

Università degli Studi di Verona
Corso di Laurea in Scienze delle Attività Motorie e Sportive

Tesi di Laurea

**ATTIVITA' FISICA SPORTIVA PREVENTIVA E ADATTATA
NEL PAZIENTE DIABETICO CON NEUROPATIA PERIFERICA**

Relatore:

Prof. Paolo Moghetti

Correlatore:

Dott.ssa Elisabetta Bacchi

Laureando:

Alessandro Obrelli

Anno Accademico 2014/2015

*“A Gloria, con me
nei sogni e nelle difficoltà...”*

INDICE

<i>ABSTRACT</i>	9
1. INTRODUZIONE: IL DIABETE MELLITO	11
2. IL DIABETE TIPO 2: DEFINIZIONE, DIAGNOSI, FISIOPATOLOGIE	13
3. MONITORAGGIO E TERAPIE DEL DIABETE TIPO 2	17
3.1 Il monitoraggio glicemico	17
3.2 La dieta	18
3.3 La terapia farmacologica	19
4. COMPLICANZE MICROVASCOLARI E MACROVASCOLARI DEL DIABETE TIPO 2 ..	21
4.1 Complicanze macrovascolari	21
4.2 Complicanze microvascolari	24
4.2.1 Retinopatia diabetica	24
4.2.2 Nefropatia diabetica	26
4.2.3 Neuropatia diabetica	27

5. NEUROPATIA PERIFERICA E PIEDE DIABETICO	29
5.1 La neuropatia periferica diabetica.....	29
5.2 Il piede diabetico	32
5.3 Il piede di Charcot.....	35
5.4 Gli interventi e i provvedimenti	35
6. RACCOMANDAZIONI DELL'ESERCIZIO FISICO-SPORTIVO NEL DIABETE TIPO 2	37
6.1 Training aerobico	39
6.2 Training di resistenza muscolare.....	40
6.3 Training supervisionato.....	41
6.4 Training combinato	41
6.5 Mobilità articolare.....	41
6.6 Esercizio fisico non strutturato	42
7. LINEE GUIDA DELL'ESERCIZIO FISICO NEL DIABETICO COMPLICATO DA NEUROPATIA PERIFERICA	45
8. LINEE GUIDA DELL'ESERCIZIO FISICO NEL DIABETE CON ALTRE COMPLICANZE	47
8.1 Complicanze vascolari	47
8.2 Neuropatia diabetica autonoma.....	48
8.3 Retinopatia diabetica.....	48

8.4 Nefropatia diabetica e microalbuminuria.....	49
9. EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO SULLA NEUROPATIA PERIFERICA	51
10. DISCUSSIONE	59
BIBLIOGRAFIA.....	63
RINGRAZIAMENTI.....	79

ABSTRACT

Questa tesi ha come obiettivo sintetizzare le conoscenze sui rapporti fra neuropatia diabetica ed esercizio fisico nei soggetti con diabete tipo 2, sia valutando l'efficacia preventiva dell'attività fisica-sportiva riguardo alla comparsa di neuropatia periferica che gli eventuali effetti terapeutici dell'esercizio fisico nei pazienti già complicati da neuropatia periferica. Per rispondere a questi quesiti è stata analizzata sistematicamente la letteratura in lingua inglese sul tema attraverso una ricerca su PubMed.

Da questa analisi è emerso che pochi sono gli studi che hanno trattato sino ad ora queste tematiche. Complessivamente questi studi suggeriscono che l'esercizio fisico aerobico, a lungo termine, di intensità lieve-moderata è in grado di ridurre il rischio di insorgenza della neuropatia periferica, di circa il 17%, in questi soggetti. E' stato osservato che un programma di esercizio aerobico può influenzare positivamente sia i parametri neuromuscolari motori che sensitivi nei soggetti diabetici. L'esercizio fisico è in grado infatti di migliorare la velocità di conduzione dei nervi motori e di migliorare la soglia di percezione vibratoria del piede. In un recente passato, l'attività motoria che comporti microtraumatismi gravitazionali sugli arti inferiori era controindicata nei pazienti diabetici con neuropatia periferica. Recenti studi, al contrario, hanno portato a concludere che il cammino ad intensità moderata non aumenta il rischio di ulcere o anche di ri-ulcerazione nei pazienti neuropatici. Attualmente, le linee guida congiunte dell'American College of Sport Medicine e dell'American Diabetes Association suggeriscono quindi, ai soggetti diabetici con neuropatia che non presentino ulcere ai piedi, di intraprendere una attività fisica aerobica ad intensità moderata anche sotto forma di cammino. Chiunque presenti ferite ai piedi o ulcere acute dovrebbe però evitare questa tipologia di esercizio. Tuttavia, va tenuto presente che il livello di attività motoria giornaliera e la velocità del passo si riducono con il peggiorare della neuropatia periferica. Alcuni studi sottolineano l'importanza della presenza di un operatore esperto di attività fisica nella programmazione, gestione e supervisione dell'attività fisica.

