



Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA
PRESIDENTE: Ch.ma Prof.ssa Veronica Macchi

TESI DI LAUREA

**RUOLO ED EFFICACIA DELL'ESERCIZIO TERAPEUTICO NEL TRATTAMENTO
MULTIDISCIPLINARE DELLA NEUROPATIA DIABETICA: ANALISI DELLA
LETTERATURA**

**Role and efficacy of therapeutic exercise in the multidisciplinary treatment of diabetic neuropathy:
literature analysis**

RELATRICE: Prof.ssa Mariangela Varotto

LAUREANDO: Riccardo Zorzi

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

• RIASSUNTO	1
• ABSTRACT	2
• INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO	3
• MATERIALI E METODI	5
• CAPITOLI:	
1- DIABETE MELLITO DI TIPO 2	7
2- NEUROPATIA DIABETICA	11
3- RUOLO DELL'ESERCIZIO TERAPEUTICO	20
4- TERAPIE SUPPLEMENTARI	31
• DISCUSSIONE E CONCLUSIONE.....	35
• BIBLIOGRAFIA	41

RIASSUNTO

Introduzione e scopo. La neuropatia periferica diabetica è una complicanza microvascolare del diabete mellito. Più le persone con T2DM hanno uno scarso controllo del glucosio nel sangue e maggiore sarà la possibilità che sviluppino DPN. Le complicanze legate alla DPN aumentano il rischio di caduta e di comparsa di ulcerazione del piede, che condizionano in maniera importante la qualità di vita ma anche la sopravvivenza del paziente diabetico. Lo scopo del presente lavoro è di studiare se l'esercizio terapeutico, in un lavoro d'equipe, può prevenire queste complicanze.

Materiali e metodi. E' stata effettuata una ricerca bibliografica in letteratura utilizzando 3 diversi database (PubMed, Scopus e PEDro) con stringhe di ricerca personalizzate o parole chiave, utilizzando inoltre materiali aggiuntivi come linee guida e materiale didattico. Sono stati definiti specifici criteri di inclusione ed esclusione nel processo di selezione degli studi.

Risultati. Per prevenire il rischio di ulcerazione esistono potenzialmente diverse tipologie di esercizio, anche se in base a quanto trovato in letteratura non è possibile definire quale tipologia di esercizio sia superiore a un altro per la scarsità di studi presenti e sarebbe auspicabile che futuri studi analizzassero questo tema. La prevenzione dell'ulcera sembrerebbe quindi focalizzarsi sui fattori di rischio del diabete in generale, sulla cura dei piedi e probabilmente su una combinazione di diverse tipologie di esercizio. Per il rischio di caduta, invece, gli esercizi volti a migliorare l'equilibrio, la forza degli arti inferiori, la core stability e la rieducazione del passo sembrerebbero migliorare la stabilità posturale in questi pazienti nel breve termine e quindi ridurre il rischio di caduta, parallelamente lavorando sulla riduzione di fattori di rischio per il diabete. Anche in questo caso sono necessarie ulteriori ricerche per determinare la combinazione ottimale di esercizi e il loro dosaggio, così come la presenza di follow-up a lungo termine che vadano a verificare per quanto tempo si mantengono i risultati ottenuti. L'utilizzo di strumenti innovativi con cui integrare l'esercizio terapeutico possono potenzialmente dare un valore aggiunto in termini di efficacia nella popolazione diabetica con DPN, ma sono necessari ulteriori studi per confermarlo.

Conclusioni. Il fisioterapista si può avvalere di diverse tipologie di esercizio terapeutico e di un'ampia gamma di altri strumenti anche se la loro efficacia non è ancora stata ancora individuata in modo chiaro e completo dalla letteratura. L'esercizio terapeutico rappresenta uno strumento potente dal punto di vista riabilitativo, che va individualizzato in base al singolo paziente, in una presa in carico multidisciplinare a causa della complessità del trattamento dei pazienti con DPN.

ABSTRACT

Introduction and Aim. Diabetic peripheral neuropathy is a microvascular complication of diabetes mellitus. The more people with T2DM have poor blood glucose control, the greater the chance that they will develop DPN. Complications related to DPN increase the risk of falling and the occurrence of foot ulceration, which significantly affect the quality of life but also the survival of the diabetic patient. The purpose of the present work is to study whether therapeutic exercise, with a team working, can prevent these complications.

Materials and Methods. A literature search was performed using 3 different databases (PubMed, Scopus, and PEDro) with custom search strings or keywords, also using additional materials such as guidelines and didactic materials. Specific inclusion and exclusion criteria were defined in the study selection process.

Results. To prevent the risk of ulceration, there are potentially several types of exercise, although based on what was found in the literature, it is not possible to define which type of exercise is superior to another due to the paucity of studies present and it would be desirable for future studies to analyze this issue. Thus, ulcer prevention would seem to focus on diabetes risk factors in general, foot care, and probably a combination of different types of exercise. For fall risk, on the other hand, exercises aimed at improving balance, lower extremity strength, core stability, and gait re-education would seem to improve postural stability in these patients in the short term and thus reduce the risk of falling, in parallel working on reducing risk factors for diabetes. However, further research is needed to determine the optimal combination of exercises and their dosage, as well as the presence of long-term follow-up that go into how long the results obtained are maintained. The use of innovative tools with which to supplement therapeutic exercise can potentially add value in terms of efficacy in the diabetic population with DPN, but further studies are needed to confirm this.

Conclusions. The physical therapist can make use of different types of therapeutic exercise and a wide range of other tools although their effectiveness has not yet been clearly and completely identified in the literature. Therapeutic exercise represents a powerful tool from the rehabilitation point of view, which must be individualized to the individual patient in a multidisciplinary intake because of the complexity of treating patients with DPN.

INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO

Il diabete mellito è attualmente in tutto il mondo una delle malattie non trasmissibili più comuni, con circa 366 milioni di persone affette, di cui il 46% nella fascia di età compresa tra 0 e 59 anni ed è la quarta o quinta causa di morte nella maggior parte dei paesi sviluppati. Si stima che nel 2030 saranno 552 milioni i pazienti affetti [1-2].

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia in cui la secrezione di insulina risulta inadeguata perché i pazienti hanno sviluppato una resistenza all'insulina, in particolare l'insulino-resistenza epatica porta a un'incapacità di sopprimere la produzione epatica di glucosio e la resistenza periferica all'insulina ostacola l'assorbimento del glucosio periferico. Anni di iperglicemia scarsamente controllata determinano molteplici complicanze, principalmente vascolari, che agiscono sia a livello microvascolare, con conseguenti patologie come una retinopatia, nefropatia, neuropatia, che a livello macrovascolare, manifestandosi con un infarto del miocardio, attacco ischemico transitorio, ictus, arteriopatia periferica e disfunzione immunitaria [3]. Si stima che circa il 30–60% dei pazienti con il diabete sviluppa complicanze a lungo termine di neuropatia diabetica periferica e fino al 10-20% di questi esperisce dolore [4].

La forma più comune di neuropatia diabetica è la polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza. Distinguiamo i sintomi sensitivi, che possono essere "positivi" (formicolio, bruciore, dolore) o "negativi" (perdita sensibilità, intorpidimento) e i sintomi motori, che sono meno frequenti e si manifestano tardi nel decorso della malattia, soprattutto in pazienti per molto tempo scompensati [5]. Prima del 2010 solo uno studio [6] ha esaminato l'efficacia degli esercizi di equilibrio con un gruppo di pazienti con polineuropatia diabetica ad alto rischio di cadute. Le precedenti linee guida per la gestione del diabete raccomandavano di evitare esercizi in carico in questa popolazione se presente una neuropatia periferica severa perché si riteneva che quest'ultima aumentasse il rischio di ulcerazione del piede [7]. Dalle linee guida aggiornate dal 2010 si raccomanda agli individui con neuropatia periferica, in assenza un'ulcera acuta al piede, che è possibile fare esercizio con un carico moderato e una completa cura del piede giornaliera [8].

Solitamente i pazienti con una polineuropatia diabetica periferica presentano alterazioni sia della sensibilità che della forza muscolare. Di conseguenza le complicanze legate a questa patologia aumentano il rischio di caduta del paziente diabetico a causa della difficoltà nella deambulazione e a mantenere l'equilibrio, oltre a comportare una ridotta autonomia nelle ADL e delle limitazioni anche nel dominio ICF della partecipazione con ha un impatto negativo sulla qualità di vita.

Lo scopo del presente lavoro è quello di ricercare, a partire dalle evidenze scientifiche presenti in letteratura, se un programma di trattamento fisioterapico nei soggetti con polineuropatia distale-simmetrica diabetica può avere effetti positivi su tutti quei fattori di rischio che potrebbero portare a

una riduzione del rischio di caduta e di ulcerazione, e di conseguenza a un miglioramento della qualità di vita e dell'autonomia. In particolare si cercherà di delineare quale sia l'efficacia dell'esercizio terapeutico e più in generale quale sia il ruolo del fisioterapista nel lavoro d'equipe per la gestione di questi pazienti.

MATERIALI E METODI

Per la realizzazione del presente lavoro è stata effettuata una ricerca bibliografica in letteratura utilizzando 3 diversi database: PubMed, Scopus e PEDro.

Partendo dal quesito di ricerca “Quali sono il ruolo e l’efficacia dell’esercizio terapeutico nel trattamento multidisciplinare della neuropatia diabetica nei pazienti con diabete mellito di tipo 2?”, sono stati utilizzati diversi metodi di ricerca degli articoli a seconda del database, nello specifico per i primi 2 sono state costruite due stringhe di ricerca personalizzate, mentre su PEDro la ricerca è stata effettuata attraverso l’utilizzo di parole chiave.

-Su PubMed è stata utilizzata la seguente stringa di ricerca, che ha fornito 74 risultati: “(exercise [MeSH] OR rehabilitation [MeSH]) AND (effectiveness OR treatment outcome [Mesh]) AND (diabetic neuropathy [MeSH]) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])) AND (english[Filter])”

I filtri applicati sono stati i seguenti: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 5 years, English ;

-Su Scopus, invece, la seguente stringa di ricerca ha fornito 128 risultati:

(TITLE-ABS-KEY (diabetic AND neuropathy)) AND (TITLE-ABS-KEY (effectiveness) OR TITLE-ABS-KEY (treatment AND outcome)) AND (TITLE-ABS-KEY (rehabilitation) OR TITLE-ABS-KEY (exercise)) AND PUBYEAR > 2016;

-Su PEDro, con le parole chiave “diabetic neuropathy”, sono stati individuati 80 articoli, includendo revisioni sistematiche, RCT e linee guida pubblicate dal 2017. 71 articoli su 80 sono RCT con un punteggio della scala PEDro di almeno 4/10, per cui non è stato aggiunto il filtro sul punteggio minimo di questa scala per la qualità degli studi. I restanti 9 invece sono revisioni sistematiche.

In aggiunta sono stati consultati e utilizzati i seguenti materiali:

-Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell’Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) (2021) -Disponibile online all’indirizzo https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/07/LG_379_diabete_2.pdf;

- Convegno Congiunto AMD-SID Umbria, La Diabetologia nel 2019 tra antichi problemi e nuove sfide- V.Spallone (2019) -Disponibile online all’indirizzo <https://www.siditalia.it/pdf/umbria/convegno-perugia-11-2019/Spallone.pdf>;

- [ADA 2022 Standards of Medical Care in Diabetes – American Diabetes Association](#);

- Ciriello M., Calabrese M. (2019), L’intervento fisioterapico nel paziente con piede diabetico, Journal of advanced health care (issn 2612-1344) - volume 1 - issue II;

- <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/diabete-mellito-e-disturbi-del-metabolismo-dei-carboidrati/diabete-mellito>;

- <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/argomenti-speciali/esercizio/panoramica-sull-esercizio-fisico> ;

- <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/argomenti-speciali/esercizio/esercizio-nelle-persone-anziane>;

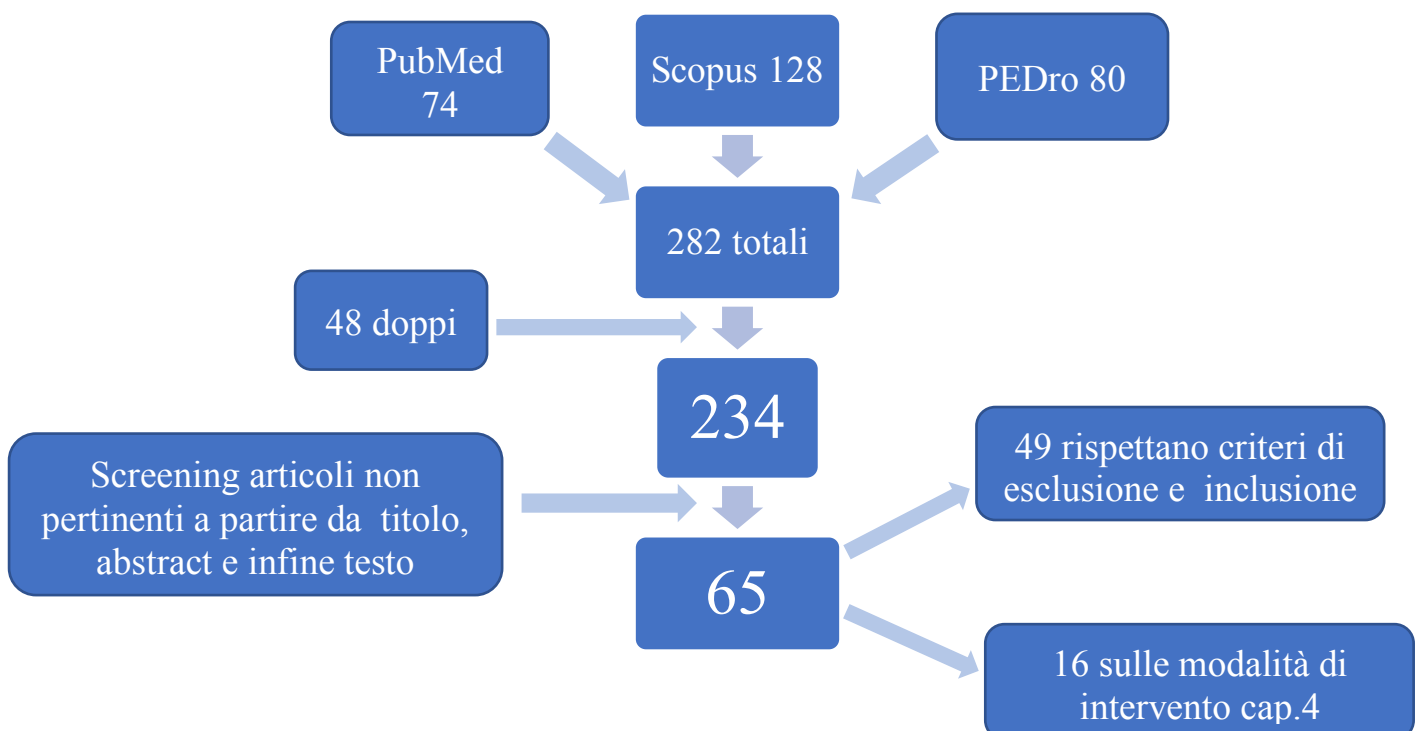
-materiale didattico del corso di Clinica Neurologica, prof.ssa Briani C.(neuropatie periferiche).

Nel processo di selezione degli studi sono stati identificati i seguenti criteri.

-Criteri di inclusione: soggetti adulti con diabete mellito di tipo 2 e polineuropatia sensitivo-motoria distale simmetrica come popolazione di studio, intervento attraverso l'esercizio terapeutico, obiettivo di migliorare l'autonomia, prevenire il rischio di cadute o lo sviluppo del piede diabetico;

-Criteri di esclusione: soggetti con diabete mellito di tipo 1, altre cause di polineuropatia diverse dal diabete, soggetti che presentassero infezioni o amputazioni al piede, interventi con modalità passive o trattamenti non relativi alle competenze del fisioterapista (il cap.4 è dedicato esclusivamente a fornire una panoramica su questa tipologia di intervento).

Tuttavia sono stati citati anche alcuni riferimenti di studi che comprendono anche alcuni soggetti con diabete mellito di tipo 1 e nel capitolo 4 sono state prese in considerazione anche le forme miste di polineuropatia con presenza di dolore neuropatico, in quanto queste due forme si possono sovrapporre. In seguito è riassunto in un flow chart il processo di selezione degli studi.



