È presente infatti una ridotta mobilità dell'articolazione dell'anca, da un lato a causa della neuropatia che può coinvolgere questi soggetti, dall'altro a causa delle rigidità già presenti nell'articolazione della caviglia e del ginocchio dovute alla glicazione dei tessuti. Questa condizione impone la necessità di un cambiamento nella strategia di deambulazione, dalla caviglia all'articolazione dell'anca, nota come strategia di camminata dell'anca. Queste complicanze determinano così alterazioni nell'attivazione muscolare dei muscoli coinvolti nell'articolazione dell'anca, in

particolare del retto femorale, che verranno trattate in seguito. Le principali rigidità a livello dell'anca, oltre che negli altri movimenti, si riscontrano nel movimento di abduzione-adduzione, influenzando diversi momenti del ciclo del passo, tra cui contatto iniziale, appoggio terminale, preoscillazione, oscillazione iniziale e oscillazione media (Sawacha et al, 2009).

ANALISI CINETICA

L'analisi cinetica svolta con il modello multi segmentale del piede, permette di visualizzare le forze di reazione al suolo, in ogni sotto-segmento. Questo è di fondamentale importanza nel soggetto diabetico, poiché sono proprio le forze scambiate all'appoggio a terra che determinano ipercarichi sui tessuti plantari. Se si analizza il solo ciclo di stance, avremo che nella prima fase, i diabetici senza neuropatia hanno forze di reazione al suolo in direzione verticale più alte, mentre i neuropatici registrano forze eccessive in direzione medio-laterale e verticale nella fase successiva di appoggio completo; infine, nella fase di spinta, i diabetici registrano forze verticali e antero-posteriori maggiori rispetto ai neuropatici, che invece hanno un eccesso nelle forze medio-laterali (Sawacha et al, 2012).

ANALISI CINEMATICA

L'analisi cinematica multi segmentale applicata al piede diabetico, si propone di analizzare i sotto segmenti del piede per evidenziare problematiche. Nel retropiede, sul piano sagittale, emerge un ridotto ROM articolare a causa della concomitanza dell'attivazione muscolare di gastrocnemio e tibiale (visibile attraverso analisi EMG). A livello del mesopiede invece, è presente una iperdorsiflessione costante con un cavismo accentuato per la deformazione data dalla rigidità dei tessuti plantari. Nell'avampiede è presente un'elevata plantaflessione, data dalla deformità a livello delle dita. Sugli altri piani, si evidenzia un maggiore ROM sul piano trasverso per i diabetici poiché questi provano ad applicare strategie di cammino alternative (Sawacha et al, 2009).

3.3 Elettromiografia

L'elettromiografia permette di studiare l'attivazione muscolare attraverso la registrazione dei segnali elettrici che vengono prodotte dalle unità motorie. Lo strumento che permette la captazione di tali segnali è l'elettromiografo. In genere esistono due tipi di elettromiografia, quella superficiale e quella profonda; quella

superficiale, meno invasiva, utilizza degli elettrodi che vengono applicati sulla superficie corporea e analizzano l'attività muscolare, tuttavia a discapito della qualità del segnale (Figura 21).



Figura 21: elettrodi per l'elettromiografia

Quella profonda, più invasiva, utilizza degli elettrodi ad ago che vengono inseriti direttamente nel muscolo, permettendo un segnale migliore. Il segnale ricavato dall'elettromiografia di superficie è il risultato della sovrapposizione dei potenziali d'azione di tutte le unità motorie sottostanti agli elettrodi, bisogna inoltre tener conto delle interferenze derivate dal tessuto connettivo e dalla pelle che separano l'elettrodo dall'origine del segnale. Occorre dunque che la pelle sia preparata prima di posizionare gli elettrodi, rimuovendo la peluria e pulendo la pelle in modo da eliminare le cellule morte. In secondo luogo bisogna assicurarsi che il contatto tra l'elettrodo e la pelle sia stabile, anche durante il movimento (De Luca, 2006).

Il rilevamento attraverso l'elettromiografia di superficie può essere monopolare, bipolare, doppio differenziale e con schiere di elettrodi. Il primo consiste nel porre un elettrodo al di sopra del muscolo ed uno in una zona neutra; nel rilevamento bipolare si utilizza un amplificatore differenziale applicato al segnale prelevato con due elettrodi allineati lungo la direzione delle fibre, un terzo elettrodo è necessario come riferimento; la configurazione a due o più canali differenziali richiede tre o più elettrodi equispaziati e viene utilizzata perlopiù nella stima della velocità di conduzione delle fibre muscolari; la tecnica che utilizza schiere di elettrodi permette sia di osservare fenomeni di propagazione, sia di localizzare zone di innervazione e zone di terminazione delle fibre, tale tecnica utilizza un serie di elettrodi equispaziati e disposti lungo una retta oppure lungo le righe e le colonne di matrici bidimensionali (Figura 22) (Mills, 2005).

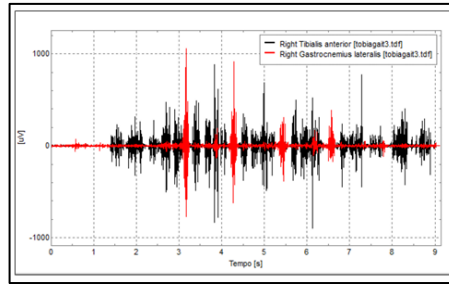


Figura 22: segnale elettromiografico grezzo

Oltre che dall'attivazione muscolare l'intensità del segnale elettromiografico può essere influenzata da diversi fattori:

- Area, forma e posizionamento degli elettrodi
- Rumore esterno
- Qualità degli elettrodi e dell'amplificatore
- Spessore e tipologia dello strato sottocutaneo che il segnale deve attraversare
- Variazione della lunghezza del muscolo durante la contrazione e il suo scorrimento rispetto agli elettrodi e alla cute
- Il crosstalk e quindi i segnali derivanti da muscoli diversi da quello su cui sono posizionati gli elettrodi

Il segnale acquisito viene definito grezzo e presenta i potenziali d'azione delle unità motorie sovrapposte (MAUP) (Figura 23).

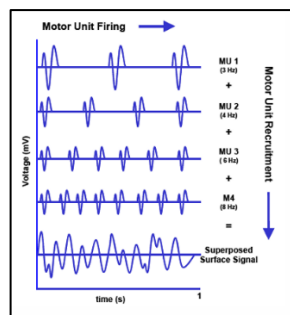


Figura 23: differenti MAUP

Il segnale grezzo permette di osservare i tempi di attivazione di un muscolo, ma saranno necessarie ulteriori elaborazioni per avere maggiori informazioni. I contenuti non riproducibili verranno poi minimizzati o eliminati attraverso l'uso di algoritmi appianatori. Nel caso di movimenti ripetitivi sono inoltre necessari dei riferimenti temporali, in modo da poter sovrapporre le varie ripetizioni dello stesso movimento;

in questo modo è possibile calcolare la curva media di attivazione muscolare per quel movimento. Per eliminare i disturbi e mettere in evidenza le componenti d'interesse, il segnale elettromiografico deve essere filtrato, questo può avvenire a bassa frequenza (filtro passa-basso) o ad alta frequenza (filtro passa-alto). In genere, visto che gli artefatti hanno una frequenza minore di 10Hz, si utilizza un filtro passa-alto con frequenza di taglio di 10Hz. Il segnale EMG ottenuto dopo l'amplificazione è bipolare e la somma delle sue fluttuazioni casuali è pari a zero, per rendere il segnale unipolare, viene dunque utilizzata la tecnica di rettificazione. Con la rettificazione o si elimina la parte di segnale di una certa polarità o si inverte la polarità del segnale. Solitamente si utilizza la seconda tecnica, in quanto consente di mantenere tutta l'energia del segnale originale. Un fattore da tenere in considerazione nell'elaborazione del segnale elettromiografico è l'RMS (valore quadratico medio), che rappresenta il valore dal quale si può ricavare la potenza istantanea del segnale. Questo valore dipende da diverse variabili, tra cui: il numero di unità motorie eccitate, la frequenza di eccitamento, l'area dell'unità motoria, la velocità di propagazione del segnale elettrico, le caratteristiche degli elettrodi e lo strumento stesso (Merletti et al, 2004).