In conclusione, i soggetti diabetici con neuropatia periferica, in assenza di ulcere acute, possono partecipare ad esercizi di intensità moderata anche quando questi prevedono lo scarico del peso del corpo sugli arti inferiori. È plausibile ritenere che il cammino ad intensità moderata non aumenti il rischio di ulcere o ri-ulcerazione, nei soggetti diabetici con neuropatia periferica.

1. INTRODUZIONE: IL DIABETE MELLITO

Il diabete mellito è una sindrome dovuta a deficit assoluto o relativo di insulina, caratterizzata da alterazioni metaboliche (in primo luogo, ma non solo, iperglicemia) che portano a complicanze a lungo termine che coinvolgono principalmente occhi, reni, nervi e vasi.

Nel 1979 il *National Diabetes Data Group (NDDG)* ha rivisto la classificazione del diabete e proposto criteri diagnostici che sono stati adottati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e successivamente da tutto il mondo scientifico, con alcune piccole modifiche. Fino al 1979 il criterio per classificare il diabete era l'età, distinguendo il diabete giovanile da quello dell'adulto. Questo criterio, non corretto, è stato abbandonato per lasciare il posto ad altri due nuovi criteri, uno etiopatogenetico e l'altro clinico.

In base al primo criterio (etiopatogenetico) si sono riconosciute due forme principali di diabete, quello di tipo 1, caratterizzato spesso dalla presenza di fenomeni immunitari (anticorpi anti-isola pancreatica), e quello di tipo 2, caratterizzato invece da alterazioni dei meccanismi di secrezione e di azione dell'insulina; in base al secondo criterio (clinico) si sono distinte una forma in cui il trattamento insulinico era necessario per la sopravvivenza (insulino-dipendente) e una in cui il paziente poteva essere trattato con dieta e ipoglicemizzanti orali (insulino-indipendente) (*Andreoli, 2001*).

Successivamente un comitato internazionale di diabetologi ha raccomandato alcuni cambiamenti nell'approccio alla classificazione del diabete, che sono stati approvati dall'*American Diabetes Association* e dalla *World Health Organization*. È stato in sostanza abbandonato il criterio clinico, mantenendo solo quello etiopatogenetico, eliminando i riferimenti al diabete "insulino-dipendente" e "insulino-indipendente" e i loro acronimi "IDDM" e "NIDDM". Sono rimasti invece i termini "diabete tipo 1" e "diabete tipo 2" (*Greenspan, 2009*).

Queste due forme di diabete presentano diverse differenze (*Camanni, 2012*):

- Il Diabete tipo 1 rappresenta circa il 3-6% dei casi, è una malattia autoimmune e colpisce prevalentemente l'età infantile e giovanile; è caratterizzato da una carenza assoluta di secrezione insulinica e richiede necessariamente il trattamento insulinico, spesso fin dall'inizio.
- Il Diabete tipo 2 rappresenta circa il 95% dei casi ed è caratteristico dell'età adulta e senile; è causato sia da riduzione dell'azione insulinica (insulino-resistenza), sia da una relativa insufficienza secretoria insulinica (insulino-deficienza) ed è in genere controllabile con dieta, esercizio fisico e ipoglicemizzanti orali, mentre il trattamento insulinico si rende eventualmente necessario solo dopo numerosi anni di malattia.

Come già detto, il diabete tipo 2 è legato all'obesità, che ne è un fattore causale.

Agli inizi del 1900, quando lo stile di vita era profondamente diverso dall'attuale, il Diabete tipo 2 colpiva meno di 5 persone su 100.000. Oggi, agli inizi del Secondo Millennio, la sua frequenza si è incrementata di 1.000 volte, arrivando a circa 5.000 casi ogni 100.000 persone. Ci sono oggi oltre 20 milioni di pazienti diabetici solo negli USA (*Gregg, 2004*).

In gran parte del mondo si sta verificando un esponenziale incremento dell'obesità e del sovrappeso. Il fenomeno è osservabile anche in Italia che vede il 5-6% della popolazione affetta da questa patologia (*Nacci, 2012*).