CAPITOLO 1-DIABETE MELLITO DI TIPO II

Il diabete mellito è attualmente in tutto il mondo una delle malattie non trasmissibili più comuni, con circa 366 milioni di persone affette (prevalenza 5,9%), di cui il 46% nella fascia di età compresa tra 0 e 59 anni ed è la quarta o quinta causa di morte nella maggior parte dei paesi sviluppati. Si stima che nel 2030 saranno 552 milioni i pazienti affetti, con una prevalenza del 7,3% [1-2].

Il diabete di tipo 1 rappresenta solo una piccola percentuale del totale della popolazione di pazienti con diabete mentre il diabete di tipo 2 (T2DM) rappresenta circa l'85-90% di tutti i diabetici nei paesi sviluppati e rappresenta una percentuale ancora più elevata nei paesi in via di sviluppo. Inoltre il diabete di tipo 2 è in aumento tra i giovani di tutto il mondo [2-9] e costituisce una delle malattie croniche con la crescita più rapida a livello globale [10-11].

La prevalenza del diabete mellito (DM), diagnosticato e non, si è dimostrata aumentare comunemente con l'età fino a circa 85 anni, dopo i quali si osserva di solito una fase di plateau o di lieve diminuzione [12].

Recenti stime dall'International Diabetes Federation (IDF) indicano che gli adulti con più di 65 anni costituiscono circa il 25% (94.2 milioni) dei casi totali di DM. Ci si aspetta che questa proporzione cresca considerevolmente negli anni successivi tra la popolazione mondiale che sta invecchiando, in modo tale che dal 2040 gli adulti più anziani andranno a costituire quasi un terzo (200.5 milioni) delle persone che vivono con il diabete mellito [13].

Il T2DM è una malattia, precedentemente chiamata diabete mellito a esordio in età adulta o non insulino-dipendente, in cui la secrezione di insulina risulta inadeguata perché i pazienti hanno sviluppato una resistenza all'insulina, in particolare l'insulino-resistenza epatica porta a un'incapacità di sopprimere la produzione epatica di glucosio e la resistenza periferica all'insulina ostacola l'assorbimento del glucosio periferico. Questa combinazione dà luogo a iperglicemia a digiuno e postprandiale. Un'inadeguata regolazione del glucosio configura uno stadio intermedio, a volte transitorio, tra il normale metabolismo del glucosio e il diabete mellito che diviene più frequente con l'avanzare dell'età. Questa condizione è un fattore di rischio importante per il diabete e può essere presente per molti anni prima dell'esordio del diabete [3].

In particolare, "Prediabete" è il termine usato per gli individui i cui livelli di glucosio non rientrano nei criteri per il diabete ma che hanno già un alterato metabolismo dei carboidrati [14-15].

Le persone con il prediabete sono definite tali dalla presenza di Impaired Fasting Glucose (IFG) e/o Impaired Glucose Tolerance (IGT) e/o emoglobina glicata (A1C) con valori tra 5.7–6.4% (39–47 mmol/ mol). Il prediabete non dovrebbe essere visto come un'entità clinica di per sé, ma più come un fattore di rischio per la progressione al diabete e a malattie cardiovascolari (CVD). Il prediabete è

associato con l'obesità, in particolare addominale o viscerale, dislipidemia con alti livelli di trigliceridi, ipertensione e/o basso colesterolo HDL (High Density Lipoprotein), e la sua presenza dovrebbe suggerire uno screening completo per i fattori di rischio cardiovascolari [16].

Tornando al diabete di tipo 2, anni di iperglicemia scarsamente controllata determinano molteplici complicanze, principalmente vascolari, che colpiscono i piccoli vasi, quindi a livello microvascolare, e possono causare patologie come una retinopatia, nefropatia, neuropatia, e/o i grandi vasi, a livello macrovascolare, che possono manifestarsi con un infarto del miocardio, attacco ischemico transitorio, ictus, arteriopatia periferica, disfunzione immunitaria.

Come è stato detto, l'iperglicemia si sviluppa quando la secrezione insulinica non riesce più a compensare la resistenza all'insulina. Malgrado la resistenza all'insulina sia caratteristica dei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 e dei soggetti a rischio per questa patologia, esistono anche dati che sostengono la presenza di disfunzioni delle cellule beta e di un'alterata secrezione insulinica, tra cui una ridotta prima fase di secrezione insulinica in risposta all'infusione endovenosa di glucosio, la perdita della normale pulsatilità della secrezione insulinica, l'incremento della secrezione di proinsulina, che evidenzia una ridotta processazione dell'insulina stessa e un accumulo di polipeptide amiloide insulare (una proteina secreta normalmente con l'insulina). L'iperglicemia in sé può inoltre compromettere la secrezione insulinica, poiché elevati livelli di glucosio desensibilizzano le cellule beta e provocano una loro disfunzione (tossicità da glucosio). Queste modificazioni, in genere, impiegano diversi anni per svilupparsi in presenza di insulino-resistenza [3].

Nel T2DM diversi fattori genetici e ambientali possono portare ad una progressiva perdita della massa di cellule beta e/o la della loro funzione. Una volta che l'iperglicemia si presenta, le persone con tutte le forme di diabete sono a rischio di sviluppare le stesse complicanze croniche, anche se con le percentuali di progressione possono variare. L'identificazione di terapie individualizzate per il diabete nel futuro sarà possibile grazie a una miglior conoscenza dei diversi meccanismi di morte o disfunzione delle cellule beta [17].

Il T2DM è spesso associato con una forte predisposizione genetica o una storia familiare nei parenti di primo grado, molto di più che nel diabete di tipo 1. In ogni caso, la genetica del diabete di tipo 2 è scarsamente compresa e sotto un'intensa ricerca in questi anni [18].

Tra i fattori di rischio più importanti l'obesità e l'aumento di peso sono determinanti per la resistenza all'insulina. Essi riflettono in parte una predisposizione genetica, ma sono anche determinati dalla dieta, dall'esercizio fisico e dalle abitudini di vita. L'incapacità di sopprimere la lipolisi nel tessuto adiposo aumenta i livelli plasmatici di acidi grassi liberi, i quali possono compromettere il trasporto del glucosio stimolato dall'insulina e l'attività dell'enzima glicogeno sintetasi muscolare. Il tessuto

adiposo sembra anche funzionare come un organo endocrino, liberando diversi fattori (adipocitochine) che influenzano il metabolismo glucidico favorevolmente (adiponectina) o sfavorevolmente (TNF-alfa, interleuchina-6, leptina, resistina). Anche il ritardo di crescita intrauterino e basso peso alla nascita sono stati associati all'insulino-resistenza in età adulta e possono riflettere influenze ambientali prenatali avverse sul metabolismo del glucosio [3].

I sintomi più frequenti del diabete mellito sono quelli legati all'iperglicemia, che all'esordio è spesso asintomatica; pertanto, la diagnosi può essere ritardata per molti anni. L'iperglicemia più significativa causa glicosuria e quindi una diuresi osmotica, che porta a pollachiuria, poliuria e polidipsia; può progredire fino all' ipotensione ortostatica e alla disidratazione. Una disidratazione grave causa debolezza, spossatezza e alterazioni dello stato mentale. I sintomi possono essere intermittenti in relazione alle oscillazioni della glicemia. La polifagia può accompagnare i sintomi dell'iperglicemia. L'iperglicemia può inoltre causare dimagrimento, nausea e vomito, offuscamento della vista e può predisporre alle infezioni batteriche fungine.

Il trattamento del diabete mellito di tipo II coinvolge sia i cambiamenti dello stile di vita che l'uso di farmaci, tra cui gli antiperglicemici orali, gli agonisti del recettore del peptide 1 simile al glucagone (GLP-1) (glucagon-like peptide-1) iniettabili, l'insulina, o una loro combinazione. Inoltre per prevenire complicazioni, spesso vengono utilizzati bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina II) e statine. Alcuni pazienti possono essere in grado di evitare o interrompere il trattamento farmacologico se sono in grado di mantenere i livelli plasmatici di glucosio con la dieta e l'esercizio da soli.

Il trattamento ha lo scopo di controllare l'iperglicemia per ridurre i sintomi e prevenire le complicanze della malattia, riducendo al minimo gli episodi di ipoglicemia. In particolare, per quanto riguarda l'esercizio fisico, è stato dimostrato che sia l'esercizio aerobico che l'esercizio di resistenza migliorano il controllo glicemico nel diabete di tipo 2 e diversi studi hanno dimostrato che una combinazione di esercizi di resistenza ed aerobici è superiore a un'unica tipologia di esercizio. Gli adulti con diabete e senza limitazioni fisiche dovrebbero esercitarsi per un minimo di 150 minuti/settimana. L'esercizio fisico ha un effetto variabile sulla glicemia, a seconda del momento dell'esercizio in relazione ai pasti, e la durata, l'intensità e il tipo di esercizio. L'insulino-resistenza può migliorare con la perdita di peso, esercizio e/o trattamento farmacologico dell'iperglicemia ma raramente è ripristinata ai valori normali, nonostante recenti interventi con dieta ed esercizio intensivi e perdita di peso attraverso la chirurgia abbiano portato alla remissione del diabete [3-19-20].

Il diabete mellito è da sospettare in presenza di sintomatologia tipica e confermato dalla misurazione della glicemia. La misurazione migliore viene eseguita dopo un digiuno di 8-12 h

oppure 2 h dopo l'ingestione di una soluzione glucosata concentrata (test di tolleranza orale al glucosio). Il test di tolleranza orale al glucosio è più sensibile nel diagnosticare il diabete mellito e l'alterata tolleranza al glucosio, ma è peggio tollerato dal paziente e meno riproducibile della glicemia basale a digiuno. Viene pertanto raramente usato di routine. Di solito il diabete mellito o un'alterata regolazione della glicemia a digiuno sono spesso diagnosticati attraverso misurazioni random della glicemia o dell'emoglobina glicata (HbA1C). Un valore random di glicemia > 200 mg/dL (> 11,1 mmol/L) può essere diagnostico, ma può essere falsato da un pasto recente e deve essere confermato da più misurazioni. La misurazione dell'HbA1C riflette la glicemia nel corso dei precedenti 3 mesi. Le misure dell'HbA1C sono ora incluse nei criteri diagnostici per il diabete:

-HbA1C \geq 6,5% = diabete

-HbA1C 5,7-6,4% = prediabete o a rischio di diabete [3-21].

La gravità e complessità di questa malattia sono legate alla sua caratteristica progressione e alla conseguente insorgenza delle complicanze d'organo, legate all'alterazione metabolica ed in particolare alla microangiopatia diabetica, che comportano un aumentato rischio di comorbidità a livello medico, un precoce sviluppo di un declino funzionale e concomitante rischio di fragilità e cadute. Infatti il T2DM scarsamente controllato ha un effetto negativo sulla qualità di vita legata alla salute e costituisce un enorme onere finanziario per il sistema a causa degli aumentati accessi ospedalieri. Tra le complicanze del diabete un ruolo sempre più rilevante assume la complicanza del "piede diabetico", che comporta per i diabetici il maggior numero di ricoveri ospedalieri. È stato stimato che il 12% -25% delle persone con diabete si presenterà a un istituto di cura per qualche tipo di disturbo del piede [3-22-23-24-25-26].

Nello specifico la qualità di vita del paziente con ulcera del piede risulta gravemente compromessa per i lunghi tempi di guarigione e per la necessità di una continua sorveglianza. La chiusura dell'ulcera infatti non rappresenta la risoluzione della malattia, ma solo la remissione del quadro clinico che può recidivare in oltre il 40% dei pazienti. Questi pazienti inoltre presentano spesso comorbidità multiple: nel 50% dei pazienti con arteriopatia periferica è presente anche cardiopatia ischemica, nel 30% vasculopatia dei tronchi sovraortici, nel 20% entrambe le patologie [3-27].

CAPITOLO 2-NEUROPATIA DIABETICA

Dopo questa parte introdotto il diabete di tipo II è possibile affrontare una delle sue complicanze più importanti, attorno alla quale si andrà a sviluppare il presente lavoro: la neuropatia diabetica. La neuropatia diabetica periferica è una complicanza microvascolare del diabete mellito [28] e si stima che circa il 30–60% dei pazienti con il diabete sviluppano complicanze a lungo termine di neuropatia diabetica periferica e fino al 10-20% di questi esperisce dolore [4-29]. Le neuropatie diabetiche sono le più comuni complicanze croniche del diabete. Sono un gruppo eterogeneo di condizioni che colpiscono diverse parti del sistema nervoso e presentano diverse manifestazioni cliniche. La neuropatia diabetica è una diagnosi di esclusione, infatti le neuropatie non diabetiche si possono presentare anche nei pazienti diabetici e possono essere trattate in modo specifico [30].

Le cause principali della neuropatia periferica sono il danno nervoso e l'apoptosi cellulare causati dalla tossicità al glucosio [8-31]. Così, più le persone con T2DM hanno uno scarso controllo del glucosio nel sangue e maggiore sarà la possibilità che sviluppino DPN [32], inoltre la prevalenza della neuropatia periferica aumenta all'aumentare della durata del diabete [33].

Le neuropatie diabetiche vengono classificate in:

-Neuropatie focali e multifocali

- mononeuropatie (craniali e focali degli arti)
- radicolopatie toraco-addominali
- amiotrofia o radiculoplessopatia lombosacrale

-Polineuropatie simmetriche

- sensitivomotoria cronica (dolorosa e non)
- dolorosa acuta
- autonoma

-Neuropatie non diabetiche associate al diabete

- neuropatie da intrappolamento
- CIDP (poliradiculopatia infiammatoria demielinizzante cronica) [34]

Verranno brevemente spiegate le varie tipologie di neuropatia diabetica per poter comprendere la complessità di questa patologia, anche perché spesso nel paziente diabetico diverse forme si possono sovrapporre.

-2.1 La forma più comune di neuropatia diabetica è la polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente, che colpisce un terzo dei pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 e fino a un quarto delle persone con IGT. La Polineuropatia diabetica (DPN) rappresenta la condizione sottostante alle ulcerazioni in più dell'85% dei casi così come in più del 85% dei casi è la prima componente nella catena causale che porta all'amputazione del piede [2-35]. I sintomi, lunghezza-dipendenti, dai piedi progrediscono in maniera centripeta. Distinguiamo i sintomi sensitivi, che possono essere "positivi" (formicolio, bruciore, dolore) o "negativi" (perdita sensibilità, intorpidimento) e i sintomi motori, che sono meno frequenti e si manifestano tardi nel decorso della malattia, soprattutto in pazienti per molto tempo scompensati [5]. In particolare, I segni positivi dell'interessamento neuropatico motorio, meno frequenti, sono le fascicolazioni e le fibrillazioni. I segni negativi della neuropatia motoria sono la debolezza muscolare (il più frequente), l'iporeflessia e l'areflessia. La neuropatia motoria crea uno squilibrio tra muscoli estensori e flessori e un conseguente sbilanciamento tra le varie articolazioni. Il risultato finale sarà la griffe delle dita (dita ad artiglio), le dita a martello, l'accentuarsi del cavismo del piede o la prominenza delle teste metatarsali. Queste menomazioni alimentano un circolo vizioso che altera progressivamente la distribuzione della pressione plantare e peggiora le condizioni dei piedi. Le alterazioni nella struttura del piede, inclusa la perdita di flessibilità e mobilità, pregiudicano la capacità del piede di assorbire e ridistribuire le forze relative all'impatto con il terreno mentre si cammina. La perdita di flessibilità e mobilità e le deformità tra l'altro sono favorite da una aumentata glicosilazione del collagene nella pelle e nel tessuto periarticolare (tendine, legamenti e capsula articolare) [36].

Infatti lo sviluppo delle deformità del piede è un fattore importante nel modificare le pressioni a livello della volta plantare, e, tra l'altro, le deformazioni dei piedi possono comparire già prima dell'esordio dei sintomi caratteristici del diabete [2]. Studi sperimentali suggeriscono una patogenesi multifattoriale per la polineuropatia sensorimotoria distale simmetrica. La teoria prevalente della patogenesi sostiene che lo stress ossidativo e l'infiammazione, nel contesto della disfunzione metabolica, danneggia le cellule nervose. La polineuropatia simmetrica sensitivo-motoria lunghezza-dipendente nei pazienti diabetici è attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica e a cofattori di rischio cardiovascolare [37-38-39]. Nei pazienti con il diabete di tipo 2 con una malattia più avanzata e diversi fattori di rischio e comorbidità, il solo controllo del glucosio intensivo è modestamente efficace nel prevenire la polineuropatia distale simmetrica e dovrebbero essere impostati obiettivi centrati sul paziente.