Una volta ottenuto il segnale rettificato è necessario definire i parametri di ampiezza, di tempo e di frequenza. I parametri di ampiezza si calcolano sulla curva rettificata ed è possibile ottenere:

- Il valore di picco
- Area: si calcola con l'integrale matematico del valore assoluto del segnale di ampiezza dell'EMG ed è associata alla forza muscolare sviluppata
- ARV (average rectified value): il parametro proporzionale all'area sotto la curva che rappresenta il valore rettificato del segnale in un dato periodo

Per quanto riguarda i parametri temporali quelli ottenuti sono:

- Time to peak: tempo che passa tra l'inizio dell'analisi e il valore di picco dell'ampiezza
- Onset/offset: intervalli in cui il muscolo è definito attivo oppure a riposo
- Velocità di conduzione nervosa
- Ordine di reclutamento muscolare: l'ordine in cui i muscoli passano allo stato di attivazione in un movimento

Nei parametri di frequenza è possibile calcolare l'FFT (Fast Fourier Transformation) che serve ad analizzare le componenti in frequenza del segnale. Un altro parametro possibile da ricavare è lo spettro di potenza, compreso di potenza di picco, frequenza media e mediana e potenza totale (Garcia et al, 2011).

Il segnale grezzo ottenuto tramite EMG indica quanto un paziente riesca a controllare i singoli muscoli e in che stato di salute sono. Nel caso in cui il segnale EMG si riesca a normalizzare sulla scala delle ampiezze, si ottiene un'informazione di tipo quantitativo, in particolar modo il livello di attivazione muscolare in mV. Successivamente viene valutata l'intensità del segnale e si classifica l'attività muscolare come assente, inadeguata, adeguata o eccessiva. Attraverso lo studio dei tempi di attivazione è possibile captare le eventuali alterazioni e attivazioni anormali (ritardate, troncate, prolungate, continue, fuori fase). Un esempio è lo stato di affaticamento del muscolo. In questo caso il segnale elettromiografico mostra un aumento dell'ampiezza, seguito da un decremento, e una diminuzione progressiva della velocità di conduzione. Queste vengono dette "manifestazioni mioelettriche di fatica" e sono il risultato delle alterazioni che colpiscono la membrana delle fibre muscolari, con conseguenze sulla capacità di condurre regolarmente il potenziale d'azione. Attraverso l'analisi dell'affaticamento muscolare è possibile identificare i muscoli più deboli in un determinato gesto, oppure verificare l'efficacia di un programma di esercizi (Figura 24) (Criswell, 2010).

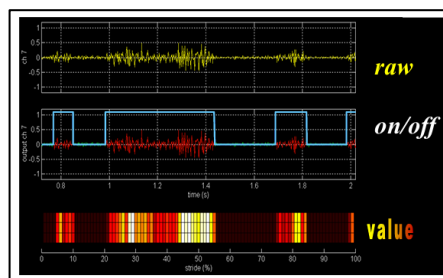


Figura 24: segnali ottenibili dall'elaborazione elettromiografica

3.3.1 Alterazioni Elettromiografiche nel Diabete

Nel paziente diabetico, a causa delle rigidità a livello della caviglia, del ginocchio e dell'anca, sono presenti diverse alterazioni elettromiografiche, quali anticipo e ritardo nell'attivazione muscolare durante gesti specifici, quale può essere il cammino. Un'applicazione dell'analisi elettromiografica nel soggetto diabetico, potrebbe servire

per analizzare l'attivazione muscolare durante un task di equilibrio dinamico, cioè la salita e la discesa dalle scale; questo perché si vuole indagare se sono presenti delle alterazioni (anticipi o ritardi di attivazione) da parte dei singoli muscoli. Nello studio condotto da Spolaor et al del 2016 i muscoli analizzati erano: retto femorale, peroneo lungo, gluteo medio, tibiale anteriore, gastrocnemio laterale, estensore comune delle dita. Rispetto all'analisi eseguita sul compito di cammino semplice, in questo caso si sono registrati ritardi di attivazione su tutti i muscoli, poiché all'inizio del ciclo di salita dei gradini si passa da una condizione stabile ad una instabile (cioè da due a un appoggio a terra), quindi questo ritardo può essere indice dell'insicurezza di questi soggetti; si può affermare inoltre che il problema non risiede nella salita perché anche nella discesa si registrano ritardi nell'attivazione proprio nel passaggio da un appoggio a due appoggi.

Nel caso del diabete, l'analisi della fatica muscolare è utile per determinare la capacità, in termini di tempo, di svolgere esercizio fisico da parte di un paziente. Il protocollo utilizzato nello studio condotto da Spolaor et al del 2011, consisteva nell'esecuzione di 40 minuti totali di camminata su treadmill, con campionamenti EMG ogni 5 minuti; i primi 2:30 minuti di protocollo e gli ultimi 2:30 fungevano rispettivamente da warm-up e cool-down, mentre i 35 minuti centrali consistevano in una camminata più sostenuta. I muscoli su cui si è concentrato lo studio sono: retto femorale, gastrocnemio, tibiale anteriore, bicipite femorale e vasto laterale. Le variabili quindi fornite dalle sonde EMG, sono la frequenza media e la variazione della frequenza media, che diminuisce per vasto laterale, tibiale e retto femorale nei pazienti diabetici; per il gastrocnemio invece si è riscontrato un aumento della frequenza media poiché deve compensare la minore attivazione degli altri muscoli. Qualora si evidenzia una differenza tra i due arti, si può pensare che sia dovuto alla vasculopatia non sempre simmetrica di cui il soggetto potrebbe soffrire.

A livello dell'anca è stata osservata una attivazione muscolare alterata del retto femorale, con una attivazione precoce al contatto iniziale e alla risposta al carico e un ritardo durante lo swing terminale. Il ruolo primario del retto femorale nell'andatura dei soggetti normali, è quello di stabilizzare l'anca e il ginocchio durante l'impatto del tallone, per questo ci si aspetta un aumento dell'attività elettromiografica subito dopo l'impatto del tallone. Nei soggetti diabetici il picco iniziale di attività

elettromiografica, può essere interpretato come un tentativo di anticipare l'impatto del tallone o di decelerare il movimento in avanti dell'anca (flessione) e del ginocchio (estensione). Questa attivazione anticipata è dovuta principalmente alla rigidità d'anca che colpisce questi pazienti (Sawacha et al, 2011).

CAPITOLO 4: Materiali e Metodi

4.1 Popolazione

Hanno partecipato allo studio cinque soggetti, 3 con diabete mellito di tipo 1 e 2 con diabete mellito di tipo 2: indice di massa corporea (BMI) medio di 24,77, età media di 74,4 anni, peso medio di 69,7 kg e altezza media di 167 cm. I soggetti sono stati reclutati tra i pazienti che frequentano l'Associazione Diabetici di Borgoricco. Tutti i soggetti hanno fornito il consenso informato scritto. I criteri di inclusione erano: soggetti diabetici di tipo 1 o di tipo 2 in grado di camminare, senza anamnesi di ulcere e senza anamnesi di interventi chirurgici agli arti inferiori.

4.2 Valutazione Strumentale

Ai pazienti è stato chiesto di camminare lungo un corridoio, fermarsi e tornare indietro ad una velocità autoselezionata, presso l'Ospedale di Camposampiero. È stata utilizzata una webcam per registrare la camminata dei pazienti. Tutti gli strumenti erano sincronizzati. L'attività EMG è stata raccolta sui seguenti muscoli degli arti inferiori (registrata a 1000 Hz): retto femorale (RF), gluteo medio (GM), tibiale anteriore (TA), gastrocnemio laterale (GL), peroneo lungo (PL) ed estensore comune delle dita (EDC). I sensori sono stati posizionati dopo aver pulito e preparato adeguatamente la pelle. I sensori avevano un diametro di 24 mm ed erano posizionati ad 1 cm di distanza l'uno dall'altro.