Ci sono poi altre ed eterogenee forme di diabete, che vengono raggruppate in un'unica entità di forme secondarie, sia ad altre malattie endocrine che a sindromi genetiche, con difetti sia della funzione della beta-cellula che dell'azione insulinica, o concomitanti a patologie del pancreas esocrino, a infezioni, ad abuso di farmaci, ad agenti chimici, e a rare forme di patologie immunomediate (*Monaco, 2010-2011*).

Uno spazio a se ha infine il diabete gestazionale, fenomeno transitorio associato alla gravidanza, che peraltro comporta un alto rischio che successivamente si sviluppi un diabete definitivo, soprattutto di tipo 2.

Assegnare a un individuo un tipo di diabete piuttosto che un altro non è sempre facile e può essere necessario del tempo per una corretta classificazione (*American Diabetes Association, 2010*).

2. IL DIABETE TIPO 2: DEFINIZIONE, DIAGNOSI, FISIOPATOLOGIA

Il diabete mellito tipo 2 è uno dei disordini metabolici più comuni in tutto il mondo (*Andreoli, 2001*). Questa forma di diabete, precedentemente denominata diabete non insulino-dipendente (NIDDM), o diabete della maturità, o “diabete grasso”, si presenta tipicamente nell’età matura o senile (picco di incidenza 50-60 anni) e si caratterizza per la presenza di un variabile grado di insulino-resistenza. Nei soggetti affetti da tale patologia non vi è un deficit insulinico assoluto, ma la risposta insulinica è inadeguata a compensare la resistenza periferica all’ormone: è giustificata la definizione di insulinodeficienza relativa.

A differenza del diabete tipo 1, immunomediato, nella maggior parte dei casi non c’è evidenza di autoimmunità specifica alle indagini sierologiche e istopatologiche.

Anche per questa malattia è riconosciuta una patogenesi multifattoriale con evidenza di una predisposizione sia genetica, sia ambientale. La predisposizione genetica appare più forte che nel diabete tipo 1 (familiarità positiva in circa il 40% dei casi, concordanza tra gemelli identici vicina al 100%), ma al momento non sono stati identificati dei marker genetici che identifichino i soggetti predisposti e non è riscontrabile un’associazione con il sistema HLA (*Human Leucocyte Antigens*), un complesso di antigeni codificati da una serie di geni localizzati sul braccio corto del cromosoma 6. I determinanti HLA sono coinvolti nei processi di riconoscimento e comunicazione immunologica, e condizionano, in sostanza, la risposta immune.

Meglio definiti sono i fattori ambientali, che comprendono l’età, l’obesità, la sedentarietà e la dieta; si tratta di fattori in grado di aggravare la resistenza dei tessuti all’azione dell’insulina, spesso già presente come predisposizione alla malattia. L’insulinoresistenza caratteristica di questi diabetici è alla base della frequente coesistenza di altre alterazioni metaboliche, come ipertrigliceridemia, iperuricemia, steatosi epatica, ipertensione arteriosa, e bassi livelli di colesterolo HDL (*high density lipoprotein*) che contribuiscono a spiegare l’elevato rischio vascolare di questi pazienti (*Camanni, 2012*).

I dati sulla prevalenza del diabete tipo 2 mostrano una differenza notevole tra Paesi poveri e ricchi: essa è, infatti, inferiore all’1% in alcuni Paesi (come Tanzania e Nuova Guinea) mentre nei Paesi occidentali la prevalenza è del 3-10%. Prevalenze ancora più elevate si riscontrano in particolari gruppi etnici, fino ad arrivare al 40-50% negli Indiani Pima dell’Arizona. La prevalenza del diabete di tipo 2 in Italia è in continua crescita a causa dell’aumento dell’obesità e della sedentarietà e il diabete noto supera ormai il 6%, come dimostrano i dati dello studio Arno.

Il diabete tipo 2 nei primi anni è in genere asintomatico e può rimanere misconosciuto. Non di rado la diagnosi viene posta pertanto a seguito delle manifestazioni cliniche legate alle complicanze già in atto. L'accertamento della malattia con indagini mirate (test da carico orale di glucosio) fornisce percentuali di prevalenza più elevate, attorno al 10%. È prevista una ulteriore progressione della prevalenza della malattia nel corso dei prossimi 10-15 anni e in Italia si dovrebbe arrivare a quell'epoca intorno all'8%.

Come ricordato, questa forma di diabete si associa spesso ad altre condizioni dismetaboliche, quali obesità, ipertensione, dislipidemia.