Interventi sullo stile di vita sono raccomandati per la prevenzione della polineuropatia distale simmetrica nei pazienti con il prediabete/ una sindrome metabolica e il diabete di tipo 2. I pazienti con il diabete di tipo 2 dovrebbero essere controllati annualmente per la DPN attraverso l'anamnesi e semplice test clinici [30]. I sintomi variano in base alla classe di fibre sensoriali coinvolte. I più comuni sintomi iniziali dipendono dal coinvolgimento delle piccole fibre e includono dolore e disestesia (spiacevole sensazione di bruciore e formicolio). Il coinvolgimento delle fibre grandi può causare intorpidimento e perdita della sensibilità pressoria cutanea. I seguenti test clinici possono essere usati per:

- Valutazione della sensibilità dolorifica (punta di spillo) e termica per la funzione delle piccole fibre;
- Valutazione della sensibilità vibratoria, propriocezione, test del monofilamento 10 g e riflessi di caviglia per la funzione delle grandi fibre [5-40].

Test elettrofisiologici o il consulto di un neurologo sono necessari raramente, eccetto i casi in cui le caratteristiche cliniche sono atipiche o la diagnosi non chiara. In tutti i pazienti con il diabete e DPN, le cause di neuropatia oltre al diabete dovrebbero essere considerate, includendo tossine, farmaci neurotossici, deficit di vitamina B12, ipotiroidismo, malattie renali, neoplasie maligne, infezioni, CIDP, neuropatie ereditarie, e vasculiti [41]. Infatti fino al 50% dei pazienti diabetici possono avere una o più cause addizionali di una neuropatia periferica in generale [5-40]. I test di laboratorio dovrebbero essere usati per escludere altre cause di neuropatia, incluso il deficit di vitamina B12, che può esserci con l'uso della metformina.

-2.2 La polineuropatia diabetica dolorosa è una forma di polineuropatia simmetrica sensitivomotora cronica in cui è presente dolore neuropatico come diretta conseguenza delle anomalie del sistema somatosensitivo periferico nelle persone diabetiche. La definizione di dolore neuropatico è: "dolore che nasce come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somatosensitivo" [42]. Il dolore neuropatico può essere severo e impattare sulla qualità di vita, limitare la mobilità e contribuire alla depressione e disfunzioni sociali [43]. Non esistono evidenze convincenti in supporto del controllo glicemico o della gestione della vita quotidiana come terapie per il dolore neuropatico nel diabete e nel prediabete, ma solamente sugli interventi farmacologici [44]. La figura n.1 spiega i possibili fattori che potrebbero contribuire allo sviluppo di questa forma di neuropatia.

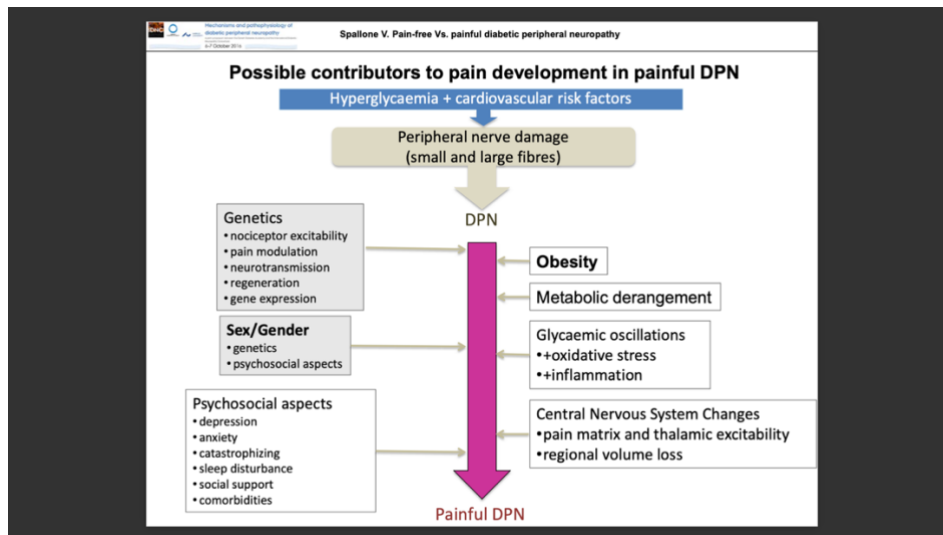


Fig. n.1[45].

-2.3 La neuropatia autonoma (DAN) è presente in circa il 20% dei pazienti diabetici. Tra i vari segni clinici si possono presentare: tachicardia a riposo e frequenza cardiaca fissa con intolleranza allo sforzo, ipotensione ortostatica, disturbi della sudorazione, gastro-intestinali e genito-urinari. La neuropatia autonoma cardiovascolare (CAN) è la forma clinicamente più rilevante, in cui è presente uno sbilanciamento tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico che è alla base della morbidità e mortalità dovuta alla CAN. Essa può avere un più alto valore predittivo per eventi cardiovascolari e cerebro-vascolari rispetto ai tradizionali fattori di rischio [5]. La CAN è associata con la mortalità indipendentemente con gli altri fattori di rischio cardiovascolari [46-47]. Nelle sue fasi iniziali può essere completamente asintomatica e scoperta solo da una diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca con una respirazione profonda. La malattia in fase avanzata può essere associata con tachicardia a riposo (>100 bpm) e ipotensione ortostatica (una caduta nella pressione sanguigna sistolica o diastolica rispettivamente maggiore di 20 mmHg o 10 mmHg, al momento di alzarsi senza un appropriato aumento del battito cardiaco). Il trattamento della CAN è generalmente mirato ad alleviare i sintomi del paziente [30]. Andando a prendere in considerazione questa forma di neuropatia, i disturbi della sudorazione possono comportare per esempio anidrosi a livello periferico, dovuta al cattivo funzionamento delle fibre nervose che regolano l'attività delle ghiandole secretorie della cute. La secchezza può facilitare e provocare fissurazioni della cute che sono una facile porta di ingresso per i germi, anche a causa del diverso pH della pelle che si viene a creare per l'anidrosi. Tra l'altro la neuropatia autonoma comporta una perdita del tono simpatico con relativa alterazione del flusso circolatorio al livello del microcircolo [2]. I disturbi gastrointestinali possono coinvolgere qualsiasi porzione del tratto gastrointestinale, con manifestazioni che includono dismotilità esofagea, gastroparesi (deve essere sempre considerata in pazienti con scarso compenso metabolico), costipazione, diarrea e incontinenza fecale. Tra i disturbi genito-urinari sono comprese anche le disfunzioni sessuali e vescicali. Negli

uomini la neuropatia diabetica autonoma può causare disfunzione erettile e/o eiaculazione ritardata [30]. Le disfunzioni sessuali femminili si manifestano più frequentemente nei pazienti diabetici e si presentano con un ridotto desiderio sessuale, maggior dolore durante i rapporti sessuali, minore eccitazione sessuale e insufficiente lubrificazione [48]. I sintomi legati al tratto urinario inferiore si manifestano come incontinenza urinaria e disfunzioni vescicali (es. nicturia, minzione frequente). Anche se l'evidenza dei benefici di un controllo glicemico vicino alla norma non è così forte per il diabete di tipo 2, alcuni studi hanno dimostrato un modesto rallentamento della progressione dei sintomi senza un'inversione della perdita neuronale [49-50].

-2.4 Le mononeuropatie diabetiche possono andare a interessare anche i nervi cranici (III, IV, VI, VII) così come quelli periferici come nella sindrome del tunnel carpale, infatti tra i vari fattori di rischio di quest'ultima rientra anche il diabete mellito, oltre a ipotiroidismo, artrite, obesità, menopausa, gravidanza, fumo di sigaretta [5].

-2.5- Un'altra forma meno frequente è la Radicoloplessopatia LS diabetica (DLSRPN), che è una vasculite microscopica immuno-mediata. Rappresenta l'1% delle neuropatie diabetiche nei pazienti con DM tipo II ed età medio-avanzata con la glicemia in buon controllo. Clinicamente questi pazienti si presentano con: dolore, ipostenia prossimale maggiore che distale, talora bilaterale, atrofia, calo ponderale, sintomi autonomici(50%) . Per permettere l'intervento fisioterapico in questa patologia è importante ridurre il dolore attraverso la terapia farmacologica. Esiste anche una forma di radicoloplessopatia diabetica che va a interessare il plesso cervicale.

-2.6 Un'ulteriore forma di neuropatia diabetica è la forma indotta dal trattamento farmacologico: complicanza acuta e iatrogena del diabete (TIND) («insulin neuritis», Caravati 1933). E' una neuropatia dolorosa delle piccole fibre e autonoma che si può manifestare dopo un rapido aumento nel controllo del glucosio [5].

I pazienti con DPN si presentano con un'alterata sensibilità periferica [51] e propriocettiva [52]. Di conseguenza le complicanze legate alla DPN aumentano il rischio di caduta del paziente diabetico [53]. Infatti è stato dimostrato che nella popolazione con T2DM e neuropatia periferica c'è un' aumentata instabilità posturale nel mantenere la posizione eretta in statica rispetto al gruppo controllo senza DPN. Questa instabilità posturale è significativamente associata con i deficit sensoriali [54-55] ed evidenzia un alterato controllo posturale [56]. Inoltre le persone con DPN hanno un'ulteriore diminuzione del tempo di reazione con un tempo di risposta più lento alle variazioni di postura [57] e una ridotta forza muscolare come risultato di un' aumentata atrofia. In accordo con questi studi l'analisi del cammino ha evidenziato che le persone con DPN presentano una ridotta velocità di

cammino e potrebbero fare maggior affidamento al canale visivo per compensare la mancanza di input somatosensoriali al fine di mantenere l'equilibrio [58-59]. Una revisione sistematica ha evidenziato che tra i fattori di rischio che contribuiscono alle cadute, le alterazioni, rilevate clinicamente, del cammino e dell'equilibrio sono gli elementi predittivi più consistenti per future cadute. I ricoveri ospedalieri legati alle cadute costituiscono un elevato costo finanziario per il sistema sanitario a causa dell'alto livello di cura richiesto. Le cadute sono inoltre fortemente associate con una diminuzione della qualità di vita, e un aumento di ricoveri ospedalieri, cadute future e mortalità [60]. Prima del 2010 solo uno studio [6] ha esaminato l'efficacia degli esercizi di equilibrio con un gruppo di pazienti con DPN ad alto rischio di cadute. Le precedenti linee guida per la gestione del diabete raccomandavano di evitare esercizi in carico nelle persone con T2DM e una neuropatia periferica severa perché si riteneva che quest'ultima aumentasse il rischio di ulcerazione del piede [7]. Dalle linee guida aggiornate dal 2010 si raccomanda agli individui con neuropatia periferica, ma senza un'ulcera acuta al piede, che è possibile fare esercizio con un carico moderato e una completa cura del piede giornaliera [8]. Questo poiché una diminuita sensibilità dolorifica e una soglia maggiore del dolore alle estremità potrebbe portare per esempio ad un aumentato rischio di lesione della pelle o infezione con alcune forme di esercizio. Dunque, dovrebbe essere eseguita una valutazione completa per assicurarsi che la neuropatia non alteri la sensibilità cinestesica o propriocettiva durante l'attività fisica, in particolare per chi ha una neuropatia severa. Alcuni studi hanno mostrato che il cammino di moderata intensità potrebbe non portare ad un aumentato rischio di ulcerazione o di recidiva al piede in coloro che, nonostante abbiano una neuropatia periferica, indossano calzature appropriate [61]. Una complicanza che possiamo trovare nel paziente diabetico con una neuropatia ed è fondamentale prendere in considerazione nel trattamento è l'ipotensione ortostatica. L'obiettivo terapeutico è di minimizzare i sintomi posturali piuttosto che ristabilire la normotensione. La maggior parte dei pazienti ha bisogno sia di misure non farmacologiche (es. assicurare un adeguato apporto di sale, evitare farmaci che aggravano l'ipotensione o indossare indumenti compressivi su arti inferiori e addome) che farmacologiche. L'attività fisica e l'esercizio dovrebbero essere incoraggiati per evitare il decondizionamento, che è noto per esacerbare l'intolleranza all'ortostatismo, e l'introito di liquidi e sale è importante. Ci sono studi clinici che hanno valutato l'impatto di un approccio che include le suddette misure non farmacologiche. Inoltre, la pressione sanguigna da supino in questi pazienti tende ad essere più alta, richiedendo spesso il trattamento della pressione sanguigna nelle ore di riposo con farmaci a breve durata, che stimolano anche l'attività dei barocettori, o beta bloccanti a breve durata [62-63].

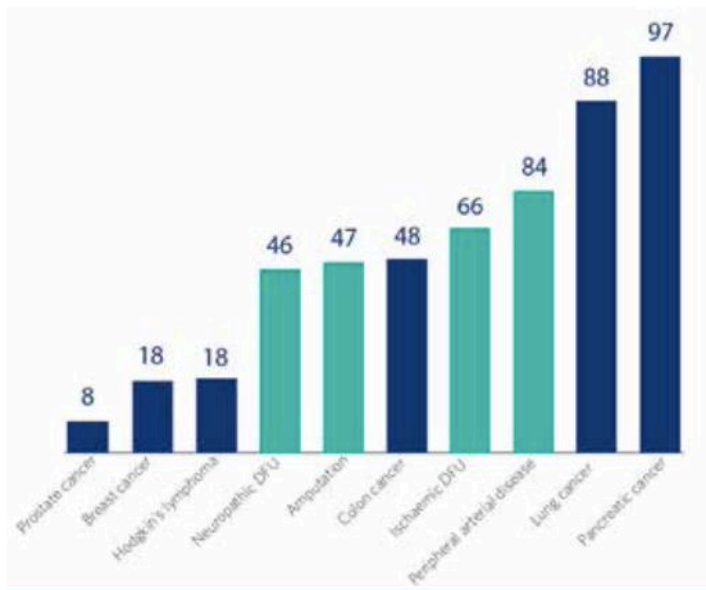


Fig. n. 2 [2].

Poi, per quanto riguarda il rischio di ulcerazione, la comparsa di un'ulcera in un paziente diabetico ne condiziona in maniera importante la qualità di vita ma anche la sopravvivenza. Ha un decorso tipicamente subdolo ed asintomatico nelle sue fasi iniziali e l'insorgenza di sintomi conclamati è associata alla compromissione di funzionalità totale o parziale dell'area interessata. Il piede diabetico, secondo l'OMS, è una condizione di infezione, ulcerazione e/o distruzione di tessuti profondi associata ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori. L'ulcera del piede interessa più del 15% dei diabetici, e, soprattutto quando complicata da infezione, può mettere a rischio l'arto, se non la vita stessa del paziente. Infatti spesso si traduce in esiti gravemente avversi, come infezioni gravi, che comportano la necessità di ricovero in ospedale e possono condurre ad amputazioni agli arti inferiori, associate a una mortalità a 5 anni di circa il 50%. Come si vede dalla figura 2, in realtà, a correlarsi ad un alto rischio di mortalità a 5 anni, non è solo l'amputazione (47%), ma la stessa presenza di ulcera diabetica (46%) [64]. Il piede diabetico ha una patogenesi multifattoriale, legata alla presenza di neuropatia periferica ed autonoma, vasculopatia degli arti inferiori, e infezioni ricorrenti (maggior causa di amputazioni). Nella figura 3 è illustrata la sequenza di eventi che può portare allo sviluppo di ulcera nel paziente diabetico.

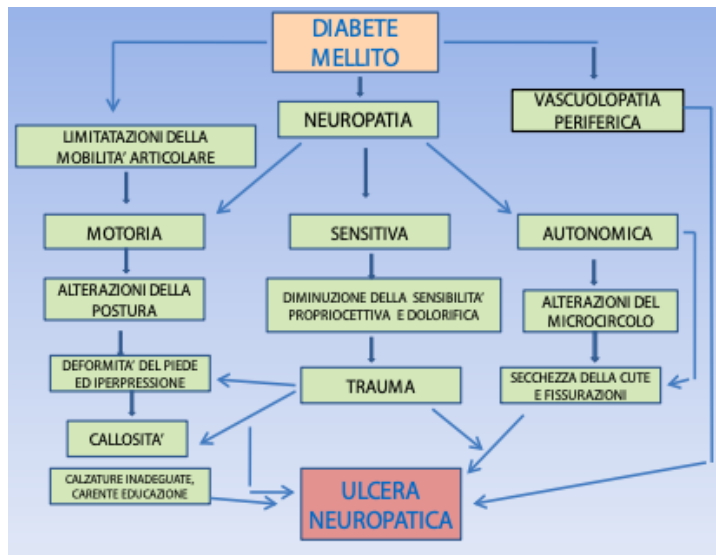


Fig. n.3 [2].