4.3 Protocollo di Esercizio

I partecipanti si sono allenati per 10-20 minuti tutti i giorni della settimana per undici settimane consecutive, utilizzando il protocollo di esercizi di mobilità d'anca sviluppato per questo studio. Il protocollo prevedeva cinque esercizi di mobilità d'anca da svolgere per 1 minuto ciascuno per due serie, per un totale di dieci minuti, tra cui: anti-retro versione del bacino, in questo caso per i soggetti con mancanza di equilibrio l'esercizio poteva essere svolto anche a terra. Basculamento indietro del bacino, i soggetti, in stazione eretta, si posizionavano vicino ad un muro e dopo aver fatto un passo in avanti, mantenendo le gambe tese, si piegavano in avanti fino a raggiungere il muro con i glutei. Banding laterale del bacino, anche in questo caso svolto in stazione eretta e mantenendo le gambe tese. Rotazione interna ed esterna dell'anca, suddivisa

in 30 secondi di apertura e 30 secondi di chiusura per gamba, anche in questo caso per i soggetti con mancanza di equilibrio l'esercizio poteva essere svolto con l'ausilio di una sedia per appoggiarsi, ed infine l'ultimo esercizio prevedeva la circonduzione del bacino. Il protocollo è stato svolto, per tutti i soggetti, in totale autonomia a casa. I pazienti sono stati istruiti sul protocollo il primo giorno di acquisizioni, inoltre sono stati forniti loro dei video dimostrativi, in modo da svolgere gli esercizi in completa autonomia fino al giorno di ritorno per la seconda acquisizione dei dati. Al termine del protocollo è stato proposto ai soggetti un questionario di gradimento dell'attività fisica. Dai risultati del questionario è emerso che i soggetti sono riusciti a svolgere tutti gli esercizi in completa autonomia, non trovando il protocollo né faticoso né difficile da eseguire. Inoltre sono stati graditi i video dimostrativi degli esercizi per svolgere il protocollo a casa.

4.4 Analisi dei Dati

Sono stati considerati cinque appoggi del piede sinistro e cinque appoggi del piede destro e i dati sono stati elaborati utilizzando Matlab R2019b. I segnali EMG grezzi sono stati segmentati in cicli dell'andatura: gli istanti di appoggio del tallone sono stati definiti come il primo frame e il conseguente appoggio di tallone dello stesso piede è stato definito come ultimo frame. I segnali EMG sono stati filtrati passa-banda a 20-450Hz con un doppio filtro Butterworth del 5° ordine e rettificati a onda intera. Un'ampiezza soglia 0 è stata definita per ciascun segnale per minimizzare il valore della probabilità di falso allarme. Se un campione superava la soglia è stato classificato come contrazione muscolare e impostato uguale a 1, il segnale invece classificato come rilassamento muscolare è stato impostato uguale a 0. Gli istanti sono stati identificati come transizioni attive da 0 a 1 e offset da 1 a 0. Con l'applicazione di un algoritmo a doppia soglia sono stati estratti i parametri dei tempi di attivazione e disattivazione e la durata del burst. Un'ulteriore analisi EMG ha incluso il calcolo di involucri lineari mediante filtraggio passa-basso di ciascun segnale con un filtro Butterworth di 4° ordine. Per ogni muscolo è stata definita l'attivazione massima locale, estratta dall'involucro lineare. Il segnale EMG è stato estratto all'interno del ciclo dell'andatura e distribuito su sei fasi dell'andatura (contatto iniziale: 0-10%, appoggio intermedio: 10-50%, appoggio terminale: 50-60%, oscillazione iniziale: 60-

70%, oscillazione intermedia: 70-90%, oscillazione terminale: 90-100%) (Romanato et al, 2022) (Figura 25).

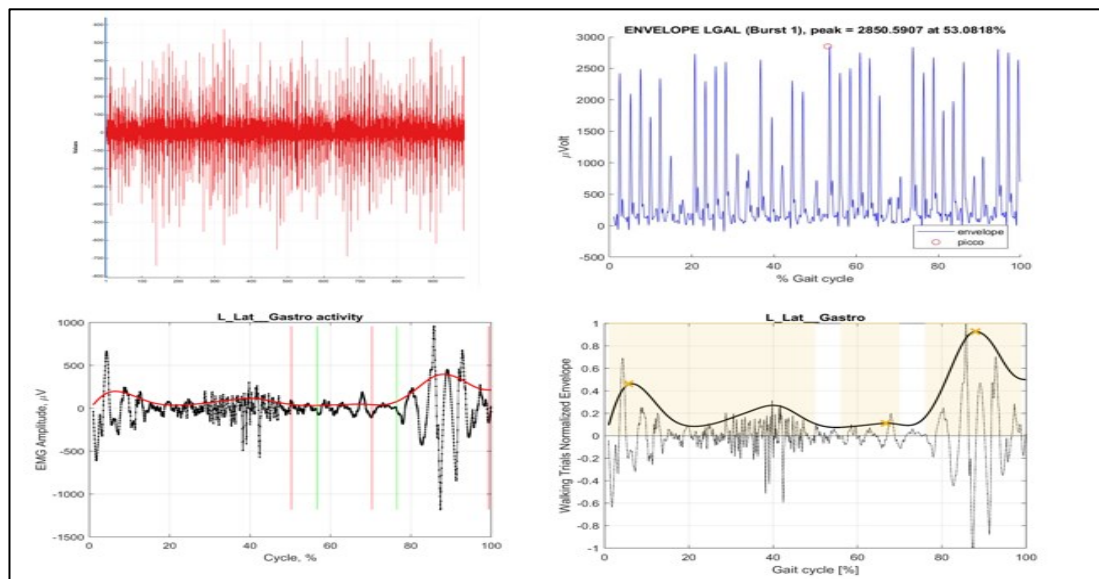


Figura 25: Fasi Elaborazione Segnale EMG

In secondo luogo, attraverso l'utilizzo di opportuni indici, quali aumento dell'ampiezza del segnale (RMS) e decremento della frequenza media dello spettro di potenza del segnale (MNF) è stato possibile analizzare le manifestazioni elettriche di fatica muscolare localizzata per muscolo. L'RMS e l'MNF di ogni soggetto sono state poi unite in modo da definire la percentuale di soggetti che riportava fatica o meno al termine del protocollo. Per calcolare il valore RMS il segnale filtrato è stato rettificato e regolarizzato tramite una finestra a media mobile. Partendo dal segnale filtrato, attraverso la trasformata di Fourier, è stato ricavato anche lo spettro di potenza, dal quale sono stati calcolati i valori di MNF. (Marco et al, 2017).

4.5 Risultati

Cinque soggetti hanno completato lo studio (età media 74,4 anni, BMI medio di 24,77). Due soggetti hanno presentato complicazioni tra il periodo di prima e seconda acquisizione dei dati, quali ricoveri in ospedale per gastroenterite, per cui sono state saltate alcune settimane di protocollo di esercizi.

STRATEGIA MOTORIA

I risultati dell'analisi elettromiografica di tutti i pazienti, dell'arto destro e sinistro, sono stati riportati nella figura 26 e 27 sotto forma di heatmap dove il giallo indica che il muscolo si attiva contraendosi e il verde indica che il muscolo rimane disattivato. In

genere si osserva come, dopo l'esercizio, i tempi di attivazione e disattivazione muscolare di tibiale anteriore e gastrocnemio laterale destro si avvicinino ai controlli e i tempi di disattivazione muscolare di retto femorale, gluteo medio e peroneo lungo destri si avvicinino ai controlli al termine del protocollo di esercizio. Dal lato sinistro si osserva come i tempi di disattivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale e retto femorale e i tempi di attivazione e disattivazione muscolare di gluteo medio e peroneo lungo si avvicinino ai controlli successivamente al protocollo di esercizio.

FATICA

In secondo luogo è stata valutata la fatica muscolare, espressa in %, dei soggetti che hanno mostrato fatica nei singoli muscoli prima e dopo il protocollo di mobilità. Dai risultati è emerso un miglioramento dell'MNF (aumento) nei muscoli tibiale anteriore e retto femorale destri e medio gluteo e peroneo lungo sinistri, come riportato nella figura 28. Si è assistito inoltre ad un miglioramento dell'RMS (decremento) nei muscoli tibiale anteriore e gastrocnemio laterale sinistri, retto femorale destro e sinistro e medio gluteo destro e sinistro, come riportato nella figura 29, tutto questo al termine del protocollo di esercizio svolto dai soggetti.