La caratteristica fisiopatologica che più connota il diabete tipo 2 è l'insulinoresistenza associata ad una relativa insulinodeficienza. L'insulinoresistenza è quella condizione caratterizzata da una ridotta capacità dell'insulina a inibire la produzione epatica di glucosio e a indurre un'efficiente utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti periferici insulino-sensibili. Il fegato rappresenta il sito più importante di insulino-resistenza in condizioni di digiuno, mentre nella fase post-prandiale l'iperglicemia è prevalentemente determinata dalla resistenza del tessuto muscolare all'azione ormonale. I meccanismi cellulari dell'insulino-resistenza sono rappresentati da difetti recettoriali (riduzione del legame dell'insulina al recettore) ma più spesso post-recettoriali (riduzione della fosforilazione in tirosina del recettore dell'insulina e di altri mediatori del segnale insulinico intracitoplasmatico, alterazioni dei meccanismi di trasporto del glucosio all'interno delle cellule, riduzione dell'attività di enzimi chiave del metabolismo del glucosio quali la glicogeno-sintetasi e la piruvato-deidrogenasi) (Camanni, 2012).

La produzione epatica di glucosio è costantemente aumentata nei pazienti diabetici di tipo 2 con lieve iperglicemia a digiuno. Con glicemie a digiuno ≥ 140 mg/dl la produzione epatica di glucosio è aumentata di circa 2-3 volte. Poiché l'insulina mostra una potente azione inibitrice sulla produzione epatica di glucosio, è evidente che esista una resistenza epatica all'insulina. Tuttavia, da un punto di vista quantitativo, l'aumentata produzione epatica di glucosio incide solo per il 5-10% nel determinare iperglicemia.

In termini quantitativi, il muscolo è il principale organo insulino-dipendente: circa l'80% del glucosio ingerito viene utilizzato dal muscolo; una riduzione di questa quota per la presenza di insulino-resistenza, se non compensata da un contestuale aumento della secrezione insulinica, determina alterata tolleranza ai carboidrati.

Il tessuto adiposo contribuisce all'utilizzazione insulino-mediata di glucosio per una quota inferiore al 5%. Tuttavia, la resistenza insulinica a livello dell'adipocita può indirettamente contribuire al peggioramento della sensibilità insulinica muscolare ed in generale della tolleranza glucidica. L'insulina, infatti, nell'adipocita inibisce la lipolisi, ossia la scissione dei trigliceridi in glicerolo ed

acidi grassi liberi (*FFA, free fatty acids*). La resistenza all'azione anti-lipolitica dell'insulina determina un aumento dell'immissione in circolo degli acidi grassi liberi che:

- Con un meccanismo di “competizione di substrato” riducono nel muscolo l'ossidazione del glucosio con aumento di lattato e alanina, prodotti terminali della glicolisi anaerobica;
- Inibiscono direttamente il trasporto di glucosio;
- Determinano un aumento della produzione epatica di glucosio;

Questi meccanismi sono esaltati nei pazienti obesi ed in particolare in quelli con distribuzione centrale o viscerale dell'adipe.

L'insulinoresistenza da sola non è però in grado di determinare iperglicemia (*Camanni, 2012*). Nel diabete di tipo 2 è infatti presente, ed è un elemento fisiopatologico altrettanto importante, una relativa insulinodeficienza, cioè una ridotta capacità del pancreas ad aumentare adeguatamente la secrezione di insulina come richiesto dallo stato di insulinoresistenza.

Nel diabete di tipo 2 l'insulinemia può essere diminuita, normale o anche elevata, ma non è quasi mai molto ridotta, giustificando la scarsa tendenza alla chetosi: il paziente presenta però comunque una diminuzione della secrezione insulinica, se confrontata con quella di soggetti normali paragonabili per peso corporeo e livelli glicemici. La contemporanea presenza delle due fondamentali componenti fisiopatologiche illustrate, insulinoresistenza e insulinodeficienza, determina l'iperglicemia.

L'iperglicemia può provocare a sua volta un'ulteriore riduzione della secrezione pancreatica di insulina (effetto tossico del glucosio, glucotossicità). Questo effetto giustifica l'osservazione clinica che nel diabete di tipo 2 il ripristino della normoglicemia produce un miglioramento della funzione secretoria pancreatica e della risposta alla terapia.