Il piede nel tentativo di difendersi, determinerà in queste aree di iperpressione un ispessimento dello stato corneo (ipercheratosi) dove, se l'iperpressione in quel determinato punto perdura, si potrà andare incontro alla formazione di un ematoma da schiacciamento che inevitabilmente, col perdurare del sovraccarico pressorio, produrrà una lesione ulcerativa. La comparsa di un'ulcera, che compare spesso anche dopo traumi fisici, ma anche termici, di lieve entità, in un paziente diabetico ne condiziona in maniera importante la qualità di vita ma anche la sopravvivenza. Appare evidente l'importanza di prevenire questa complicanza attraverso la cura dei piedi, che dovrebbe includere l'ispezione della pelle, la valutazione di deformità del piede, la valutazione neurologica e vascolare, la pulsazione nelle gambe e nei piedi. Viene fornita a tutti i pazienti con il diabete un'educazione generale di cura autonoma del piede. L'uso di calzature terapeutiche specifiche è raccomandato per i pazienti ad alto rischio con il diabete, compresi quelli con una neuropatia severa, deformità al piede, ulcere, formazione di calli, povera circolazione periferica o storia di amputazione. Una precoce identificazione e trattamento dei pazienti diabetici con i piedi a rischio di ulcerazione e amputazione può ritardare o prevenire outcome avversi. In aggiunta c'è un'evidenza di buona qualità che supporta l'uso di appropriate calzature terapeutiche con un dimostrato scarico della pressione per prevenire la ricorrenza o peggioramento di un'ulcera plantare. Comunque c'è un'evidenza molto esigua per il loro uso al fine di prevenire la prima ulcera al piede o guarire ulcere ischemiche, infette, non sulla pianta del piede o prossimali [65]. Esistono diverse possibilità di trattamento per la neuropatia diabetica sintomatica [2]. Il trattamento specifico per il sottostante danno nervoso, diverso dal migliorare il controllo glicemico, è attualmente non disponibile. Il controllo glicemico può effettivamente prevenire la DPN e la CAN nel diabete di tipo 1 [66-67] e può ridurre modestamente la loro progressione nel diabete di tipo 2 [49], ma non inverte la perdita neuronale. Le strategie terapeutiche, farmacologiche e non farmacologiche, per il trattamento della DPN dolorosa e i sintomi della

neuropatia autonoma possono potenzialmente ridurre il dolore [30] e incrementare la qualità di vita. Le scelte di trattamento dovrebbero prendere in considerazione le condizioni coesistenti, come insonnia, depressione e ansia [5].

CAPITOLO 3- RUOLO DELL'ESERCIZIO TERAPEUTICO

3.1 Introduzione all'esercizio terapeutico

L'esercizio fisico stimola le modificazioni e l'adattamento dei tessuti, per esempio l'aumento della massa muscolare, della forza o della resistenza cardiovascolare, mentre il riposo e il recupero consentono a tali modificazioni e all'adattamento di verificarsi [68]. L'attività fisica regolare riduce la probabilità di ammalarsi, riduce l'incidenza delle principali cause di morte, e migliora la salute generale e la qualità di vita dei pazienti per la maggior parte delle condizioni mediche. Le raccomandazioni per l'esercizio fisico si devono basare su 2 principi primari:

- 1- Gli obiettivi devono essere specifici per il paziente, tenendo conto della motivazione, dei bisogni, delle capacità fisiche e della psicologia, per aumentare la probabilità di partecipazione del paziente e il risultato desiderato.
- 2- L'esercizio deve essere prescritto nella giusta quantità per ottenere l'effetto desiderato. Lo stimolo dell'esercizio deve essere sufficiente per far adattare l'organismo a una condizione funzionale superiore, mantenere il livello di funzionalità o rallentare la perdita, ma non così grande da causare lesioni o non aderenza.

La prescrizione di un esercizio deve specificare l'intensità, il volume, la frequenza e la progressione del carico. L'obiettivo è quello di individuare l'appropriata quantità di esercizio che fornisca un beneficio ottimale nel contesto degli obiettivi del paziente, dello stato di salute e dell'attuale livello di esercizio. Raccomandazioni generiche tradizionali uguali per tutti possono non essere ottimali perché non valutano le necessità specifiche dell'individuo o le sue capacità. Inoltre, per sostenere la motivazione delle persone all'esercizio a lungo termine, le prescrizioni dell'esercizio devono tener conto delle loro esigenze, di quanto è realistico l'obiettivo e delle preferenze. I programmi di allenamento in generale devono comprendere:

- Stretching e flessibilità;
- Capacità aerobica;
- Forza;
- Equilibrio [69].

Almeno il 75% delle persone di età > 65 anni non si esercita ai livelli raccomandati, nonostante i riconosciuti benefici dell'esercizio per la salute. A causa del declino nella capacità fisica dovuto all'invecchiamento e dei disturbi legati all'età, gli anziani possono beneficiare dell'esercizio più che le persone giovani. Il modesto allenamento di base della forza aiuta i pazienti anziani a espletare le attività della vita quotidiana. Prima di iniziare un programma di allenamento, le persone anziane devono essere sottoposte a una valutazione clinica al fine di rilevare disturbi cardiaci e le limitazioni fisiche. Per i soggetti sedentari che hanno intenzione di iniziare con un esercizio fisico intenso, deve essere preso in considerazione uno stress test se hanno una delle seguenti condizioni [68]:

- Coronaropatia conosciuta
- Sintomi di coronaropatia
- ≥ 2 fattori di rischio cardiaci
- Malattia polmonare, nota o sospetta
- Diabete, noto o sospetto [70]

3.2 Raccomandazioni dalle linee guida

Nel diabete l'educazione e il supporto all'autogestione dovrebbero essere centrati sul paziente, in un setting individuale o di gruppo, e dovrebbero essere condivisi con l'intera equipe che prende in carico il paziente diabetico, il quale dovrebbe svolgere regolarmente esercizio aerobico e di resistenza [8]. L'attività aerobica all'inizio dovrebbe durare almeno 10 minuti, con l'obiettivo di 30m al giorno, o più, per la maggior parte dei giorni della settimana per gli adulti con il diabete di tipo 2. L'esercizio quotidiano, o almeno non concedendo più di 2 giorni consecutivi senza le sessioni di esercizio, è raccomandato per diminuire l'insulino-resistenza, a prescindere dal tipo di diabete [71-72].

Nel tempo, le attività dovrebbero aumentare in intensità, frequenza e/o durata fino ad almeno 150 minuti a settimana di esercizio con intensità moderata. Molti adulti, inclusa la maggior parte di quelli con il diabete di tipo 2, potrebbero non essere in grado di svolgere un esercizio così intenso e dovrebbero impegnarsi almeno in un'attività moderata per la durata consigliata [73].

Anche se un allenamento di resistenza più intenso senza pesi e con dei macchinari con un peso possono migliorare il controllo glicemico e la forza [74], l'allenamento di resistenza a prescindere dall'intensità è raccomandato per migliorare la forza, l'equilibrio e l'abilità di svolgere attività della vita quotidiana nel corso della vita. I pazienti dovrebbero essere aiutati a definire obiettivi graduali volti a raggiungere i target di esercizio raccomandati. Mentre gli individui intensificano il loro programma di esercizi, il monitoraggio medico dovrebbe essere indicato per assicurare sicurezza e valutare gli effetti sulla gestione del glucosio. Recenti evidenze supportano che tutti gli individui,

compresi quelli con il diabete, dovrebbero essere incoraggiati a ridurre la somma del tempo impiegato rimanendo sedentari dividendo in più parti le attività che durano più di 30 m, brevemente alzandosi, camminando o svolgendo altre attività fisiche leggere. È stato dimostrato che sia l'esercizio aerobico che l'esercizio di resistenza migliorano il controllo glicemico nel diabete di tipo 2 e diversi studi hanno dimostrato che una combinazione di esercizi di resistenza ed aerobici è superiore a un'unica tipologia tra questi esercizi. Gli adulti con diabete e senza limitazioni fisiche dovrebbero esercitarsi per un minimo di 150 minuti/settimana, suddivisi su almeno 3 giorni [75-76].

Inoltre, durante l'attività fisica bisogna tener conto di possibili effetti avversi, in particolare i pazienti che riportano sintomi da ipoglicemia durante l'attività fisica devono essere istruiti affinché misurino la loro glicemia e ingeriscano carboidrati o riducano la dose di insulina così da ottenere una glicemia leggermente sopra i valori normali, subito prima di iniziare l'esercizio fisico [3]. Le linee guida globali IDF per la gestione degli anziani con DM di tipo 2 includono indicazioni specifiche sulla prevenzione delle cadute in questo gruppo di popolazione [24], in particolare si raccomanda a tutte le persone anziane con DM di effettuare una valutazione del rischio di caduta in occasione della visita iniziale al proprio medico curante, al controllo annuale e in seguito a un evento recente di caduta.

3.2 Analisi della letteratura

Come affermato nei capitoli precedenti, l'esercizio influenza positivamente i fattori di rischio associati alla polineuropatia diabetica, promuovendo la funzione microvascolare, riducendo lo stress ossidativo e provocando un aumento dei fattori neurotrofici [37,38,39]. Inoltre migliora la perfusione e la viscosità del plasma facilitando rilascio di ossigeno, il metabolismo e la forza dei muscoli scheletrici nei pazienti diabetici con arteriopatia periferica. Per esempio, in un RCT di 4 anni, quattro sessioni settimanali di tapis roulant eseguite a bassa intensità hanno comportato un minor rischio di sviluppare neuropatia motoria o sensoriale modificando così la storia naturale della neuropatia periferica nel diabetico. Un altro studio ha riportato una migliore funzione dell'attività dei nervi periferici con una riduzione del dolore e dei sintomi neuropatici in pazienti con DPN dopo 10 settimane di attività terapeutica consistente in esercizi aerobici e di resistenza. Inoltre l'esercizio terapeutico [2]. A partire da quanto trovato in letteratura attraverso il metodo di ricerca precedentemente descritto, verranno analizzati gli articoli e le revisioni sistematiche più rilevanti al fine di ottenere un quadro più specifico sull'efficacia dell'esercizio terapeutico nel paziente con polineuropatia diabetica sensorimotoria distale simmetrica, in particolare sulla sua efficacia nel prevenire il rischio di cadute e il rischio di ulcerazione del piede. Si cercherà inoltre di individuare quale tipologia di esercizio sia più adatta a raggiungere questi obiettivi.

3.2.1 Efficacia sul rischio di ulcerazione

Le ulcere del piede diabetico (DFU) sono una delle complicanze più comuni del diabete mellito. L'incidenza annuale delle ulcere del piede nei pazienti diabetici è superiore al 2% e l'incidenza nell'arco della vita è stimata intorno al 15%-25%. La patogenesi delle DFU è multifattoriale e coinvolge una serie di fattori di rischio a seconda dei sistemi di classificazione del rischio, tra cui la neuropatia periferica. Tradurre nella pratica clinica i risultati presenti in letteratura presenta ancora delle incertezze, in quanto attualmente non esistono prove specifiche per la prevenzione della DFU. È stato dimostrato che un rigoroso controllo glicemico è l'unico intervento efficace per arrestare o ridurre tutte le complicanze legate al diabete. I programmi di esercizio dovrebbero massimizzare il reclutamento delle fibre muscolari scheletriche dell'intero corpo per migliorare il controllo glicemico. Sebbene la neuropatia diabetica sia un fattore di rischio chiave per le DFU, sono pochi gli studi che hanno indagato l'effetto dell'esercizio fisico su questo fattore o sulle sue complicanze nei pazienti con T2DM. Una revisione sistematica ha dimostrato che un maggiore controllo glicemico riduce l'incidenza della neuropatia clinica nel T2DM [77]. Ciò significa che gli effetti relativi dei diversi tipi di esercizio fisico sull'HbA1c possono applicarsi alla neuropatia diabetica. D'altra parte, sebbene vi sia consenso sul fatto che anche la PAD sia un importante fattore di rischio di DFU, gli aspetti chiave della PAD che riguardano lo sviluppo di DFU e la guarigione delle ferite rimangono poco chiari [78]. Anche fattori come la mobilità articolare limitata e le anomalie muscolari sono considerate un rischio importante per l'ulcerazione del piede nei pazienti diabetici con un diretto impatto sulla qualità della postura e del cammino. Di conseguenza anche l'intervento sulla mobilità articolare di tutti i distretti interessati nella statica e nella deambulazione sembrano direttamente prevenire le condizioni di ulcerazione del piede. Gli esercizi per migliorare il movimento articolare comprendono gli esercizi di stretching, gli esercizi secondo il protocollo Buerger-Allen, gli esercizi propriocettivi e di equilibrio e sono volti a migliorare la percezione e la capacità di proteggere le estremità, ma anche a ridurre il rischio di caduta e migliorare l'equilibrio e la coordinazione motoria.

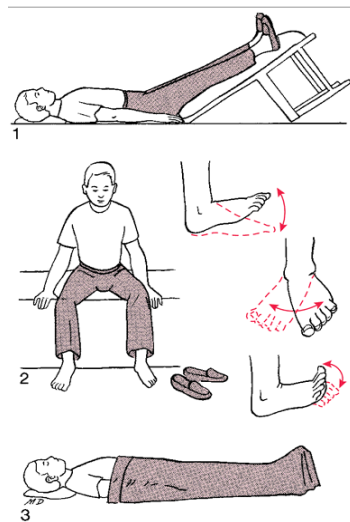


Fig. n.4 [2].

Gli esercizi di Buerger-Allen vengono consigliati a tutti i pazienti diabetici a rischio di sviluppare piede diabetico, con lo scopo di migliorare il flusso di sangue alle estremità (Fig.4). Durante l'esecuzione di questo esercizio il paziente deve stare in posizione supina per alcuni minuti, sollevando i piedi su un piano più alto, di circa 45 gradi, fino a quando il colore della pelle si sbianca, in genere 2-3 minuti. Poi, il paziente si siede con i piedi fuori dal letto e tiene i piedi in basso fino a quando appare il rossore, muovendoli in flessione, estensione, pronazione e supinazione, circa 5-10 minuti. La cute dovrebbe assumere un colorito roseo dopo aver eseguito questi movimenti; se diventano blu o dolorosi, il paziente dovrebbe sollevare nuovamente i piedi su un piano più alto e riposare, se necessario. Alla fine dell'esercizio, il paziente dovrebbe giacere in posizione supina per 5 -10 minuti, mantenendo i piedi caldi avvolgendoli con una coperta. Una possibile tipologia di intervento riabilitativo nel trattamento di questa patologia può essere attraverso l'Esercizio Terapeutico Conoscitivo- Confronto fra Azioni, che mira ad agire su gli elementi patologici fino ad ora descritti , e può favorire il miglioramento del sistema funzionale della deambulazione, il miglioramento della distribuzione del carico, la riduzione dell'affaticamento degli arti, il recupero delle proprietà emergenti, il miglioramento della sensibilità vibratoria e tattile e la riduzione del dolore neuropatico. In particolare una corretta informatività, una corretta frammentazione e una corretta distribuzione del carico può evitare o ritardare l'insorgenza di aree di ipercarico, sotto le quali molto spesso si ha la formazione di un ematoma, che può esitare nell'ulcera [2].