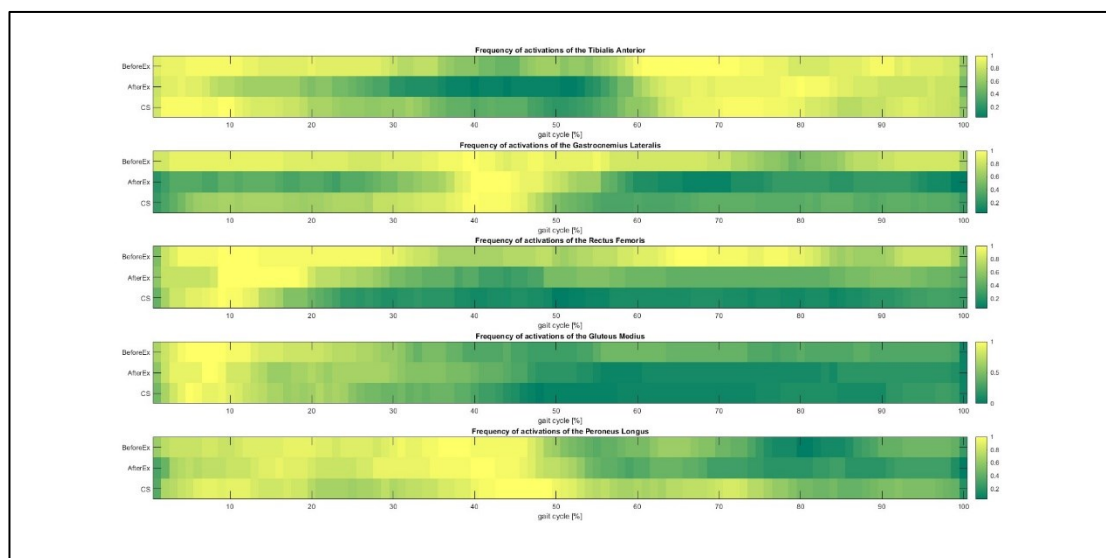


Figura 26: Heatmap totali destri prima-dopo esercizio e rispetto ai controlli sani

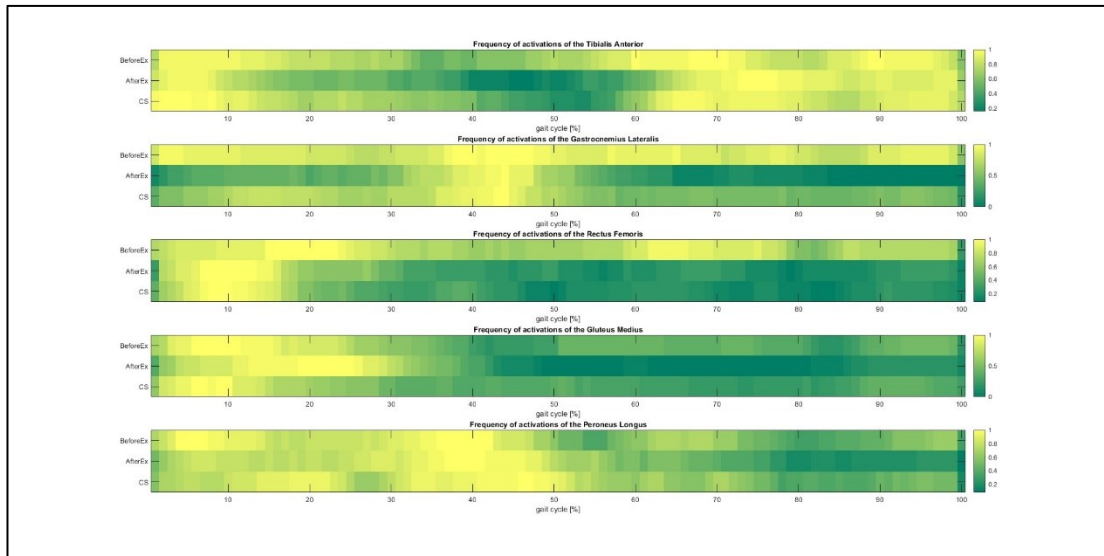


Figura 27: Heatmap totali sinistri prima-dopo esercizio e rispetto ai controlli sani

	RTA	LTA	RGAL	LGAL	RRF	LRF	RMG	LMG	RPL	LPL
T0	80	80	20	40	40	20	80	80	40	80
T1	60	60	40	40	20	60	80	40	60	40

Figura 28: differenza MNF in percentuale prima-dopo esercizio dei muscoli presi in considerazione

	RTA	LTA	RGAL	LGAL	RRF	LRF	RMG	LMG	RPL	LPL
T0	60	100	100	80	80	100	80	80	20	80
T1	100	40	100	60	60	60	40	20	80	80

Figura 29: differenza RMS in percentuale prima-dopo esercizio dei muscoli presi in considerazione

4.6 Discussione dei Risultati

I risultati del presente progetto di tesi supportano l'ipotesi che le alterazioni causate dalla malattia diabetica, compromettano le capacità dei pazienti di svolgere alcune attività quotidiane in modo efficace ed efficiente, come ad esempio la deambulazione, ma allo stesso tempo che protocolli di mobilità sulle principali articolazioni colpite da rigidità, quali caviglia, ginocchio ed anca, possano migliorare l'andatura in questi soggetti. Questo è stato osservato principalmente sulle alterazioni registrate nell'attivazione e disattivazione muscolare con l'elettromiografia di superficie: i pazienti hanno infatti disattivato, correttamente, i principali gruppi muscolari coinvolti

nella deambulazione, tesi confermata dalla conseguente riduzione dell'RMS e aumento dell'MNF della maggior parte dei muscoli presi in esame. Un'ulteriore considerazione da fare è l'avvicinamento, rispetto ai controlli, in termini di attivazione e disattivazione muscolare, di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale e peroneo lungo, sia destri che sinistri, nonostante questi non fossero direttamente coinvolti nel protocollo di mobilità svolto dai soggetti. Due soggetti su cinque hanno tuttavia mostrato uno scarso avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare del retto femorale e del gluteo medio, muscoli direttamente coinvolti nel protocollo di esercizio proposto. Questo risultato può essere correlato a diversi fattori, tra cui: la durata maggiore di malattia diabetica (essendo entrambi diabetici di tipo 1) che può aver portato a maggiori alterazioni biomeccaniche e rigidità a livello della caviglia, del ginocchio e dell'anca nel corso del tempo; una maggiore mancanza di stabilità che porta ad un aumento dell'attivazione di entrambi i muscoli per mantenere l'equilibrio (Spolaor et al, 2016) (figura 30);

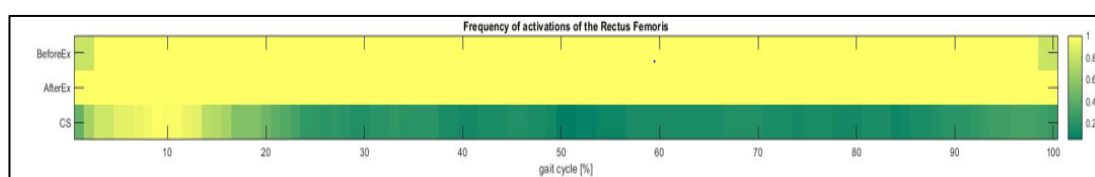


Figura 30: mancanza di miglioramento di un soggetto dopo il protocollo di esercizio

nel caso di uno dei due soggetti, l'utilizzo, nella quotidianità, del bastone come ausilio per la deambulazione. In genere il protocollo di mobilità d'anca ha comunque portato ad una riduzione dei ritardi e anticipazioni dei singoli muscoli durante l'andatura e una riduzione della fatica muscolare. Questi due aspetti hanno influenzato in positivo l'andatura nelle diverse fasi del ciclo del passo, portato ipoteticamente, anche se non valutato in termini strumentali, e da qui la necessità di uno sviluppo futuro che valuti questo aspetto, un aumento del ROM di caviglia e ginocchio, come sostenuto dalle attivazioni e disattivazioni muscolari del tibiale anteriore, gastrocnemio laterale e peroneo lungo più simili ai controlli, e maggiore stabilità come sostenuto dalla corretta disattivazione di retto femorale e medio gluteo che si avvicinava ai controlli. Il protocollo non ha mai limitato le abitudini quotidiane dei pazienti ed è stato gradito dai soggetti, motivandoli a mantenere il protocollo di esercizi anche al termine delle seconde acquisizioni. I "Risks of bias" di questo progetto sono dati dallo stato di salute di alcuni soggetti durante alcune settimane di protocollo, la non sempre completa