Oltre all'insulinoresistenza e all'insulinodeficienza, nel diabete di tipo 2 è stata documentata anche un'alterazione del sistema incretinico. Le due principali incretine, GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), ormoni secreti dall'apparato gastrointestinale in risposta all'introduzione di cibo, sono in grado di incrementare la secrezione pancreatica glucosio-dipendente di insulina. Il GLP-1, ma non il GIP, interviene inoltre nell'inibire la secrezione di glucagone e nel controllare l'omeostasi glucidica tramite attività extra-pancreatiche quali l'inibizione della gluconeogenesi epatica, la stimolazione della sintesi di glicogeno nel muscolo, il rallentamento dello svuotamento gastrico e conseguentemente dell'assorbimento del glucosio. Nel diabete di tipo 2 sono stati documentati livelli post-prandiali di GLP-1 ridotti rispetto ai soggetti normali; la secrezione di GIP è invece conservata, ma sembra presente una condizione di resistenza a questa incretina.

Il diabete tipo 2 è una malattia a lenta evoluzione, preceduta da una lunga fase preclinica. Una fase di ridotta tolleranza al glucosio può precedere l'insorgenza del diabete tipo 2 anche di anni. D'altra parte è possibile che, in pazienti con ridotta tolleranza al glucosio, un'attenta correzione dei fattori di rischio, principalmente dell'obesità, possa prevenire lo sviluppo del diabete. È stato, infatti, documentato che la riduzione del peso corporeo riduce la resistenza dei tessuti periferici all'insulina e migliora la risposta delle cellule beta al glucosio.

Il diabete tipo 2 può presentare all'esordio manifestazioni aspecifiche di tipo flogistico o distrofico. Solo nel 30% circa dei pazienti si riscontrano segni caratteristici del diabete, quali poliuria e polidipsia, correlati all'iperglicemia e alla diuresi osmotica. Sovente questa forma di diabete è completamente asintomatica, rilievo che rende ragione della frequente occasionalità della diagnosi, del ritardo diagnostico, stimato in media tra quattro e sei anni e, infine, del non raro riscontro (già al momento della diagnosi) delle complicanze tipiche della malattia. La chetosi e la chetoacidosi sono rare ma non eccezionali e possono insorgere in occasione di gravi stress o malattie acute intercorrenti.

Recentemente l'*ADA (2010)* ha proposto il riconoscimento del valore dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) come criterio diagnostico aggiuntivo per il diabete, alternativo ai classici criteri basati sulla glicemia a digiuno o dopo carico orale di glucosio. I criteri diagnostici attuali sono pertanto quelli di seguito esposti.

In assenza di sintomi tipici, la diagnosi di diabete è definita dalla presenza di almeno uno di questi parametri:

- a) Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (dopo almeno 8 ore di digiuno);
- b) Glicemia ≥ 200 mg/dl due ore dopo carico orale di 75g di glucosio (test di tolleranza orale al glucosio, OGTT, oral glucose tolerance test);
- c) $HbA_{1c} \geq 6,5\%$

L'alterazione di uno di questi parametri deve essere confermata in una seconda occasione. In presenza dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), per porre la diagnosi di diabete è sufficiente un valore random di glicemia ≥ 200 mg/dl.

Concordano con questi punti sia *Camanni (2012)* che *Monaco (2010)*, mentre *Andreoli (2001)* riporta come dato di glicemia a digiuno un valore ≥ 140 mg/dl.

3. MONITORAGGIO E TERAPIA DEL DIABETE TIPO 2

L'obiettivo della terapia del diabete è quello di controllare l'iperglicemia per ridurre il rischio delle complicanze della malattia: sia di quelle acute (chetoacidosi diabetica, sindrome iperglicemica iperosmolare, acidosi lattica) sia di quelle a lungo termine, microvascolari (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovascolari (malattia cerebrovascolare e cardiovascolare, vasculopatia periferica) (Monaco, 2011).

3.1 Il monitoraggio glicemico

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che le complicanze microangiopatiche sono assai infrequenti se la glicemia a digiuno è minore di 126 mg/dl e quella postprandiale di 200 mg/dl, mentre per la prevenzione del danno vascolare da macroangiopatia i valori della glicemia, del quadro lipidico (colesterolo LDL <130 mg%) e della pressione arteriosa (<130/85) debbono essere per quanto possibile normali.

Il monitoraggio ottimale del controllo glicemico implica misurazioni della glicemia da parte del paziente e l'organizzazione di un controllo a lungo termine da parte del medico (misurazione dell'HbA1C e revisione delle auto-misurazioni glicemiche del paziente). Queste misurazioni sono complementari: le determinazioni del paziente forniscono un quadro del controllo glicemico a breve termine, mentre l'HbA1C riflette il controllo glicemico medio dei precedenti 2-3 mesi.