3.2.2 Efficacia sul rischio di caduta

Oltre a prevenire le cadute, gli esercizi stimolano diverse componenti della salute fisica come la forza, la capacità cardiorespiratoria e l'equilibrio [79-80]. Le cadute sono una dei maggiori problemi per gli anziani affetti da diabete mellito e potrebbero non essere attribuite esclusivamente alla DPN [81]. In

uno studio basato su questa popolazione, l'incidenza delle cadute è stata del 39%. Le cadute si verificavano più frequentemente nelle donne, nei pazienti con scarso controllo diabetico o che necessitavano di assistenza per la mobilità e in quelli con una storia di ictus [82]. I pazienti con DPN possono inoltre presentare una disfunzione della muscolatura intrinseca del piede che può portare a delle alterazioni del cammino, un equilibrio compromesso durante le attività della vita quotidiana e un aumentato rischio di cadute [83]. I risultati di una recente metanalisi [84] hanno indicato che gli interventi di esercizio fisico sono più efficaci rispetto al gruppo di controllo (solo educazione o nessun intervento) per migliorare l'equilibrio statico, la forza degli arti inferiori e le misure di deambulazione. Comprendere l'efficacia su questi parametri è importante perché questi essi sono fondamentali per mantenere la stabilità posturale. Il controllo dell'equilibrio, per mantenere la stabilità posturale, implica la complessa interazione tra il sistema sensoriale (componenti visive, vestibolari e somatosensoriali), il sistema motorio (forza e coordinazione muscolare) e l'integrazione e la reazione a queste informazioni da parte del sistema nervoso centrale. Il controllo dell'equilibrio è richiesto in tre condizioni: mantenimento di una postura statica, movimento volontario tra le posture e reazione a una perturbazione esterna [85]. Gli esercizi di equilibrio statico e dinamico utilizzati nella componente di intervento degli studi inclusi rispondevano adeguatamente alla necessità di una sfida moderata all'equilibrio [86]. Alcuni esempi sono la posizione in tandem (che affronta la necessità di diminuire la base di appoggio), lo spostamento del peso (che affronta lo spostamento del centro di gravità) e la salita e la discesa senza appoggio (che affronta la diminuzione della dipendenza dal supporto degli arti superiori). I disturbi dell'equilibrio, della forza degli arti inferiori e dell'andatura colpiscono le persone con DM, prevalentemente a causa della neuropatia periferica, ma anche a causa di altre alterazioni sensoriali nei sistemi visivo, vestibolare e somatosensoriale [87]. In questa revisione [84], non c'erano dati RCT sufficienti per condurre una meta-analisi sul rischio di caduta. Due studi quasi sperimentali di quelli inclusi hanno dimostrato che gli esercizi di equilibrio e di rinforzo muscolare degli arti inferiori possono ridurre il rischio di cadute [88-89]. La diminuzione della forza della muscolatura della caviglia è un altro fattore che contribuisce a compromettere l'oscillazione posturale. Nella popolazione sana il controllo posturale è regolato sia dal controllo della caviglia sia da quello dell'anca [90-91]. Tuttavia, con una riduzione dell'input sensoriale periferico e del controllo motorio, i meccanismi di regolazione della caviglia sono più comunemente colpiti nella popolazione DPN [92], che compensa questi disturbi con un maggiore uso di strategie dell'anca [93]. Le persone con DPN sperimentano anche un aumento dell'oscillazione posturale nella posizione eretta rispetto ai controlli di pari età [94]. Il miglioramento nelle misure di equilibrio può contribuire a eliminare uno dei principali rischi di caduta identificati da Ganz et al. [62]. Oltre alla diminuzione della forza dei muscoli della caviglia, le persone con DPN presentano anche un'alterazione delle

sequenze di attivazione muscolare e della durata della loro attivazione durante il ciclo del passo. Hanno una lunghezza del passo ridotta e un tempo maggiore in doppio appoggio durante il ciclo del passo e, in particolare, mancano di controllo neuromuscolare in condizioni come l'aumento della velocità del cammino [95]. Queste alterazioni delle caratteristiche dell'andatura li predispongono a un maggior rischio di cadute [62]. In una revisione sistematica e meta-analisi gli autori [96] hanno confrontato programmi di esercizi mirati a migliorare l'equilibrio statico e dinamico con forme standard o convenzionali di riabilitazione fisioterapica. L'outcome valutato era la valutazione del controllo posturale. Hanno concluso che interventi come l'allenamento dell'equilibrio, il tapis roulant e gli esercizi di rinforzo muscolare hanno mostrato un miglioramento del controllo posturale statico nei pazienti; tuttavia, non hanno valutato né il rischio di cadute né la paura di cadere [97]. 457 persone con DPN sono state randomizzate a un programma di esercizi per migliorare l'equilibrio e la forza o a nessun programma di esercizi. Nonostante i risultati significativi a favore dell'intervento per l'equilibrio e la paura di cadere, non è stata riscontrata alcuna differenza tra i gruppi nel rischio di cadute, tuttavia con una bassa qualità delle prove. I tre studi inclusi in questa revisione che hanno valutato il rischio di cadute utilizzando diverse tipologie di esercizio terapeutico hanno concluso che non ci sono dati di follow-up a lungo termine sufficienti per determinare se i miglioramenti nell'equilibrio o nella forza si siano tradotti in una diminuzione del rischio di cadute (98). Tuttavia la revisione sistematica ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi che hanno favorito l'intervento per il miglioramento dell'equilibrio e della paura di cadere, senza alcuna differenza significativa nel rischio di cadute tra i gruppi. Poiché la letteratura con un'elevata qualità delle prove dimostra che l'esercizio fisico riduce le cadute nei pazienti anziani che vivono in comunità, la mancanza di differenze significative tra i gruppi può essere dovuta alla piccola dimensione del campione e alla durata del follow-up e non necessariamente all'inefficacia dell'intervento. Restare in equilibrio su una o due gambe su superfici diverse, andare sulle punte dei piedi con una o due gambe, camminare in tandem e adottare diversi stili di camminata (con occhi aperti e chiusi) sono esempi di esercizi di equilibrio utilizzati. Una revisione sistematica [98] ha discusso i benefici dell'esercizio fisico per le persone con neuropatia periferica indotta da diverse malattie e concluso che l'esercizio fisico è utile per migliorare l'equilibrio e ridurre il fattore di rischio di cadute nelle persone con DPN. L'allenamento della forza è importante per ridurre la debolezza degli arti inferiori, che è un fattore di rischio modificabile per le cadute. Gli studi inclusi in un'altra revisione sistematica [99] hanno dimostrato che le persone con DPN possono migliorare significativamente la loro forza muscolare o la potenza di picco a breve termine seguendo un programma di allenamento mirato. Tuttavia, prove limitate indicano che c'è stata una perdita di forza con una durata di follow-up più lunga. Inoltre, tra gli studi che hanno condotto esercizi di forza, solo 2 hanno misurato il rischio di

cadute e hanno ottenuto risultati non significativi. Potrebbe essere utile riallineare gli schemi del cammino, oltre all'allenamento della forza su superfici diverse, quando si vuole ripristinare la mobilità in questa popolazione. Taveggia et al. [100] hanno dimostrato che fornire un feedback visivo sul posizionamento dei piedi con il tapis roulant e istruire i partecipanti a generare modelli di andatura regolari e simmetrici durante la camminata può migliorare le misure dell'andatura. Ciò suggerisce che, poiché le persone anziane hanno una minore capacità di apprendere nuove abilità motorie, un feedback aumentato potrebbe facilitare il ripristino di modelli di andatura normali. È importante che i ricercatori scelgano misure di outcome che forniscano risultati significativi rispetto ai livelli di funzionalità dei partecipanti. Mentre l'indice di equilibrio e di oscillazione sono valutazioni clinicamente mirate, il 6MWT e/o il TUG sono stati utilizzati per misurare il miglioramento funzionale. È stato dimostrato che il 6MWT è più rappresentativo della funzione quotidiana [101] e il TUG ha un'elevata specificità e sensibilità nel predire la mobilità funzionale e il rischio di cadute degli anziani che vivono in comunità [102]. I soggetti con DPN, riducono la velocità di camminata come strategia di compensazione per mantenere l'equilibrio. Sono stati riscontrati miglioramenti nei test 6MWT, TUG e velocità del cammino in seguito a programmi multicomponenti di camminata ed equilibrio. Uno studio ha dimostrato che i partecipanti hanno generalmente sperimentato un aumento della velocità di conduzione nervosa o un minore deterioramento della velocità di conduzione nervosa dopo il programma di esercizio [103-104], che potrebbe essere la fisiologia sottostante che spiega il miglioramento ottenuto dal programma di esercizio. Sono necessarie comunque ulteriori ricerche per determinare la combinazione ottimale di esercizi e il dosaggio. Uno studio ha rilevato che i pazienti anziani con DPN cadono più spesso di quelli di mezza età [105]. La valutazione della neuropatia nel presente studio ha rilevato valori significativamente più alti negli adulti anziani con DPN: gli adulti di mezza età sono stati trovati per lo più con una neuropatia da lieve a moderata, mentre gli adulti anziani avevano una neuropatia da lieve a grave. Il presente studio ha anche rivelato che gli adulti anziani con DPN avevano una maggiore durata del diabete, andando a confermare l'associazione tra durata del diabete e prevalenza della neuropatia. Pertanto, la riduzione del controllo dell'equilibrio negli adulti anziani con DPN potrebbe essere il risultato della diminuzione delle funzioni fisiche generali dovuta all'invecchiamento, della riduzione del senso di posizione, del controllo neurologico e della paura delle cadute. I gruppi di intervento hanno mostrato un miglioramento di FRT (functional reach test) e TUG (timed up and go test) indipendentemente dall'età. La maggior parte dei soggetti dello studio attuale aveva un valore di TUG compreso tra 9,1 e 13,4 s. Un valore di TUG minore di 10s indica un basso rischio di cadute, mentre >14 s indica un alto rischio di cadute. Anche se non è stata effettuata una valutazione diretta delle cadute, gli esercizi hanno ridotto il rischio di caduta negli adulti di età ≥ 60 anni. Inoltre, l'attuale studio ha riscontrato un

miglioramento dell'equilibrio statico valutando la condizione OLS (one leg stance) con EO (occhi aperti) ed EC (occhi chiusi) in entrambe le gambe, con un miglioramento maggiore negli adulti di mezza età rispetto a quelli più anziani con DPN. È stato registrato un minore miglioramento dell'equilibrio statico (OLS) nel gruppo di anziani rispetto al gruppo di mezza età, che potrebbe essere dovuto a fattori fisiologici dell'invecchiamento, come la differenza nella produzione di potenza muscolare, la diminuzione della capacità di controllo neuromuscolare e la maggiore gravità della neuropatia diabetica con l'aumentare dell'età. Invece l'equilibrio dinamico e la propriocezione hanno mostrato miglioramenti simili in entrambi i gruppi di età. Lo studio di Venkataraman e al. [106] non ha riscontrato differenze significative nei punteggi complessivi di HRQoL (Health-Related Quality of Life) tra il gruppo di intervento e quello di controllo dopo 2 mesi di allenamento strutturato per la forza e l'equilibrio in soggetti con DPN. Tuttavia, è stato riscontrato un miglioramento significativamente maggiore nel dominio del dolore corporeo della HRQoL nel gruppo di intervento e in diverse variabili funzionali, nella fiducia nell'equilibrio, nell'ampiezza di movimento del ginocchio e nella forza muscolare della caviglia. Questi miglioramenti si sono mantenuti fino a 4 mesi dopo la fine dell'intervento. Inoltre una bassa fiducia nell'equilibrio è stata associata a maggiori difficoltà fisiche e a una minore HRQoL, oltre al fatto che una bassa fiducia nell'equilibrio predice una minore mobilità nel futuro. La fiducia nell'equilibrio può determinare la natura, la durata e l'intensità delle attività fisiche che un individuo intraprende quotidianamente e un calo di fiducia, dovuto a una precedente caduta o alla paura di cadere, può porre un individuo in una spirale discendente di declino delle funzioni fisiche e di ulteriore deterioramento della fiducia nell'equilibrio. Uno studio [107] ha confrontato l'efficacia di diverse tipologie di esercizio e ha concluso che sia gli esercizi di propriocezione che di core stability sono utili per migliorare l'equilibrio nei soggetti con neuropatia periferica diabetica.

3.3 Proposte “innovative”

-La prescrizione di esercizi con carico di peso o senza carico di peso per i pazienti con DPN è ancora oggetto di dibattito, a causa dell'esistenza di diffuse alterazioni fisiopatologiche che possono facilmente predisporre i tessuti corporei a lesioni. Di recente, è emersa la tecnologia della pressione positiva corporea inferiore (lbpp) per fornire una deambulazione a basso carico utilizzando un macchinario specifico per tapis roulant senza interferire con la dinamica del cammino o influenzare le risposte cardiovascolari legate all'esercizio fisico. L'allenamento aerobico con lbpp ha migliorato efficacemente i punteggi dell'equilibrio, l'andatura e il rischio di caduta nei pazienti con T2DM e DPN; inoltre, la percentuale di scarico del peso del 25% è risultata più efficace rispetto alle

percentuali di 0%, 50% e 75% nel migliorare le prestazioni dell'equilibrio e dell'andatura orientata al compito e nel ridurre il rischio di caduta nei pazienti con DPN sia a breve che a lungo termine. I punteggi più bassi delle prestazioni di equilibrio e deambulazione riscontrati negli anziani che hanno partecipato a questo studio possono essere attribuiti al concetto generalmente accettato di sarcopenia legata all'età e all'alterazione della forza dei muscoli degli arti inferiori, che si riscontrano spesso nei pazienti anziani con DPN. Questa tecnica, se ben controllata, supera gli inconvenienti e le limitazioni di altri metodi utilizzati per consentire la deambulazione con un peso ridotto. La pressione esercitata verso l'alto dalla lbpp diminuisce sia la forza di reazione articolare sia il carico articolare del ginocchio [108].

-Calpestare bersagli in direzioni diverse richiede uno spostamento del peso da sinistra a destra e da avanti a dietro, ponendo così una sfida all'equilibrio dinamico e alla mobilità funzionale. In un altro studio [109] è stato approfondito l'allenamento interattivo dell'equilibrio con feedback visivo dei movimenti articolari, che andrebbe a migliorare la stabilità posturale nei pazienti con DPN. Il sistema IVGB (interactive video-game based) utilizzato in questo studio ha fornito ai partecipanti un ambiente interattivo assistito da un feedback visivo e uditivo istantaneo, tra cui la visualizzazione sullo schermo del tempo di sollevamento di ciascuna gamba durante l'esercizio di stepping e i punteggi nelle diverse attività proposte. I partecipanti sono stati così messi al corrente della loro stabilità posturale e della loro coordinazione durante l'esercizio e hanno potuto confrontare le loro prestazioni con i punteggi delle sessioni precedenti. Tuttavia in questo studio non è stato analizzato il confronto tra l'effetto dell'allenamento dell'equilibrio IVGB e la terapia fisica convenzionale. Inoltre, la durata totale dell'esperimento è stata di 12 settimane, con un periodo di intervento e un periodo di follow-up di 6 settimane ciascuno. Questo studio ha rivelato che un allenamento di 6 settimane basato sull'equilibrio, utilizzando il sistema IVGB, ha avuto effetti positivi sull'equilibrio funzionale nei pazienti con DPN. I punteggi dei test BBS, UTS (unipedal stance test) e TUG sono migliorati significativamente dopo l'intervento [109]. L'uso della realtà virtuale nella riabilitazione è aumentato con i progressi della tecnologia. Tuttavia, la maggior parte delle console di gioco commerciali, come la Nintendo® WiiFit™, non sono progettate specificamente per la riabilitazione [99].

-I partecipanti in un altro studio [110] hanno ricevuto 12 sessioni di allenamento per l'equilibrio sul sistema di stabilità Biodex in sei settimane. La Berg Balance Scale e il test Time Up and Go sono stati utilizzati per raccogliere i dati pre e post trattamento. L'allenamento dell'equilibrio con il sistema Biodex Balance può migliorare significativamente la funzione dell'equilibrio nei pazienti con diabete mellito di tipo II e neuropatia diabetica. Il Biodex Balance System è uno strumento relativamente nuovo che può essere utilizzato per la valutazione e la gestione delle disfunzioni dell'equilibrio. Studi

preliminari hanno riportato effetti positivi dell'allenamento dell'equilibrio con il Biodex balance system per il miglioramento della funzione dell'equilibrio, tuttavia la letteratura disponibile sulla sua efficacia nei pazienti con neuropatia diabetica è limitata. Il Biodex stability system pone l'accento sul sistema somatosensoriale, migliorando così le informazioni sull'equilibrio. Inoltre, anche il sistema di biofeedback visivo del dispositivo Biodex gioca un ruolo fondamentale nel miglioramento dell'equilibrio, in quanto fornisce maggiori informazioni sensoriali sulla pressione del piede. L'allenamento dell'equilibrio con il sistema di stabilità Biodex migliora la mobilità e l'equilibrio nei pazienti affetti da neuropatia diabetica, tuttavia, i dati disponibili suggeriscono che questo non sia necessariamente associato anche a cambiamenti nella fiducia del paziente nello svolgimento delle attività della vita quotidiana o a una riduzione del rischio di caduta.