attitudine dei pazienti a svolgere gli esercizi tutti i giorni, lo scarso campione preso in considerazione e l'assenza di esami clinici quali valori della glicemia, dell'emoglobina glicata e di possibili complicanze legate al diabete, non volutamente fornite dai pazienti. I possibili studi futuri dovrebbero concentrarsi su un campione maggiore per osservare quanto esercizi di mobilità d'anca possano ridurre anticipi e ritardi dei singoli muscoli coinvolti nella deambulazione e di quanto possa ridursi la fatica muscolare. In secondo luogo bisognerebbe affiancare un allenamento contro-resistenza per migliorare la potenza e la forza muscolare. È stato dimostrato come tale allenamento riduca la difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e diminuisca il rischio di caduta (Handsaker et al, 2016). In terzo luogo sarebbe necessaria una continua comunicazione con il diabetologo curante per ottenere informazioni riguardanti le complicazioni legate al diabete. In conclusione questo progetto dimostra che 11 settimane di esercizi di mobilità d'anca, e l'utilizzo di questo protocollo, potrebbero essere una strategia sicura ed efficace per migliorare la capacità di cammino, ridurre i ritardi e le anticipazioni dei muscoli coinvolti nella deambulazione e ridurre la fatica nei soggetti con diabete mellito. Questi risultati devono essere tuttavia confermati da ulteriori studi.

APPENDICE: Report Singoli

1. Soggetto 1

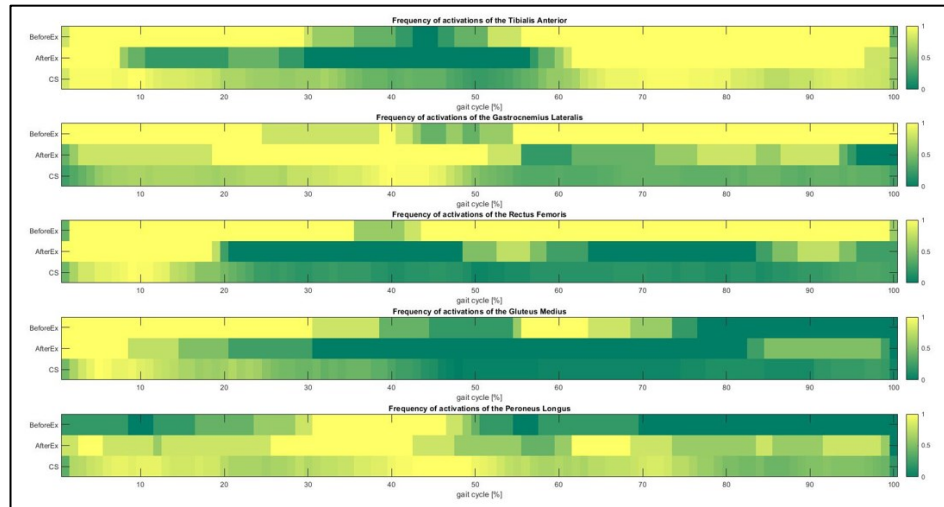


Figura 31: Heatmap destra: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale e retto femorale, e in termini di attivazione muscolare di gastrocnemio laterale e medio gluteo al termine del protocollo di esercizio.

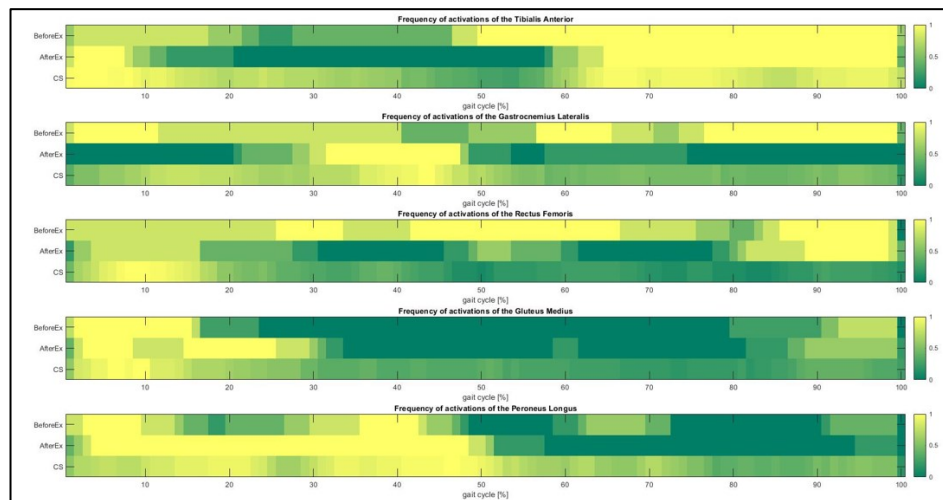


Figura 32: Heatmap sinistra: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale, retto femorale e peroneo lungo, e in termini di attivazione muscolare di tibiale anteriore, medio gluteo e peroneo lungo al termine del protocollo di esercizio.

2. Soggetto 2

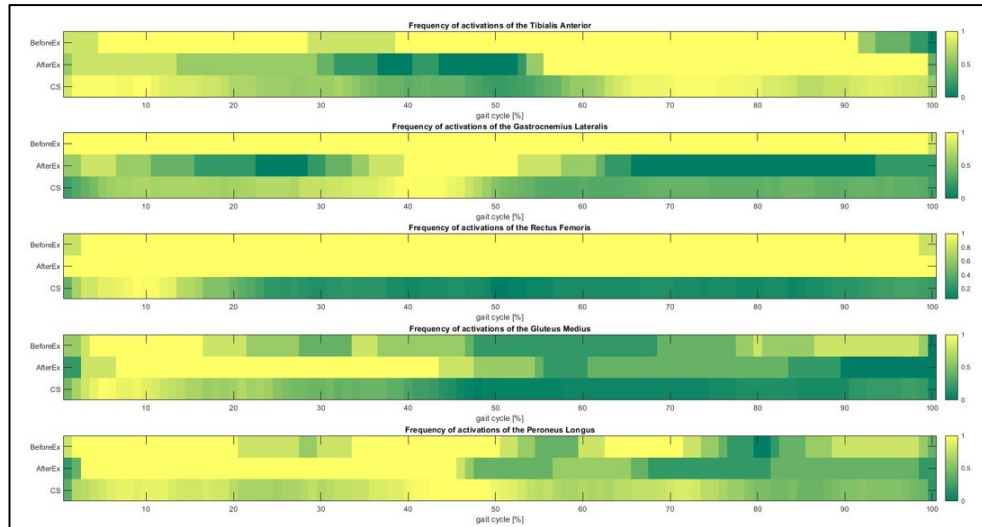


Figura 33: Heatmap destre: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale e medio gluteo, e in termini di attivazione muscolare di tibiale anteriore e medio gluteo al termine del protocollo di esercizio.

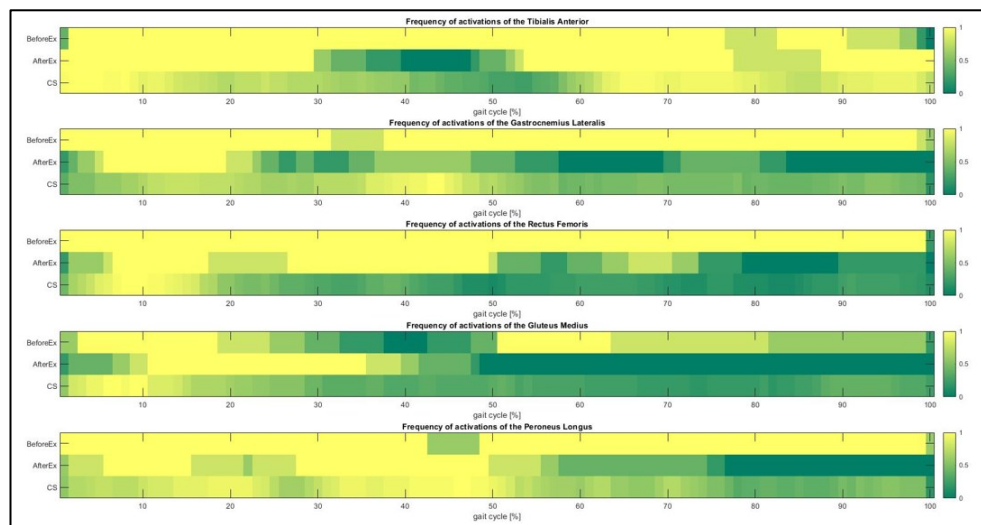


Figura 34: Heatmap sinistre: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale, retto femorale, medio gluteo e peroneo lungo, e in termini di attivazione muscolare di gluteo medio al termine del protocollo di esercizio.