L'automonitoraggio della glicemia è importante nella gestione del diabete e consente al paziente di controllare la glicemia in ogni momento. Integrando le misurazioni glicemiche con la storia alimentare, le modificazioni terapeutiche e l'attività fisica, il medico e il paziente possono migliorare il programma di trattamento. Il diabete di tipo 2 richiede controlli meno frequenti rispetto al diabete di tipo 1. Gli individui con diabete di tipo 2 che assumono ipoglicemizzanti orali dovrebbero utilizzare questo strumento come mezzo per verificare l'efficacia della terapia e l'influenza della dieta. Poiché i livelli glicemici fluttuano meno in questi individui, una o due misurazioni al giorno (o meno) possono essere in genere sufficienti. Va sottolineato che il dosaggio del glucosio urinario non permette una valutazione accurata del controllo glicemico.

La misurazione dell'emoglobina glicata è il metodo standard per verificare il controllo glicemico a lungo termine. Quando la glicemia è costantemente elevata si assiste ad un incremento della glicosilazione non enzimatica dell'emoglobina; quest'alterazione riflette l'andamento glicemico dei precedenti 2-3 mesi, poiché gli eritrociti hanno una vita media di 120 giorni. L'HbA1C deve essere misurata in tutti gli individui con diabete, durante la valutazione iniziale e come componente del trattamento integrato del diabete. Quale indicatore principale delle complicanze a lungo termine del

diabete, la HbA1C dovrebbe riflettere almeno in parte le misurazioni a breve termine dell'automonitoraggio (*Harrison, 2005*).

Sulla base di studi di intervento si ritiene che il controllo metabolico può essere considerato buono quando i livelli sierici di HbA1C sono inferiori a 53 mmol/mol o 7%: questo rappresenta l'obiettivo terapeutico per la prevenzione delle complicanze croniche nel diabete nella maggioranza dei pazienti. Nel paziente anziano e con ridotta aspettativa di vita gli obiettivi glicemici sono molto meno ambiziosi e la terapia è volta soprattutto ad evitare i sintomi clinici dell'iperglicemia.

L'approccio terapeutico al diabete comprende presidi non farmacologici (abitudini alimentari e attività fisica) e presidi farmacologici. È inoltre fondamentale, per garantire il successo terapeutico, che il paziente venga educato a gestire la propria malattia (*Monaco, 2010*).

Gli elementi principali della terapia sono una dieta personalizzata, l'educazione del paziente diabetico (automonitoraggio metabolico ed autogestione), l'attività fisica, gli antidiabetici orali, il corretto trattamento degli altri fattori di rischio (obesità, dislipidemia, ipertensione, malattie cardiovascolari, infezioni, errori igienico-dietetici, abitudini di vita) (*Andreoli, 2001*).

3.2 La dieta

Una dieta ben bilanciata e nutriente resta un elemento fondamentale della terapia per il diabete. Purtroppo, in molti casi, i pazienti con diabete non seguono la loro dieta: nel prescriverla è importante mettere gli obiettivi dietetici in relazione con il tipo di diabete. Nei pazienti obesi con iperglicemia lieve l'obiettivo principale della terapia dietetica è la riduzione del peso con le limitazioni della dieta.

L'adozione di un corretto regime alimentare rappresenta un presidio terapeutico fondamentale nel diabete di tipo 2 e in molti casi può da solo permettere un adeguato controllo della malattia. La terapia dietetica ha lo scopo di ottimizzare il controllo dietetico nell'ambito di un programma di prevenzione delle complicanze micro e macro vascolari.

Il programma alimentare deve essere accuratamente individualizzato in base ai bisogni specifici del singolo soggetto.

Uno degli obiettivi della terapia dietetica è quello di ridurre l'eccesso ponderale e questo si ottiene ricorrendo ad un regime alimentare ipocalorico, cioè diminuendo l'apporto di calorie di 300-500 Kcal/die rispetto al fabbisogno teorico e promuovendo un contemporaneo incremento dell'attività fisica (almeno 200-300 Kcal/die).

Diversi studi hanno dimostrato che è sufficiente una modesta perdita di peso, pari al 5% circa del peso iniziale, per ottenere un miglioramento sensibile della sensibilità insulinica e la riduzione della produzione epatica di glucosio. Il calo ponderale può inoltre contribuire a ridurre il fabbisogno dei

farmaci ipoglicemizzanti e a migliorare gli altri fattori di rischio cardiovascolare, come la pressione arteriosa e la dislipidemia.