CAPITOLO 4-TERAPIE SUPPLEMENTARI

Dopo aver affrontato l'efficacia dell'esercizio terapeutico nel trattamento della polineuropatia diabetica, verranno riportate brevemente le evidenze presenti nella letteratura scientifica riguardo all'efficacia di altre tipologie possibili di intervento fisioterapico, e non, utili nella gestione multidisciplinare di questi pazienti in aggiunta al trattamento farmacologico e all'esercizio terapeutico. In particolar modo verranno considerate le forme miste di neuropatia, in cui la polineuropatia sensorimotoria periferica presenta anche dolore neuropatico, a partire da una recente revisione sistematica [111].

-La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è una tecnica di neurostimolazione e neuromodulazione, basata sul principio dell'induzione elettromagnetica di un campo elettrico nel cervello. Essenzialmente, la rTMS (stimolazione magnetica transcranica ripetitiva) a bassa frequenza (≤ 1 Hz) determina l'inibizione dell'eccitabilità corticale motoria, mentre l'applicazione ad alta frequenza (5-20 Hz) può portare a effetti inibitori di lunga durata. È stato dimostrato che la rTMS adiuvante della corteccia motoria è efficace nel ridurre l'intensità del dolore nei pazienti con polineuropatia diabetica, un effetto che persiste per almeno 3 settimane.

-La stimolazione del midollo spinale (SCS) è una tecnica di neuromodulazione del dolore. I componenti di un sistema SCS completamente impiantato sono due: gli elettrodi (o elettrocateri) e il generatore di impulsi impiantabile (IPG). Attraverso questi elettrodi impiantabili, la SCS altera la neurochimica locale nelle corna dorsali, sopprimendo l'ipereccitabilità dei neuroni con una modulazione variabile della larghezza degli impulsi. La SCS adiuvante per la gestione della neuropatia periferica diabetica dolorosa refrattaria è stata utilizzata in due studi inclusi nella revisione sistematica, che hanno mostrato una riduzione significativa dei punteggi di intensità del dolore, mantenuta per almeno 6 mesi. Tuttavia, la SCS è stata associata a gravi eventi avversi, tra cui un'infezione dopo l'impianto della SCS e una perforazione durale che ha portato a un ematoma subdurale e successivamente al decesso di un paziente.

-Stimolazione elettrica ed elettromagnetica transcutanea: il principio attivo della Scrambler Therapy è che le informazioni sensitive "non dolorose" vengono trasmesse dai recettori di superficie delle fibre di tipo C. Si tratta di un meccanismo teorico diverso dalla tradizionale stimolazione elettrica delle fibre A-beta per produrre parestesia e/o bloccare la conduzione delle fibre nervose per produrre un effetto analgesico, che avviene tramite la stimolazione elettrica transcutanea dei nervi (TENS). La stimolazione elettrica come trattamento aggiuntivo è stata studiata in un piccolo studio crossover in doppio cieco su pazienti con neuropatia periferica diabetica dolorosa, che non ha tuttavia mostrato alcun effetto benefico nella riduzione dell'intensità del dolore. In uno studio controllato di 2 settimane, Loprinzi et al. Hanno studiato l'efficacia della terapia con Scrambler come monoterapia rispetto alla

TENS in pazienti con polineuropatia indotta da chemioterapia. La terapia Scrambler è risultata ben tollerata ed efficace nel ridurre il dolore. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative nella riduzione del dolore tra i due interventi. Invece, in uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con sham, gli autori non hanno evidenziato alcun effetto benefico della terapia scrambler adiuvante rispetto al trattamento sham in pazienti con polineuropatia indotta da chemioterapia dopo una valutazione di follow-up di 3 mesi.

La stimolazione elettromagnetica neurale modulata in frequenza (FREMS) è una nuova elettroterapia transcutanea che prevede sequenze di stimoli elettrici modulati a voltaggio controllato che variano in relazione alla frequenza e alla durata degli impulsi e che portano al reclutamento graduale di potenziali di membrana nei tessuti bersaglio. Questa tecnica è stata progettata sulla base dell'ipotesi che la somma di stimoli elettrici sottosoglia, veicolati attraverso la cute prossimale a un nervo motorio in un sistema non invasivo, possa indurre potenziali d'azione motori fisiologici nei tessuti eccitabili. In uno studio crossover randomizzato in doppio cieco, Bosi et al. Hanno applicato la FREMS come monoterapia a pazienti con polineuropatia diabetica dolorosa, riscontrando un miglioramento statisticamente significativo dell'intensità del dolore, mantenuto per almeno 4 mesi. Oltre all'effetto analgesico, è stato riscontrato un miglioramento della qualità di vita complessiva e un miglioramento significativo della velocità di conduzione del nervo motore.

La terapia interferenziale è un altro trattamento elettrofisico, in cui gli stimoli elettrici vengono applicati sull'area dolorosa tramite due o quattro elettrodi utilizzando corrente alternata a media frequenza (MFAC) a frequenze comprese tra 1 e 1500 Hz. E' stato studiato, da Lindblad et al., l'effetto terapeutico della terapia interferenziale e della diatermia a onde lunghe come monoterapia in pazienti con polineuropatia dolorosa indotta da chemioterapia e si è scoperto che la diatermia a onde lunghe a bassa potenza è efficace nel ridurre l'intensità del dolore, mentre la combinazione di terapia interferenziale e diatermia a onde lunghe ad alta potenza non lo è.

-La terapia laser a bassa intensità (LILT) è un trattamento basato sulla modulazione fotochimica, che innesca cambiamenti biochimici a lunghezze d'onda e densità energetiche ottimali. Questa nuova tecnica non invasiva può erogare solo luce monocromatica nella regione dello spettro che va dal rosso lontano al vicino infrarosso (630-1000 nm). L'uso della stimolazione fotonica adiuvante per il trattamento del dolore neuropatico periferico dovuto alla polineuropatia diabetica degli arti inferiori è stato studiato in un RCT in doppio cieco controllato con sham da Swislocki et al. I pazienti che hanno ricevuto la stimolazione con fotoni hanno riportato un miglioramento della sensazione, del funzionamento sociale e della salute mentale rispetto alla stimolazione sham. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze nel tempo tra i due gruppi per quanto riguarda l'intensità del dolore. In un RCT in doppio cieco di 8 settimane, invece, Zinman et al. hanno studiato l'efficacia e la sicurezza della

LILT adiuvante in 50 soggetti affetti da neuropatia periferica diabetica dolorosa. Inizialmente, tutti i soggetti sono stati trattati con la terapia laser sham per 2 settimane, ottenendo una diminuzione del punteggio medio del dolore. Poi, per 4 settimane, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere la LILT o la terapia laser sham. Solo i pazienti che hanno ricevuto la LILT hanno ottenuto un'ulteriore riduzione del punteggio del dolore, anche se non statisticamente significativa rispetto alla terapia sham. Tuttavia, questo effetto non si è mantenuto 2 settimane dopo il completamento del trattamento. Sebbene i pazienti fossero già stati trattati con più farmaci, non sono state segnalate complicazioni con la terapia laser aggiuntiva, dimostrando che la terapia laser è un'opzione di trattamento sicura e ben tollerata nei pazienti con comorbidità.

-Stimolazione vibratoria: può essere applicata tramite un dispositivo su tutto il corpo o su una specifica area dolorosa con vari impulsi, con conseguente aumento dell'attivazione neuromuscolare e miglioramento della funzione dei muscoli scheletrici. Le vibrazioni su tutto il corpo sono tipicamente applicate indirettamente attraverso gli arti inferiori, con il paziente in piedi in posizione semi-accovacciata su una piattaforma vibrante. La terapia con vibrazioni su tutto il corpo (WBV) è uno strumento efficace per aumentare la mobilità, l'equilibrio e la capacità di esercizio negli adulti anziani con diabete mellito di tipo 2. La terapia WBV produce un'attivazione neuromuscolare della struttura muscolare delle gambe in risposta a uno stimolo vibratorio acuto e progressivo [112]. Paice et al. Hanno studiato l'efficacia di una vibrazione di 45 minuti a una frequenza di 60 Hz come monoterapia in un RCT in doppio cieco controllato con sham su 40 pazienti con polineuropatia associata all'HIV da moderata a grave. In entrambi i gruppi di trattamento è stata ottenuta una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore. I risultati di Jamal e al. [112] invece mostrano una diminuzione significativa del dolore nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo, indicando che la WBV ha effetti benefici sul dolore generale e su quello neuropatico. Questi risultati sono coerenti con quelli di precedenti studi pilota che hanno rivelato una riduzione significativa delle variabili VAS e NPS. Un meccanismo plausibile attraverso il quale la WBV riduce il dolore è la teoria del gait control del dolore, formulata da Melzack e Wall: il dolore cronico ridotto dalla WBV è quindi un'inibizione presinaptica degli stimoli nocicettivi a livello del corno dorsale del midollo spinale. Un altro meccanismo che cerca di spiegarne l'efficacia è l'adattamento del sistema dei riflessi spinali, con conseguente inibizione presinaptica prolungata in risposta all'esposizione cronica alle vibrazioni. Alla base di questa teoria c'è un fenomeno noto come sensibilizzazione centrale, che comporta un aumento della reattività del sistema nervoso centrale agli stimoli dolorosi nei casi di disturbi del dolore cronico come la fibromialgia e la DPN. La facilitazione della sensazione indotta dalla vibrazione influenza l'area della corteccia cerebrale che riceve la sensazione di dolore, diminuendolo.

Dopo la terapia WBV, i pazienti sono migliorati nel loro SLST (single leg stance test) del 46,7% a occhi aperti e del 42,12% a occhi chiusi e nel TUGT del 32,85%, mentre nel gruppo di controllo è stato osservato un deterioramento dell'equilibrio statico e dinamico. I miglioramenti dell'equilibrio in seguito alla WBV possono essere attribuiti alla stimolazione sensoriale indotta dalle vibrazioni che attiva i recettori tattili nelle soles e i meccanorecettori nella pelle e nelle articolazioni che forniscono le informazioni necessarie per migliorare l'equilibrio. Possiamo dire che la WBV non è in grado di aumentare la sensibilità dei meccanorecettori presenti nel fuso muscolare e negli organi tendinei del golgi. Quindi, il miglioramento dell'equilibrio è dovuto alla sensibilità tattile e alle prestazioni muscolari. La WBV si è dimostrata utile in termini di dolore neuropatico, punteggio di disabilità della neuropatia, misure di equilibrio e QOL nei pazienti con PDPN. Per i pazienti con stadi avanzati di neuropatia, che hanno difficoltà a partecipare a qualsiasi programma di esercizi, la terapia WBV è un trattamento più sicuro e fattibile per migliorare la capacità funzionale in tutti i domini del questionario SF-36.

-L'agopuntura è una procedura minimamente invasiva, che deriva dalla medicina tradizionale cinese e si basa sulla teoria dei meridiani. Garrow et al., in un RCT in singolo cieco controllato con sham della durata di 10 settimane su pazienti con dolore periferico intrattabile agli arti inferiori dovuto al diabete, hanno dimostrato che l'agopuntura adiuvante migliora l'intensità del dolore, ma non in modo significativo rispetto all'intervento sham. In un altro RCT singolo cieco di 8 settimane di Molassiotis et al., è stata studiata l'efficacia dell'agopuntura come monoterapia in pazienti con polineuropatia dolorosa indotta da chemioterapia. È stato ottenuto un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo di intervento.

Riassumendo, la stimolazione del midollo spinale come coadiuvante del trattamento medico convenzionale può essere efficacemente utilizzata per la gestione dei pazienti con dolore refrattario. Allo stesso modo, la rTMS adiuvante della corteccia motoria è efficace nel ridurre l'intensità complessiva del dolore, mentre la terapia con campi magnetici statici adiuvante può portare a una riduzione significativa del dolore indotto dall'esercizio fisico. Esistono prove più deboli per l'uso dell'agopuntura come monoterapia e altri interventi come il neurofeedback, come approccio aggiuntivo o monoterapico. I risultati di questi studi devono essere interpretati con una certa cautela a causa dei limiti presenti: c'è una grande eterogeneità tra gli studi, che coinvolgono diverse tecniche e diversi approcci di trattamento, non permettendo così di fare una meta-analisi, inoltre spesso la popolazione di questi articoli non è quella studiata nel presente lavoro, ma ha una polineuropatia di origine non diabetica.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

Partendo dai risultati trovati riguardo all'efficacia dell'esercizio nel ridurre il rischio di ulcerazione, un recente studio quasi sperimentale ha evidenziato che esiste una differenza nel livello di perfusione degli arti inferiori prima e dopo la somministrazione degli Esercizi Buerger-Allen nel gruppo sperimentale di pazienti con diabete di tipo 2, statisticamente significativa ($p < 0,001$) [2]. Nel soggetto diabetico cronico è importante, oltre all'esame accurato dei piedi, la valutazione del modo di camminare e la correzione degli errori sia nella postura che nella deambulazione. È infatti possibile collegare deformità e lesioni del piede a questi fattori. Obiettivi del fisioterapista sono dunque migliorare l'attività muscolare e correggere errori di postura e cammino, anche attraverso la scelta di plantari adatti alle caratteristiche del paziente [113]. A questo scopo è importante il lavoro multidisciplinare che vede il fisioterapista interagire con il podologo ed il tecnico ortopedico per la scelta e l'utilizzo dei presidi che hanno lo scopo di riequilibrare l'appoggio del piede, difendendolo dal trauma cronico. L'interazione tra appoggio, calzatura e rieducazione motoria è comprensibile e guida infatti il programma fisioterapico, adattato al singolo paziente [2]. Gli autori [114] rilevano che anche se il movimento e soprattutto la deambulazione sono un elemento chiave della terapia per i pazienti diabetici, è importante considerare che questa attività è allo stesso tempo stressante per i piedi e può causare lesioni. Questo supporta quanto sostiene chi si occupa di Riabilitazione: nei pazienti diabetici l'attività fisica non può non essere terapeutica, e gestita da professionisti sanitari, anche tenendo conto delle svariate comorbidità, spesso di tipo cardiovascolare, che affliggono i diabetici. Questi pazienti infatti presentano spesso comorbidità multiple: nel 50% dei pazienti con arteriopatia periferica è presente anche cardiopatia ischemica, nel 30 % vasculopatia dei tronchi sovraortici, nel 20 % entrambe le patologie [35]. Ogni intervento fisioterapico va comunque inserito in una presa in carico globale e multidisciplinare del paziente, che coinvolga altre figure professionali, e in particolare va associata ad uno specifico lavoro di "counselling" che aiuti il soggetto a riprendere cura della sua persona, con norme igieniche specifiche e generali. I risultati hanno costantemente dimostrato di essere migliori quando vengono curati questi pazienti con un approccio multidisciplinare o, più precisamente, interdisciplinare, coinvolgendo le diverse figure riportate nella Figura 5.



Fig. n.5 [45].

L'intervento fisioterapico può svolgere un ruolo importante accanto agli interventi che favoriscono il controllo metabolico, e che migliorano la condizione neuropatica nei diabetici. Le grandi potenzialità dell'esercizio terapeutico, oltre al miglioramento del metabolismo e della forza dei muscoli scheletrici, della flessibilità e mobilità del piede, della sua capacità di assorbire e ridistribuire le forze relative all'impatto con il terreno, della capacità di adattare le volte plantari alle varie condizioni di interazione corpo-suolo, sono anche nella sua capacità di migliorare la funzione endoteliale, nella sua capacità di ridurre lo stress ossidativo e la risposta infiammatoria, e nel favorire un aumento dei fattori neurotrofici [2-37-38-39]. Tradurre nella pratica clinica i risultati presenti in letteratura presenta ancora delle incertezze, in quanto attualmente non esistono prove specifiche per la prevenzione della DFU. Inoltre in letteratura c'è consenso sul fatto che anche la PAD sia un importante fattore di rischio di DFU, tuttavia gli aspetti chiave della PAD che riguardano lo sviluppo di DFU e la guarigione delle ferite rimangono poco chiari [78]. E' stato dimostrato che un rigoroso controllo glicemico è l'unico intervento efficace per arrestare o ridurre tutte le complicanze legate al diabete. I programmi di esercizio dovrebbero di conseguenza massimizzare il reclutamento delle fibre muscolari scheletriche dell'intero corpo per migliorare il controllo glicemico. Per prevenire il rischio di ulcerazione esistono potenzialmente diverse tipologie di esercizio, dagli esercizi di stretching, gli esercizi secondo il protocollo Buerger-Allen, gli esercizi propriocettivi e di equilibrio, l'esercizio terapeutico conoscitivo, e sono tutti volti a migliorare la percezione e la capacità di proteggere le estremità, ma anche a ridurre il rischio di caduta e migliorare l'equilibrio e la coordinazione motoria. In base a quanto trovato in letteratura non è possibile definire quale tipologia di esercizio sia superiore a un altro per la scarsità di studi presenti e sarebbe auspicabile che futuri studi analizzassero questo tema. La prevenzione dell'ulcera sembrerebbe quindi focalizzarsi sui fattori di rischio del diabete in

generale, sulla cura dei piedi e probabilmente su una combinazione di diverse tipologie di esercizio calibrata in modo specifico sul singolo paziente con DPN in un lavoro di equipe interdisciplinare.