3. Soggetto 3

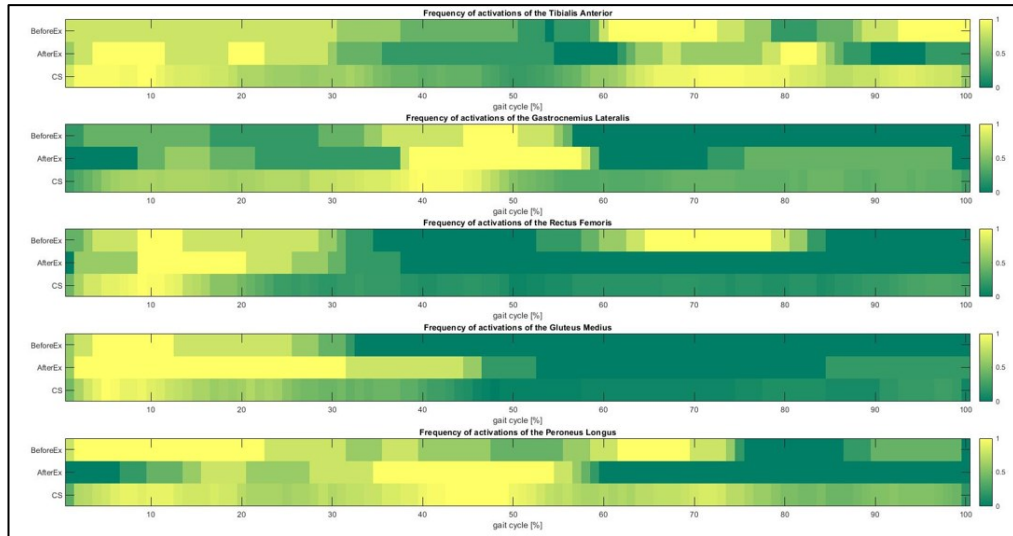


Figura 35: Heatmap destre: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di retto femorale e peroneo lungo, e in termini di attivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale, medio gluteo e peroneo lungo al termine del protocollo di esercizio.

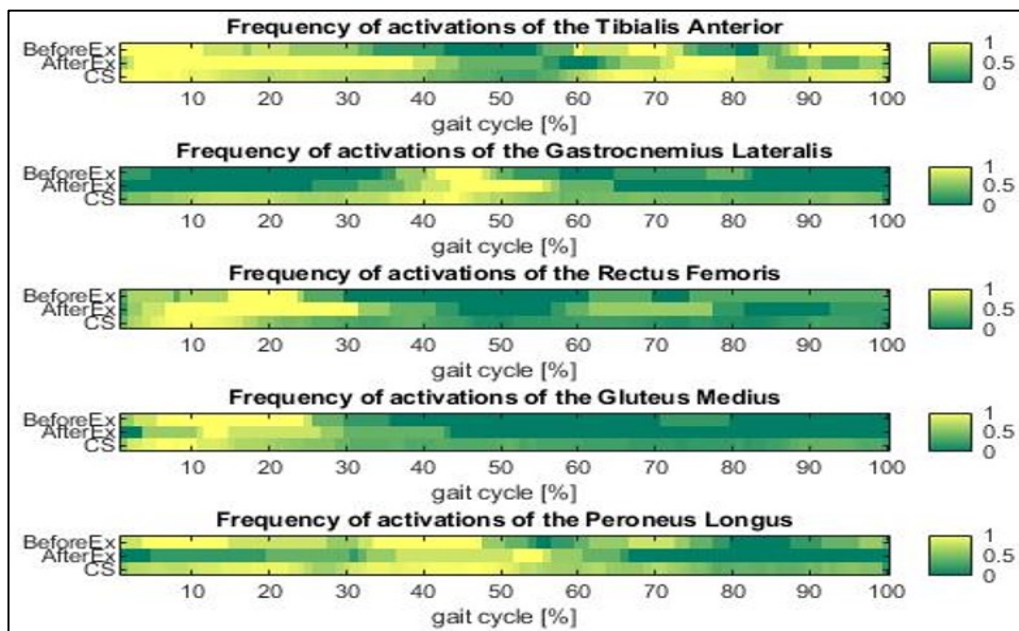


Figura 36: Heatmap sinistre: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di peroneo lungo, e in termini di attivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale e retto femorale al termine del protocollo di esercizio.

4. Soggetto 4

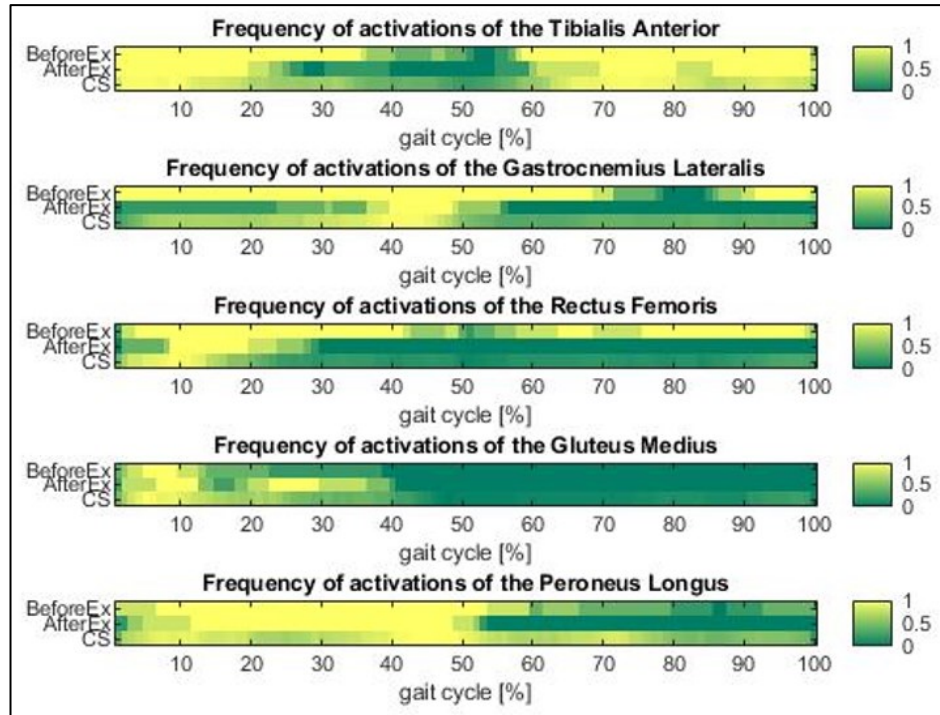


Figura 37: Heatmap destre: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale, retto femorale e peroneo lungo, e in termini di attivazione muscolare di gluteo medio al termine del protocollo di esercizio.