La quota di carboidrati consigliata deve essere composta quanto più possibile da alimenti con basso indice glicemico; l'apporto di proteine deve essere compreso tra il 10-20% delle calorie totali, ciò che corrisponde a 0,8-1,2 g/kg di peso ideale/die. A causa dell'elevato rischio cardiovascolare del paziente diabetico è necessario limitare l'apporto di grassi: in particolare l'apporto di grassi saturi deve essere inferiore al 7-8% delle calorie totali, mentre quello di grassi insaturi (monoinsaturi) deve rappresentare il 10-15% delle calorie totali. La quota di colesterolo alimentare non deve eccedere i 300 mg/die e deve essere minore di 200 mg/die nei pazienti con ipercolesterolemia (*Monaco, 2010-2011*).

Nel paziente affetto da diabete di tipo 2 talvolta le modificazioni delle abitudini di vita sono da sole sufficienti a garantire un buon controllo metabolico. Nel caso in cui l'adozione di un corretto regime alimentare associato ad un esercizio fisico regolare non consenta di raggiungere un controllo metabolico accettabile è necessario instaurare la terapia farmacologica (*Monaco, 2010*).

3.3 La terapia farmacologica

Oltre all'insulina, vi sono diversi farmaci per curare il diabete tipo 2, che appartengono a cinque categorie:

- I farmaci secretagoghi o insulino-secernenti, rappresentati dalle sulfoniluree e dai derivati della meglitinide, che promuovono la secrezione pancreatica di insulina agendo sul recettore SUR; questo gruppo di molecole ha azioni qualitativamente simili, ma con notevoli differenze riguardo alla potenza d'azione. Il meccanismo d'azione principale è quello di stimolare il rilascio di insulina da parte delle cellule beta del pancreas.
- Gli insulino-sensibilizzanti, costituiti dalle biguanidi, che migliorano la sensibilità all'insulina prevalentemente a livello epatico, e dai tiazolidinedioni, che aumentano la sensibilità insulinica soprattutto a livello del tessuto adiposo e del muscolo scheletrico. A differenza delle sulfoniluree, le biguanidi non richiedono delle cellule beta pancreatiche funzionanti per abbassare la glicemia. La metformina, una biguanide che induce meno facilmente acidosi lattica, ha sostituito la fenformina nella terapia del diabete.
- Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi (acarbosio), che riducono l'assorbimento intestinale dei carboidrati.
- Gli analoghi del GLP-1 o incretino-mimetici, come l'exenatide, aumentano la secrezione di insulina glucosio-dipendente mimando l'azione dell'ormone naturale prodotto dalle cellule

intestinali; in questa categoria vanno compresi anche gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV, che prolungano l'emivita del GLP-1 inibendone la degradazione.

- Gli inibitori del trasportatore SGLT-2, che impediscono il riassorbimento renale di glucosio. E' la categoria di più recente introduzione in commercio.

Nei diabetici di tipo 2 nei quali i presidi terapeutici appena elencati non permettono di raggiungere un buon controllo glicemico può rendersi necessaria la terapia insulinica (*Monaco, 2010*).

Nello stabilire il piano terapeutico da attuare nel singolo paziente bisogna considerare fattori quali l'età, l'aspettativa di vita, gli orari scolastici o lavorativi, l'attività fisica, le abitudini alimentari, il livello culturale, le condizioni socio economiche, la personalità, la presenza di complicanze diabetiche o di altre patologie associate (*Monaco, 2011*).

Tra le terapie del diabete di tipo 2 (e di tipo 1) troviamo anche l'attività fisica. Per completezza si rimanda al capitolo relativo alle raccomandazioni dell'esercizio fisico e sportivo nel diabete di tipo 2.

4. COMPLICANZE MICROVASCOLARI E MACROVASCOLARI DEL DIABETE TIPO 2

Le complicanze ricollegabili al diabete mellito si dividono in: acute (chetoacidosi diabetica, sindrome iperglicemica iperosmolare, acidosi lattica) e croniche. Queste ultime si distinguono in complicanze macrovascolari (macroangiopatia - malattia cardiovascolare e sindrome metabolica) e microvascolari (microangiopatia - retinopatia, nefropatia, neuropatia).

I decessi nei diabetici, di solito, sono da attribuirsi alle complicanze da malattie cardio-vascolari (infarto miocardico acuto, ictus cerebrale, arresto cardio-vascolare), causa fino al 65% delle morti di tutti i pazienti affetti.

Nonostante queste complicanze, la maggior parte dei pazienti diabetici non è consapevole della gravità di questi rischi: questo nesso spiega probabilmente perché il diabete mellito colpisca prevalentemente le fasce meno istruite della popolazione, anche se altri fattori possono contribuire a questa osservazione.