Passando all'analisi dell'efficacia dell'esercizio sul rischio di caduta, i risultati di una recente metanalisi [84] hanno indicato che gli interventi di esercizio fisico sono più efficaci rispetto al gruppo di solo educazione/nessun intervento per migliorare l'equilibrio statico, la forza degli arti inferiori e le misure di deambulazione, che sono 3 parametri fondamentali per mantenere la stabilità posturale e di conseguenza diminuire il rischio di caduta. Due studi quasi sperimentali di quelli inclusi hanno dimostrato che gli esercizi di equilibrio e di rinforzo muscolare degli arti inferiori possono ridurre il rischio di cadute [88-89], infatti la diminuzione della forza della muscolatura della caviglia è un altro fattore che contribuisce a compromettere l'oscillazione posturale. In un altro studio, nonostante i risultati significativi a favore dell'intervento per l'equilibrio e la paura di cadere, non è stata riscontrata alcuna differenza tra i gruppi nel rischio di cadute, tuttavia con una bassa qualità delle prove. Gli autori hanno concluso che non ci sono dati di follow-up a lungo termine sufficienti per determinare se i miglioramenti nell'equilibrio o nella forza si siano tradotti in una diminuzione del rischio di cadute (98). Poiché la letteratura con un'elevata qualità delle prove dimostra che l'esercizio fisico riduce le cadute nei pazienti anziani che vivono in comunità, la mancanza di differenze significative tra i gruppi può essere dovuta alla piccola dimensione del campione e alla durata del follow-up e non necessariamente all'inefficacia dell'intervento. Una revisione sistematica [98] ha discusso i benefici dell'esercizio fisico per le persone con neuropatia periferica indotta da diverse malattie e concluso che l'esercizio fisico è utile per migliorare l'equilibrio e ridurre il fattore di rischio di cadute nelle persone con DPN. L'allenamento della forza è importante per ridurre la debolezza degli arti inferiori, che è un fattore di rischio modificabile per le cadute. I risultati dello studio indicano però che c'è stata una perdita di forza con una durata di follow-up più lunga. Inoltre, tra gli studi che hanno condotto esercizi di forza, solo 2 hanno misurato il rischio di cadute e hanno ottenuto risultati non significativi. Uno studio [107] ha confrontato l'efficacia di diverse tipologie di esercizio e ha concluso che sia gli esercizi di propriocezione che di core stability sono entrambi utili per migliorare l'equilibrio nei soggetti con neuropatia periferica diabetica. I soggetti con DPN, riducono la velocità di camminata come strategia di compensazione per mantenere l'equilibrio. Sono stati riscontrati miglioramenti nei test 6MWT, TUG e velocità del cammino in seguito a programmi multicomponenti di camminata ed equilibrio [103-104]. Inoltre, una bassa fiducia nell'equilibrio è stata associata a maggiori difficoltà fisiche e a una minore qualità di vita, oltre al fatto che una bassa fiducia nell'equilibrio predice una minore mobilità nel futuro. La fiducia nell'equilibrio può determinare la natura, la durata e l'intensità delle attività fisiche che un individuo intraprende quotidianamente e un calo di fiducia, dovuto a una precedente caduta o alla paura di cadere, può porre un individuo in una spirale discendente di declino

delle funzioni fisiche e di ulteriore deterioramento della fiducia nell'equilibrio [106]. Considerando quanto trovato in letteratura, esistono diversi studi che cercano di identificare la tipologia di esercizio più efficace, con dei limiti legati all'assenza di follow-up a lungo termine. Riassumendo, gli esercizi volti a migliorare l'equilibrio, la forza degli arti inferiori, la core stability e la rieducazione del passo sembrerebbero migliorare la stabilità posturale in questi pazienti nel breve termine e quindi ridurre il rischio di caduta, parallelamente lavorando sulla riduzione di fattori di rischio per il diabete. Sono necessarie comunque ulteriori ricerche per determinare la combinazione ottimale di esercizi e il loro dosaggio, così come la presenza di follow-up a lungo termine che vadano a verificare per quanto tempo si mantengono i risultati ottenuti. Così come per il rischio di ulcerazione, la scelta ottimale potrebbe essere una combinazione delle diverse tipologie analizzate, sulla base del profilo specifico del paziente. Per quanto riguarda le possibilità alternative di trattamento con il supporto di strumenti innovativi, Taveggia et al. [100] hanno dimostrato che fornire un feedback visivo sul posizionamento dei piedi con il tapis roulant e istruire i partecipanti a generare modelli di andatura regolari e simmetrici durante la camminata può migliorare le misure dell'andatura. Ciò suggerisce che, poiché le persone anziane hanno una minore capacità di apprendere nuove abilità motorie, un feedback aumentato potrebbe facilitare il ripristino di modelli di andatura normali e quindi andare a ridurre questo fattore di rischio per le cadute. Uno studio ha rivelato che un allenamento in un ambiente interattivo assistito da un feedback visivo e uditivo istantaneo di 6 settimane basato sull'equilibrio, utilizzando il sistema IVGB (interactive video-game based), ha avuto effetti positivi sull'equilibrio funzionale nei pazienti con DPN. I punteggi dei test BBS (Berg Balance Scale), UTS (unipedal stance test) e TUG (Timed Up and Go Test) sono migliorati significativamente dopo l'intervento [109]. In questo studio non è stato analizzato il confronto tra l'effetto dell'allenamento dell'equilibrio IVGB e la terapia fisica convenzionale. Inoltre, la durata totale dell'esperimento è stata solo di 12 settimane, quindi non ha indagato l'efficacia dell'allenamento nel lungo termine. Un'altra possibilità di intervento è la tecnologia della pressione positiva corporea inferiore (lbpp), per fornire una deambulazione a basso carico utilizzando un macchinario specifico per tapis roulant senza interferire con la dinamica del cammino o influenzare le risposte cardiovascolari legate all'esercizio fisico. L'allenamento aerobico con lbpp ha migliorato efficacemente i punteggi dell'equilibrio, l'andatura e il rischio di caduta nei pazienti con T2DM e DPN; inoltre, la percentuale di scarico del peso del 25% è risultata più efficace rispetto alle percentuali di 0%, 50% e 75% nel migliorare le prestazioni dell'equilibrio e dell'andatura orientata al compito e nel ridurre il rischio di caduta nei pazienti con DPN sia a breve che a lungo termine [108]. Un altro studio [110] invece ha effettuato 12 sessioni di allenamento per l'equilibrio sul sistema di stabilità Biodex in sei settimane. L'allenamento dell'equilibrio con il sistema Biodex Balance può migliorare significativamente la funzione

dell'equilibrio nei pazienti con diabete mellito di tipo II e neuropatia diabetica, ponendo l'accento sul sistema somatosensoriale, migliorando la mobilità e l'equilibrio nei pazienti affetti da neuropatia diabetica. Tuttavia, i dati disponibili suggeriscono che questo non sia necessariamente associato anche a cambiamenti nella fiducia del paziente nello svolgimento delle attività della vita quotidiana o a una riduzione del rischio di caduta.

Sono stati analizzati poi gli interventi fisioterapici, e non, che possono essere integrati nel trattamento, nel caso particolare in cui sia presente dolore neuropatico. Gli studi presenti presentano generalmente campioni di dimensioni piccole, un'ampia eterogeneità di intervento, raramente senza un follow-up a lungo termine e a volte con polineuropatie di origine non diabetica. Di conseguenza i risultati trovati vanno interpretati con cautela e rappresentano una panoramica di interventi utili a ridurre il dolore neuropatico insieme al trattamento farmacologico, al fine di permettere al paziente diabetico con DPN di avere una migliore qualità di vita e di poter praticare l'esercizio terapeutico con i relativi benefici. E' stato dimostrato che aggiungendo al trattamento la rTMS della corteccia motoria si ha una riduzione dell'intensità del dolore nei pazienti con polineuropatia diabetica, un effetto che persiste per almeno 3 settimane. Anche la SCS ha mostrato una riduzione significativa dei punteggi di intensità del dolore, mantenuta per almeno 6 mesi, anche se associata a possibili gravi eventi avversi. Gli autori non hanno evidenziato alcun effetto benefico in termini di dolore della terapia Scrambler come trattamento aggiuntivo rispetto al trattamento sham in pazienti con polineuropatia indotta da chemioterapia dopo una valutazione di follow-up di 3 mesi, mentre l'applicazione della FREMS come monoterapia a pazienti con polineuropatia diabetica dolorosa ha comportato un miglioramento statisticamente significativo dell'intensità del dolore per almeno 4 mesi e un miglioramento della qualità di vita complessiva. E' stato studiato, da Lindblad et al., l'effetto terapeutico della terapia interferenziale e della diatermia a onde lunghe come monoterapia in pazienti con polineuropatia dolorosa indotta da chemioterapia e si è scoperto che la diatermia a onde lunghe a bassa potenza è efficace nel ridurre l'intensità del dolore, mentre la combinazione di terapia interferenziale e diatermia a onde lunghe ad alta potenza non lo è. La WBV si è dimostrata utile in termini di dolore neuropatico, punteggio di disabilità della neuropatia, misure di equilibrio e QOL nei pazienti con DPN. Per i pazienti con stadi avanzati di neuropatia, che hanno difficoltà a partecipare a qualsiasi programma di esercizi, la terapia WBV è un trattamento più sicuro e fattibile per migliorare la capacità funzionale in tutti i domini del questionario SF-36. Dopo la terapia WBV, i pazienti sono migliorati nel loro SLST (single leg stance test) del 46,7% a occhi aperti e del 42,12% a occhi chiusi e nel TUGT del 32,85%, mentre nel gruppo di controllo è stato osservato un deterioramento dell'equilibrio statico e dinamico. Esistono prove più deboli per l'uso dell'agopuntura come monoterapia e altri interventi come la LILT (low intensity laser therapy), come approccio aggiuntivo o monoterapico [111].

In un contesto di somministrazione dell'esercizio terapeutico è importante ricordare che in questa popolazione la riabilitazione dovrebbe essere eseguita con cautela nei pazienti con neuropatia più avanzata e piedi con alterata sensibilità, a causa del rischio di sviluppare un'ulcera del piede. In generale, tuttavia, i programmi di esercizio fisico supervisionato nei pazienti con diabete sono ben tollerati. Un intervento efficace sullo stile di vita che abbia un effetto multisistemico sarebbe preferibile a una terapia farmacologica non solo per i costi, ma anche per la relativa mancanza di potenziali effetti collaterali. Oltre agli effetti collaterali in sé, molti effetti collaterali frequenti dei farmaci, ad esempio affaticamento, squilibrio o disturbi gastrointestinali, possono comportare per i pazienti una minore capacità di partecipare all'attività fisica. In particolare, i pazienti con neuropatia autonoma possono avere un rischio maggiore di lesioni indotte dall'esercizio fisico a causa della ridotta reattività cardiaca all'esercizio, dell'alterata termoregolazione, dell'ipotensione ortostatica e della maggiore suscettibilità all'ipoglicemia, e questo deve essere considerato nell'impostazione del trattamento terapeutico. In conclusione, il fisioterapista si può avvalere di diverse tipologie di esercizio terapeutico e di un'ampia gamma di altri strumenti analizzati nei vari capitoli. Anche se la loro efficacia non è ancora stata ancora individuata in modo chiaro e completo dalla letteratura nella prevenzione del rischio di caduta e ancora di più per il rischio di ulcerazione del piede, sicuramente possiamo dire che l'esercizio terapeutico rappresenta uno strumento potente per il nostro intervento e che va individualizzato in base al singolo paziente, in una presa in carico multidisciplinare a causa della complessità del trattamento dei pazienti con DPN. Sarebbe auspicabile che ulteriori studi definissero con maggior precisione la tipologia e il dosaggio di esercizio più efficace.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Edward C. Klatt. Robbins e Cotran (2017), *Le basi patologiche delle malattie*, Edra Masson, Milano.
- 2- Ciriello M., Calabrese M. (2019), *L'intervento fisioterapico nel paziente con piede diabetico*, *Journal of advanced health care* (issn 2612-1344) - volume 1 - issue II.
- 3- Brutsaert E.F., *Diabete Mellito*, MD, New York Medical College, <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-endocrine-e-metaboliche/diabete-mellito-e-disturbi-del-metabolismo-dei-carboidrati/diabete-mellito>.
- 4- Clark CM Jr, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995 May 4;332(18):1210-7. doi: 10.1056/NEJM199505043321807. PMID: 7700316.
- 5- Briani C., *Materiale didattico del corso di Clinica Neurologica (neuropatie periferiche)*, Università di Padova (2021).
- 6- Richardson, J. K., Sandman, D., & Vela, S. (2001). A focused exercise regimen improves clinical measures of balance in patients with peripheral neuropathy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(2), 205–209. <http://dx.doi.org/10.1053/apmr.2001.19742>.
- 7- Bernard, Z., Neil, R., Barbara, N. C., John, T. D., Stephen, H. S., & American Diabetes Association (2004). Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*, 27(Suppl. 1), s58–s62. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.2007.S58>.
- 8- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., ... American College of Sports, M (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. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-9990>.
- 9- Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico-Gruppo di Studio Intersocietario Piede Diabetico SID-AMD (2010).
- 10- Cho, N. H., Whiting, D., Forouhi, N., Guariguata, L., Ian, H., Li, R., ... Webber, S. (2015), *IDF diabetes atlas* (7th ed.) (Retrieved from:).
- 11- WHO (2016). *Global Report on Diabetes* (Retrieved from Geneva:).
- 12- Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L: Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2015, 3(4):275- 285.
- 13- International Diabetes Federation: *IDF Diabetes Atlas*, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; (2015).
- 14- Selvin E, Rawlings AM, Bergenstal RM, Coresh J, Brancati FL. No racial differences in the association of glycated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. *Diabetes*

- Care. 2013 Oct;36(10):2995-3001. doi: 10.2337/dc12-2715. Epub 2013 May 30. PMID: 23723353; PMCID: PMC3781554.
- 15- Selvin E. Are There Clinical Implications of Racial Differences in HbA1c? A Difference, to Be a Difference, Must Make a Difference. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(8):1462-7. doi: 10.2337/dc16-0042. PMID: 27457637; PMCID: PMC4955930.
- 16- Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* (2022) ;45(Suppl. 1):S17–S38, <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
- 17- Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):241-255. doi: 10.2337/db16-0806. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27980006; PMCID: PMC5384660.
- 18- Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, Norris JM, Pearson ER, Philipson L, McElvaine AT, Cefalu WT, Rich SS, Franks PW. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1617-1635. doi: 10.2337/dci20-0022. PMID: 32561617; PMCID: PMC7305007.
- 19- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29221645.
- 20- Cresci B, Cosentino C, Monami M, Mannucci E. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Aug;22(8):1378-1387. doi: 10.1111/dom.14045. Epub 2020 May 4. PMID: 32243058.
- 21- American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 43 (Supplement 1): S14–S31, 2020.
- 22- Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1725-35. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67699-4. PMID: 16291067.
- 23- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):217-28. doi: 10.1001/jama.293.2.217. PMID: 15644549.