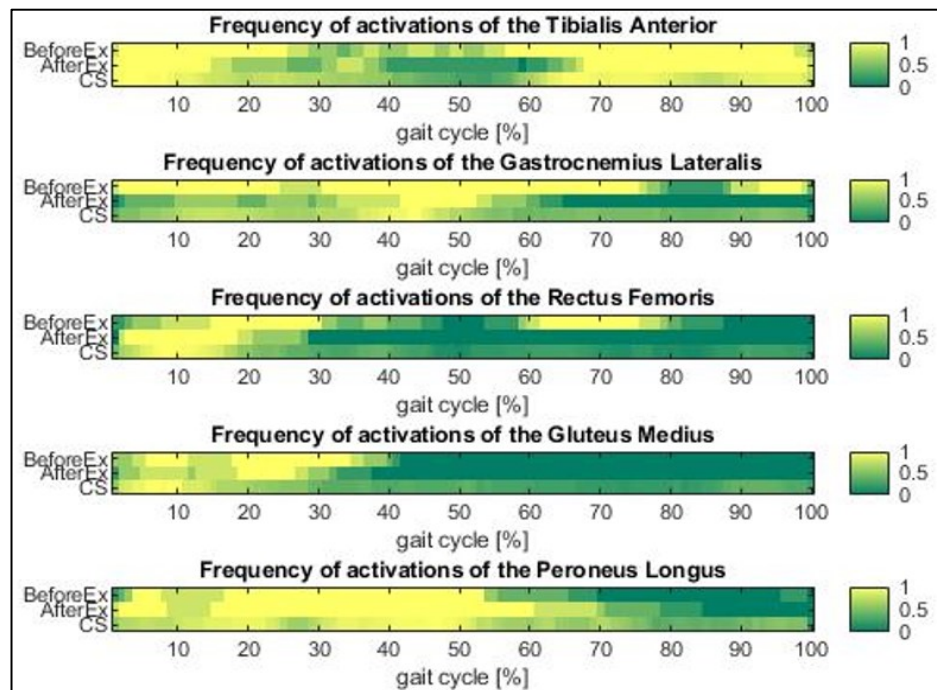


Figura 38: Heatmap sinistre: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale e retto femorale, e in termini di attivazione muscolare di retto femorale al termine del protocollo di esercizio.

5. Soggetto 5

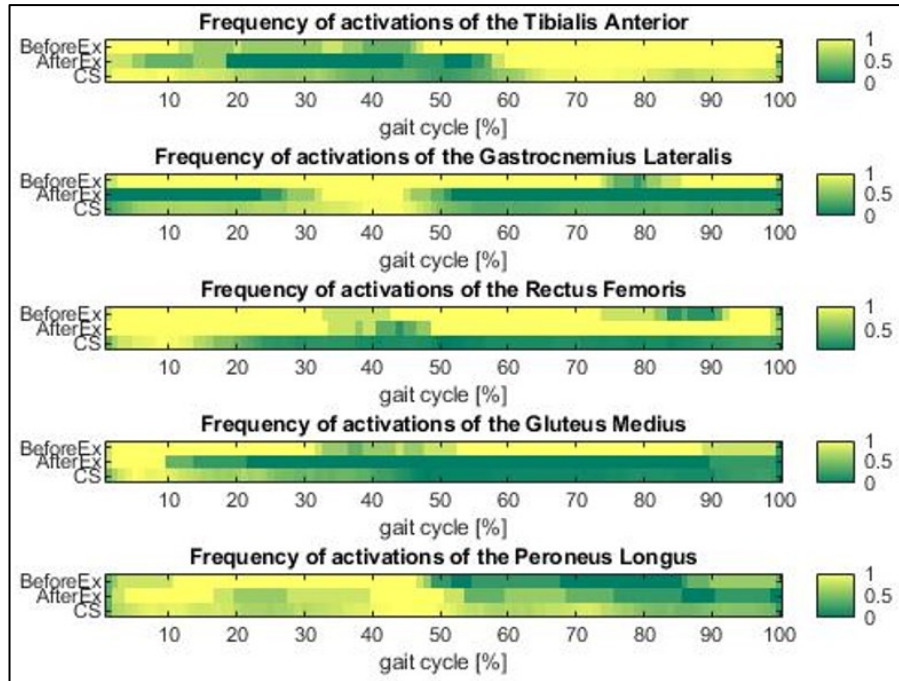


Figura 39: Heatmap destre: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale, retto femorale e medio gluteo al termine del protocollo di esercizio

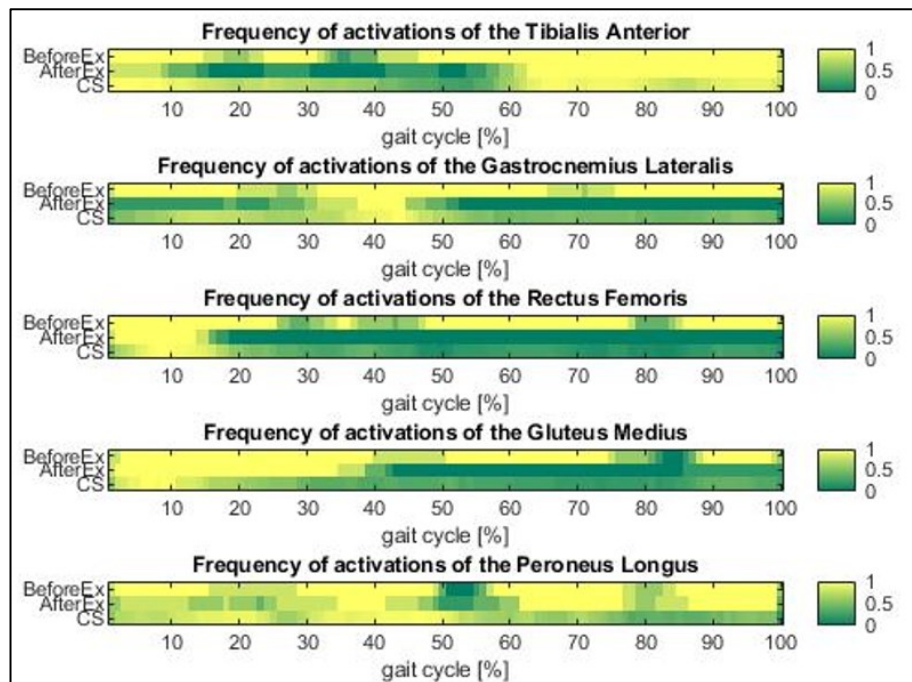


Figura 40: Heatmap sinistre: avvicinamento ai controlli in termini di disattivazione muscolare di tibiale anteriore, gastrocnemio laterale, retto femorale, gluteo medio e peroneo lungo al termine del protocollo di esercizio.

BIBLIOGRAFIA

- Abate, M., Schiavone, C., Salini, V., & Andia, I. (2013). Management of limited joint mobility in diabetic patients. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 197-207.
- Agostini, V., Balestra, G., & Knaflitz, M. (2013). Segmentation and classification of gait cycles. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 22(5), 946-952.
- Ahmed, A. M. (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi medical journal*, 23(4), 373-378.
- Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine*, 15(7), 539-553.
- American Diabetes Association. (2000). Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes care*, 23, S43.
- American Diabetes Association. (2004). Gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 27, S88.
- American Diabetes Association. (2013). Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 20(2).
- Ang, E., Lee, Z. X., Moore, S., & Nana, M. (2020). Flash glucose monitoring (FGM): a clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *Journal of Diabetes and its Complications*, 34(6), 107559.
- Aronoff, S. L., Berkowitz, K., Shreiner, B., & Want, L. (2004). Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes spectrum*, 17(3), 183-190.
- Bergmann, G., Graichen, F., & Rohlmann, A. (1993). Hip joint loading during walking and running, measured in two patients. *Journal of biomechanics*, 26(8), 969-990.
- Bonnet, C., Carello, C., & Turvey, M. T. (2009). Diabetes and postural stability: review and hypotheses. *Journal of motor behavior*, 41(2), 172-192.
- Brealey, D., & Singer, M. (2009). Hyperglycemia in critical illness: a review. *Journal of diabetes science and technology*, 3(6), 1250-1260.
- Buchanan, T. A., & Xiang, A. H. (2005). Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*, 115(3), 485-491.
- Campbell, M. D., Walker, M., Trenell, M. I., Luzio, S., Dunseath, G., Tuner, D., ... & West, D. J. (2014). Metabolic implications when employing heavy pre-and post-exercise rapid-acting insulin reductions to prevent hypoglycaemia in type 1 diabetes patients: a randomised clinical trial. *PLoS One*, 9(5), e97143.

- Capon, G., Vettoretti, M., Sparacino, G., & Facchinetti, A. (2019). Continuous glucose monitoring sensors for diabetes management: a review of technologies and applications. *Diabetes & metabolism journal*, 43(4), 383-397.
- Castellana, M., Parisi, C., Di Molfetta, S., Di Gioia, L., Natalicchio, A., Perrini, S., ... & Giorgino, F. (2020). Efficacy and safety of flash glucose monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), e001092.
- Chimen, M., Kennedy, A., Nirantharakumar, K., Pang, T. T., Andrews, R., & Narendran, P. (2012). What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*, 55, 542-551.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., ... & Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*, 33(12), e147-e167.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., ... & Tate, D. F. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 39(11), 2065.
- Cox, M. E., & Edelman, D. (2009). Tests for screening and diagnosis of type 2 diabetes. *Clinical diabetes*, 27(4), 132-138.
- Criswell, E. (2010). Cram's introduction to surface electromyography. *Jones & Bartlett Learning*.
- Cryer, P. E., Davis, S. N., & Shamon, H. (2003). Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes care*, 26(6), 1902-1912.
- De Luca, C. (2006). Electromyography. *Encyclopedia of medical devices and instrumentation*.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-22.
- Dhatariya, K. K., Glaser, N. S., Codner, E., & Umpierrez, G. E. (2020). Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 40.
- Di Pino, A., & DeFronzo, R. A. (2019). Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents. *Endocrine reviews*, 40(6), 1447-1467.
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449-2462.

- Dube, M. C., Lavoie, C., & Weisnagel, S. J. (2013). Glucose or intermittent high-intensity exercise in glargine/gulisine users with T1DM. *Medicine and science in sports and exercise*, 45(1), 3-7.
- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., ... & Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 1-18.
- Fernando, M., Crowther, R., Lazzarini, P., Sangla, K., Cunningham, M., Buttner, P., & Gollidge, J. (2013). Biomechanical characteristics of peripheral diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis of findings from the gait cycle, muscle activity and dynamic barefoot plantar pressure. *Clinical biomechanics*, 28(8), 831-845.
- Garcia, M. C., & Vieira, T. M. M. (2011). Surface electromyography: Why, when and how to use it. *Revista andaluza de medicina del deporte*, 4(1), 17-28.
- Gross, J. L., De Azevedo, M. J., Silveiro, S. P., Canani, L. H., Caramori, M. L., & Zelmanovitz, T. (2005). Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care*, 28(1), 164-176.
- Halimi, S. (2010). Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes & metabolism*, 36, S75-S83.
- Handsaker, J. C., Brown, S. J., Bowling, F. L., Maganaris, C. N., Boulton, A. J., & Reeves, N. D. (2016). Resistance exercise training increases lower limb speed of strength generation during stair ascent and descent in people with diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine*, 33(1), 97-104.
- Hargreaves, M., & Spriet, L. L. (2020). Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nature metabolism*, 2(9), 817-828.
- Hattersley, A. T., & Patel, K. A. (2017). Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*, 60(5), 769-777.
- Hirsch, I. B., Bode, B. W., Childs, B. P., Close, K. L., Fisher, W. A., Gavin III, J. R., ... & Verderese, C. A. (2008). Self-monitoring of blood glucose (SMBG) in insulin-and non-insulin-using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization, and research. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 10(6), 419-439.
- Huysman, F., & Mathieu, C. (2009). Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta Chirurgica Belgica*, 109(5), 587-594.
- Inzucchi, S. E. (2012). Diagnosis of diabetes. *New England Journal of Medicine*, 367(6), 542-550.

- Janež, A., Guja, C., Mitrakou, A., Lalic, N., Tankova, T., Czupryniak, L., ... & Smircic-Duvnjak, L. (2020). Insulin therapy in adults with type 1 diabetes mellitus: a narrative review. *Diabetes Therapy*, 11, 387-409.
- Joseph, J. I. (2021). Review of the long-term implantable senseonics continuous glucose monitoring system and other continuous glucose monitoring systems. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 15(1), 167-173.
- Jude, E. B., Eleftheriadou, I., & Tentolouris, N. (2010). Peripheral arterial disease in diabetes— a review. *Diabetic medicine*, 27(1), 4-14.
- Katakami, N. (2018). Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 25(1), 27-39.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., ... & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.
- Lebovitz, H. E. (1999). Type 2 diabetes: an overview. *Clinical chemistry*, 45(8), 1339-1345.
- Lehmann, H. C., Wunderlich, G., Fink, G. R., & Sommer, C. (2020). Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurological research and practice*, 2, 1-7.
- Lin, R., Brown, F., James, S., Jones, J., & Ekinci, E. (2021). Continuous glucose monitoring: a review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 38(5), e14528.
- Lukovits, T. G., Mazzone, T., & Gorelick, P. B. (1999). Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology*, 18(1), 1-14.
- Marco, G., Alberto, B., & Taian, V. (2017). Surface EMG and muscle fatigue: multi-channel approaches to the study of myoelectric manifestations of muscle fatigue. *Physiological measurement*, 38(5), R27.
- Marliss, E. B., & Vranic, M. (2002). Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes*, 51(suppl_1), S271-S283.
- Mayer, J. P., Zhang, F., & DiMarchi, R. D. (2007). Insulin structure and function. *Peptide Science: Original Research on Biomolecules*, 88(5), 687-713.
- Merletti, R., & Parker, P. J. (Eds.). (2004). *Electromyography: physiology, engineering, and non-invasive applications* (Vol. 11). John Wiley & Sons.
- Mills, K. R. (2005). The basics of electromyography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(suppl 2), ii32-ii35.
- Mohamed, Q., Gillies, M. C., & Wong, T. Y. (2007). Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Jama*, 298(8), 902-916.

- Notkins, A. L. (2002). Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes. *Journal of Biological Chemistry*, 277(46), 43545-43548.
- Pasquel, F. J., & Umpierrez, G. E. (2014). Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes care*, 37(11), 3124-3131.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*.
- Pociot, F., & Lernmark, Å. (2016). Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2331-2339.
- Prasad, R. B., & Groop, L. (2015). Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes*, 6(1), 87-123.
- Quianzon, C. C., & Cheikh, I. (2012). History of insulin. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 2(2), 18701.
- Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian Journal of Medical Research*, 140(5), 579-581.
- Resmini, E., Minuto, F., Colao, A., & Ferone, D. (2009). Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta diabetologica*, 46, 85-95.
- Rietz, M., Lehr, A., Mino, E., Lang, A., Szczerba, E., Schiemann, T., ... & Schlesinger, S. (2022). Physical activity and risk of major diabetes-related complications in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*, 45(12), 3101-3111.
- Roberts, M., Mongeon, D., & Prince, F. (2017). Biomechanical parameters for gait analysis: a systematic review of healthy human gait. *Phys. Ther. Rehabil*, 4(6), 10-7243.
- Sawacha, Z., Cristoferi, G., Guarneri, G., Corazza, S., Donà, G., Denti, P., ... & Cobelli, C. (2009). Characterizing multisegment foot kinematics during gait in diabetic foot patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 6, 1-11.
- Sawacha, Z., Guarneri, G., Cristoferi, G., Guiotto, A., Avogaro, A., & Cobelli, C. (2012). Integrated kinematics–kinetics–plantar pressure data analysis: A useful tool for characterizing diabetic foot biomechanics. *Gait & Posture*, 36(1), 20-26.
- Scheen, A. J. (2016). Investigational insulin secretagogues for type 2 diabetes. *Expert opinion on investigational drugs*, 25(4), 405-422.

Spallone, V., Ziegler, D., Freeman, R., Bernardi, L., Frontoni, S., Pop-Busui, R., ... & Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. (2011). Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 27(7), 639-653.

Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*, 217(7), 2273-2289.

Underwood, C. R., Garibay, P., Knudsen, L. B., Hastrup, S., Peters, G. H., Rudolph, R., & Reedtz-Runge, S. (2010). Crystal structure of glucagon-like peptide-1 in complex with the extracellular domain of the glucagon-like peptide-1 receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 285(1), 723-730.

Van de Laar, F. A. (2008). Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. *Vascular health and risk management*, 4(6), 1189-1195.

Whittle, M. W. (2014). *Gait analysis: an introduction*. Butterworth-Heinemann.

Yardley, J. E., Hay, J., Abou-Setta, A. M., Marks, S. D., & McGavock, J. (2014). A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 106(3), 393-400.

Yardley, J. E., Kenny, G. P., Perkins, B. A., Riddell, M. C., Bala, N., Malcolm, J., ... & Sigal, R. J. (2013). Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 36(3), 537-542.

SITOGRAFIA

https://www.istat.it/it/files/2017/07/REPORT_DIABETE.pdf