- 24- International Diabetes Federation: IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013.
- 25- Bradley, C. (2012). Hospitalisations due to falls by older people, Australia 2008–09. (Retrieved from Canberra:).
- 26- Watson, W., Clapperton, A., & Mitchell, R. (2010). The incidence and cost of injury among older people New South Wales 2006/07. Sydney: NSW Department of Health (Retrieved from http://www.health.nsw.gov.au/pubs/2010/pdf/Incidence_Cost_of_Falls.pdf).
- 27- Società Italiana di Diabetologia Focus sul piede diabetico Comunicato stampa 3/2019.
- 28- Boulton, A. J. M., Malik, R. A., Arezzo, J. C., & Sosenko, J. M. (2004). Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*, 27(6), 1458–1486. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.6.1458>.
- 29- Eastman RC. Neuropathy in Diabetes. In: Diabetes Data Group, eds. *Diabetes in America*, 2nd ed. NIH Publication: Washington, DC;1995:339–348.
- 30- Diabetic Neuropathy: a Position Statement by the American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2017; 40:136-154, doi: 10.2337/dc16-2042.
- 31- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956-62. doi: 10.2337/diacare.28.4.956. PMID: 15793206.
- 32- Harati Y. Diabetic peripheral neuropathies. *Ann Intern Med*. 1987 Oct;107(4):546-59. doi: 10.7326/0003-4819-107-4-546. PMID: 3115161.
- 33- Menz HB, Lord SR, St George R, Fitzpatrick RC. Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Feb;85(2):245-52. doi: 10.1016/j.apmr.2003.06.015. PMID: 14966709.
- 34- Spallone V., adattata da: Thomas PK. *Diabetes* 46 Suppl 2:S54-S57, 1997; Boulton A et al *Diabetes Care* 28: 956-962, 2005; Pop-Busui R et al *Diabetes Care* 2017; 40:136-154.
- 35- Spallone V., Vermigli C, *Neuropatia e assistenza al diabetico in Il diabete in Italia*. SID Società Italiana Diabetologia a cura di Enzo Bonora e Giorgio Sesti Bononia University Press aprile 2016.
- 36- Crisp AJ, Heathcote JG. Connective tissue abnormalities in diabetes mellitus. *J R Coll Physicians Lond*. 1984 Apr;18(2):132-41. PMID: 6427451; PMCID: PMC5370912.
- 37- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and

- treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303. PMID: 20876709; PMCID: PMC2945176.
- 38- Spallone V. *La neuropatia diabetica dolorosa*. Elsevier Srl 2011, p.16-17.
- 39- Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1. PMID: 25410210.
- 40- American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S185-S194. doi: 10.2337/dc22-S012. PMID: 34964887.
- 41- Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2009 Dec;9(6):423-31. doi: 10.1007/s11892-009-0069-7. PMID: 19954686.
- 42- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59. Epub 2007 Nov 14. PMID: 18003941.
- 43- Sadosky A, Schaefer C, Mann R, Bergstrom F, Baik R, Parsons B, Nalamachu S, Nieshoff E, Stacey BR, Anshel A, Tuchman M. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;6:79-92. doi: 10.2147/DMSO.S37415. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23403729; PMCID: PMC3569051.
- 44- Waldvogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, Bennett WL, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Robinson KA. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology*. 2017 May 16;88(20):1958-1967. doi: 10.1212/WNL.0000000000003882. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28341643.
- 45- Convegno Congiunto AMD-SID Umbria, *La Diabetologia nel 2019 tra antichi problemi e nuove sfide*- V.Spallone (2019). <https://www.siditalia.it/pdf/umbria/convegno-perugia-11-2019/Spallone.pdf>.
- 46- Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control

- Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1578-84. doi: 10.2337/dc10-0125. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20215456; PMCID: PMC2890362.
- 47- Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, Martin CL, Herman WH, Low PA, Lima JAC, Bluemke DA; DCCT/EDIC Research Group. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):447-454. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.028. Epub 2012 Dec 19. PMID: 23265339; PMCID: PMC3616477.
- 48- Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2014 Jul-Aug;28(4):511-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.013. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24661818; PMCID: PMC4219320.
- 49- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH Jr, Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010 Aug 7;376(9739):419-30. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60576-4. Epub 2010 Jun 30. PMID: 20594588; PMCID: PMC4123233.
- 50- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2. PMID: 22696371; PMCID: PMC4048127.
- 51- England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *Lancet*. 2004 Jun 26;363(9427):2151-61. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16508-2. PMID: 15220040.
- 52- Van den Bosch, C. G., Gilsing, M. G., Lee, S. G., Richardson, J. K., & Ashton-Miller, J. A. (1995). Peripheral neuropathy effect on ankle inversion and eversion detection thresholds. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 76(9), 850–856. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993\(95\)80551-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-9993(95)80551-6).
- 53- Schwartz, A. V., Vittinghoff, E., Sellmeyer, D. E., Feingold, K. R., de Rekeneire, N., Strotmeyer, E. S., ... Harris, T. B. (2008). Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care*, 31(3), 391–396.
- 54- Boucher, P., Teasdale, N., Courtemanche, R., Bard, C., & Fleury, M. (1995). Postural stability in diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 18(5), 638–645. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.18.5.638>.

- 55- Yamamoto, R., Kinoshita, T., Momoki, T., Arai, T., Okamura, A., Hirao, K., & Sekihara, H. (2001). Postural sway and diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 52(3), 213–221.
- 56- Ribeiro, A. M. P., Gomes, M. M., Rosa, R. C., & de Abreu, D. C. C. (2011). Is the history of falls an indicative of greater decline in quadriceps muscle function and postural sway? *Topics in Geriatric Rehabilitation*, 28(1), 60–66.
- 57- Tucker, M. G., Kavanagh, J. J., Morrison, S., & Barrett, R. S. (2010). What are the relations between voluntary postural sway measures and falls-history status in community- dwelling older adults? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(5), 750–758. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.004>.
- 58- Jernigan, S. D., Pohl, P. S., Mahnken, J. D., & Kluding, P. M. (2012). Diagnostic accuracy of fall risk assessment tools in people with diabetic peripheral neuropathy. *Physical Therapy*, 92(11), 1461–1470.
- 59- Nardone, A., Grasso, M., & Schieppati, M. (2006). Balance control in peripheral neuropathy: are patients equally unstable under static and dynamic conditions? *Gait & Posture*, 23(3), 364–373.
- 60- Ganz, D. A., Bao, Y., Shekelle, P. G., & Rubenstein, L. Z. (2007). Will my patient fall? *JAMA*, 297(1), 77–86. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.1.77>.
- 61- Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C. Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1093–1099.
- 62- Briasoulis A, Silver A, Yano Y, Bakris GL. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:141–148.
- 63- Jordan J, Fanciulli A, Tank J, et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2019;37:1541–1546.
- 64- International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. *Wounds International*, 2013.
- 65- Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis JE, Caravaggi CF; International Working Group on the Diabetic Foot. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl. 1):99–118.

- 66- Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):528. doi: 10.1007/s11892-014-0528-7. PMID: 25139473; PMCID: PMC5084623.
- 67- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31-8. doi: 10.2337/dc13-2114. PMID: 24356595; PMCID: PMC3868000.
- 68- Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al: Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 128(8):873-934, 2013. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
- 69- Johnston B.D., *Panoramica sull'esercizio fisico*, International Association of Resistance Training 2021, <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/argomenti-speciali/esercizio/panoramica-sull-esercizio-fisico>.
- 70- Johnston B.D., *Esercizio nelle persone anziane* 2021, <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/argomenti-speciali/esercizio/esercizio-nelle-persone-anziane>.
- 71- Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, Davies MJ. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Nov;16(11):942-61. doi: 10.1111/obr.12317. PMID: 26481101.
- 72- Little JP, Gillen JB, Percival ME, et al. Low- volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2011;111: 1554–1560.
- 73- U.S. Department of Health and Human Services. *Physical Activity Guidelines for Americans*, 2nd ed. Accessed 20 October 2021. Available from https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf.
- 74- Willey KA, Singh MA. Battling insulin resistance in elderly obese people with type 2 diabetes: bring on the heavy weights. *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1580-8. doi: 10.2337/diacare.26.5.1580. PMID: 12716822.
- 75- Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 May;41(5):998-1005. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181930355. PMID: 19346988.

- 76- Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, Sacre JW, Straznicky NE, Cohen ND, Cerin E, Lambert GW, Owen N, Kingwell BA, Dunstan DW. Benefits for Type 2 Diabetes of Interrupting Prolonged Sitting With Brief Bouts of Light Walking or Simple Resistance Activities. *Diabetes Care*. 2016 Jun;39(6):964-72. doi: 10.2337/dc15-2336. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27208318.
- 77- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2. PMID: 22696371; PMCID: PMC4048127.
- 78- Liao F, An R, Pu F, Burns S, Shen S, Jan YK. Effect of Exercise on Risk Factors of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019 Feb;98(2):103-116. doi: 10.1097/PHM.0000000000001002. PMID: 30020090.
- 79- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub3. PMID: 22972103; PMCID: PMC8095069.
- 80- Cadore EL, Rodriguez-Manas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res*. 2013;16(2):105-14.
- 81- Yang Y, Hu X, Zhang Q, Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2016;45(6):761-7.
- 82- Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications*. 2006;20(3):158-62.
- 83- Timar B, Timar R, Gaita L, Oancea C, Levai C, Lungeanu D. The Impact of Diabetic Neuropathy on Balance and on the Risk of Falls in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *PloS One*. 2016;11(4):e0154654.
- 84- Chapman A, Meyer C, Renehan E, Hill KD, Browning CJ. Exercise interventions for the improvement of falls-related outcomes among older adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analyses. *J Diabetes Complications*. 2017 Mar;31(3):631-645. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.09.015. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27765575.
- 85- Pollock A, Durward B, Rowe P, Paul J: What is balance? *Clinical Rehabilitation* 2000, 14(4):402-406.

- 86- Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall N, Close JCT, Lord SR: Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations. *NSW Public Health Bulletin* 2011, 22(4):78-83.
- 87- Hewston P, Deshpande N: Cadute e disturbi dell'equilibrio negli adulti anziani con diabete di tipo 2: Pensare oltre la neuropatia periferica diabetica. *Canadian Journal of Diabetes* 2015.
- 88- Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI: Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010, 33(4):748-750.
- 89- Morrison S, Colberg SR, Parson HK, Vinik AI: Relation between risk of falling and postural sway complexity in diabetes. *Gait and Posture* 2012, 35(4):662-668.
- 90- Nashner, L. M., & McCollum, G., The organization of human postural movements: a formal basis and experimental synthesis. *Behavioral and Brain Sciences* 1985, 8(1), 135–150. <http://dx.doi.org/10.1017/S0140525X00020008>.
- 91- Winter DA, Prince F, Frank JS, Powell C, Zabjek KF. Unified theory regarding A/P and M/L balance in quiet stance. *J Neurophysiol.* 1996 Jun;75(6):2334-43. doi: 10.1152/jn.1996.75.6.2334. PMID: 8793746.
- 92- Lafond, D., Corriveau, H., & Prince, F. (2004). Postural control mechanisms during quiet standing in patients with diabetic sensory neuropathy. *Diabetes Care*, 27(1), 173–178. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.173>.
- 93- Allet, L., Kim, H., Ashton-Miller, J., De Mott, T., & Richardson, J. K. (2012). Frontal plane hip and ankle sensorimotor function, not age, predicts unipedal stance time. *Muscle and Nerve*, 45(4), 578–585. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.22325>.
- 94- Allet L, Armand S, de Bie RA, Pataky Z, Aminian K, Herrmann FR, de Bruin ED. Gait alterations of diabetic patients while walking on different surfaces. *Gait Posture*. 2009 Apr;29(3):488-93. doi: 10.1016/j.gaitpost.2008.11.012. Epub 2009 Jan 9. Erratum in: *Gait Posture*. 2009 Oct;30(3):394. PMID: 19138520.
- 95- Gomes AA, Onodera AN, Otuzi ME, Pripas D, Mezzarane RA, Sacco IC. Electromyography and kinematic changes of gait cycle at different cadences in diabetic neuropathic individuals. *Muscle Nerve*. 2011 Aug;44(2):258-68. doi: 10.1002/mus.22051. PMID: 21755508.
- 96- de Oliveira Lima RA, Piemonte GA, Nogueira CR, Dos Santos Nunes-Nogueira V. Efficacy of exercise on balance, fear of falling, and risk of falls in patients with diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Nov 1;65(2):198-211. doi: 10.20945/2359-3997000000337. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33905633.

- 97- Dixit S, Gular K, Asiri F. Effect of diverse physical rehabilitative interventions on static postural control in diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Physiother Theory Pract.* 2020 Jun;36(6):679-690. doi: 10.1080/09593985.2018.1491078. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29979897.
- 98- Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC, May K, Rizza J, Zimmer P, Gollhofer A, Bloch W, Baumann FT. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med.* 2014 Sep;44(9):1289-304. doi: 10.1007/s40279-014-0207-5. PMID: 24927670.
- 99- Gu Y, Dennis SM. Are falls prevention programs effective at reducing the risk factors for falls in people with type-2 diabetes mellitus and peripheral neuropathy: A systematic review with narrative synthesis. *J Diabetes Complications.* 2017 Feb;31(2):504-516. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.004. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27825536.
- 100- Taveggia G, Villafañe JH, Vavassori F, Lecchi C, Borboni A, Negrini S. Multimodal treatment of distal sensorimotor polyneuropathy in diabetic patients: a randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther.* 2014 May;37(4):242-52. doi: 10.1016/j.jmpt.2013.09.007. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24656867.
- 101- American Thoracic Society Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002.
- 102- Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 2000 Sep;80(9):896-903. PMID: 10960937.
- 103- Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, Fallucca F. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2006 Jul-Aug;20(4):216-23. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.07.005. PMID: 16798472.
- 104- Hung JW, Liou CW, Wang PW, Yeh SH, Lin LW, Lo SK, Tsai FM. Effect of 12-week tai chi chuan exercise on peripheral nerve modulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Rehabil Med.* 2009 Nov;41(11):924-9. doi: 10.2340/16501977-0445. PMID: 19841845.
- 105- Ahmad I, Noohu MM, Verma S, Singla D, Hussain ME. Effect of sensorimotor training on balance measures and proprioception among middle and older age adults with diabetic peripheral neuropathy. *Gait Posture.* 2019 Oct;74:114-120. doi: 10.1016/j.gaitpost.2019.08.018. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31499405.
- 106- Venkataraman K, Tai BC, Khoo EYH, Tavintharan S, Chandran K, Hwang SW, Phua MSLA, Wee HL, Koh GCH, Tai ES. Short-term strength and balance training does not improve quality of life but improves functional status in individuals with diabetic peripheral neuropathy: a

- randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2019 Dec;62(12):2200-2210. doi: 10.1007/s00125-019-04979-7. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31468106; PMCID: PMC6861346.
- 107- Pavana Nair A.P., Effectiveness of core stability exercise and proprioception exercise on balance in subjects with diabetic neuropathy -- a randomized controlled trial, *Indian Journal of Physiotherapy & Occupational Therapy*, Vol. 15 No. 3 (2021), doi: <https://doi.org/10.37506/ijpot.v15i3.16166>.
- 108- Abdelaal AA, El-Shamy SM. Effect of lower body positive pressure aerobic training on fall risk in patients with diabetic polyneuropathy: randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022 Feb;58(1):33-42. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06847-7. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34636527.
- 109- Hung ES, Chen SC, Chang FC, Shiao Y, Peng CW, Lai CH. Effects of Interactive Video Game-Based Exercise on Balance in Diabetic Patients with Peripheral Neuropathy: An Open-Level, Crossover Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Mar 6;2019:4540709. doi: 10.1155/2019/4540709. PMID: 30956680; PMCID: PMC6431378.
- 110- Daud SAH, Rahman MU, Arsh A, Junaid M. Effect of balance training with Biodex Balance System to improve balance in patients with diabetic neuropathy: A quasi experimental study. *Pak J Med Sci*. 2021 Mar-Apr;37(2):389-392. doi: 10.12669/pjms.37.2.2336. PMID: 33679919; PMCID: PMC7931278.
- 111- Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Non-Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2020 Oct;37(10):4096-4106. doi: 10.1007/s12325-020-01462-3. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32809209.
- 112- Jamal A, Ahmad I, Ahamed N, Azharuddin M, Alam F, Hussain ME. Whole body vibration showed beneficial effect on pain, balance measures and quality of life in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *J Diabetes Metab Disord*. 2019 Dec 21;19(1):61-69. doi: 10.1007/s40200-019-00476-1. PMID: 32550157; PMCID: PMC7270395.
- 113- van Deursen R. Footwear for the neuropathic patient: offloading and stability. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S96-S100. doi: 10.1002/dmrr.827. PMID: 18357582.
- 114- Francia P, Bellis A, Seghieri G, Tedeschi A, Iannone G, Anichini R, Gulisano M. Continuous Movement Monitoring of Daily Living Activities for Prevention of Diabetic Foot Ulcer: A Review of Literature. *Int J Prev Med*. 2019 Feb 12;10:22. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_410_17. PMID: 30820309; PMCID: PMC6390424.

115- Zilliox LA, Russell JW. Physical activity and dietary interventions in diabetic neuropathy: a systematic review. *Clin Auton Res.* 2019 Aug;29(4):443-455. doi: 10.1007/s10286-019-00607-x. Epub 2019 May 10. PMID: 31076938; PMCID: PMC6697618.