4.1 Complicanze macrovascolari

Il diabete può essere associato con altre anomalie metaboliche, oggi comunemente denominate “*sindrome metabolica*”. L’iperglicemia in questi pazienti è spesso associata con dislipidemia e ipertensione, che insieme contribuiscono a favorire la malattia coronarica e l’ictus. È stato suggerito che questa aggregazione sia causata dalla resistenza all’insulina.

È importante tenere presente questo concetto perché lo scopo della terapia in questi pazienti non è solamente la correzione dell’iperglicemia ma anche la gestione dell’aumento della pressione arteriosa e dell’iperlipidemia, che causano in questi pazienti una considerevole morbilità e mortalità cardiovascolare.

Tra le complicanze macrovascolari le principali sono l’infarto miocardico e l’ictus cerebrale. La base comune di tali complicanze è il danno iperglicemico cronico, che si riflette su tutto l’endotelio vascolare. La macroangiopatia può interessare anche il circolo mesenterico e soprattutto le arterie degli arti inferiori.

A livello cardiaco il diabete esercita effetti avversi anche attraverso la cardiomiopatia diabetica, un quadro di disfunzione che riconosce nella sua patogenesi anche le alterazioni del metabolismo del glucosio e degli acidi grassi.

Gli *Standard italiani per la cura del diabete mellito (2014)* sottolineano come le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbilità dei soggetti diabetici. I diabetici italiani presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40% rispetto alla popolazione non diabetica,

eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica. La diagnosi di diabete tipo 2 è preceduta mediamente da una fase della durata di circa 7 anni nella quale la malattia è silente ma il rischio cardiovascolare è già comparabile a quello del diabete noto. Il diabete tipo 2 è un fattore di rischio indipendente per le patologie macrovascolari e condizioni coesistenti, quali ipertensione, dislipidemia, fumo di sigaretta ecc., sono altrettanti fattori di rischio cardiovascolari indipendenti. Considerando, però, la molteplicità dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nel diabete e le loro interazioni, è importante sottolineare che i risultati più importanti, in termini di riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (oltre il 50%) si sono ottenuti con un intervento intensivo teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto solo un approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico ma esteso alle diverse componenti del rischio cardiovascolare, può consentirci di ridurre in maniera clinicamente significativa l'impatto delle complicanze macroangiopatiche sulla mortalità e morbilità del diabete.

Numerose linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico sottolineano l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare globale (età, sesso, familiarità per coronaropatia o morte improvvisa, attività fisica, fumo, peso corporeo e distribuzione del grasso corporeo, durata della malattia diabetica, controllo glicemico, pressione arteriosa, microalbuminuria, lipidi plasmatici), nonché della stratificazione del rischio mediante l'utilizzo di algoritmi. E' utile ricordare come molti algoritmi per il calcolo del rischio cardiovascolare non siano ottimali: da un lato perché considerano il diabete come una variabile dicotomica (presenza/assenza), senza prendere in considerazione la durata di malattia e il grado di compenso metabolico, dall'altro perché disegnati per popolazioni a più elevato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione italiana. Nel 2004 sono state proposte dall'Istituto Superiore di Sanità le carte del rischio: pur essendo state disegnate sulla popolazione italiana continuano a considerare il diabete come una variabile dicotomica; non rappresentano, pertanto, ancora uno strumento ottimale per il calcolo del rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica italiana.

In studi condotti in Finlandia è stata documentata una correlazione lineare tra controllo glicemico e rischio coronarico in diabetici tipo 2 di età compresa tra i 45 e i 74 anni: è emerso che un aumento dell'HbA1C dell'1% è associato con un RR (rischio relativo) di 1,18 (IC 95% 1,10 -1,26). È interessante l'osservazione di un'associazione tra compenso glicemico e macroangiopatia meno forte di quella riscontrata con la microangiopatia (una riduzione dell'HbA1C dell'1%, sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2, può ridurre nel tempo di oltre il 30% le complicanze microvascolari). Parimenti, nell'UKPDS il trattamento intensivo del diabete si è rivelato efficace nel

diminuire le complicanze microvascolari, ma non ha avuto successo nel ridurre in modo statisticamente significativo la mortalità correlata al diabete e gli infarti miocardici.

Questi dati inducono ad ipotizzare che la glicemia a digiuno e/o la HbA1C non descrivano completamente l'impatto del disturbo glicemico sulla malattia cardiovascolare e che vi possano essere altri parametri glicemici che devono essere presi in considerazione. In particolare, un ruolo di sempre maggiore importanza viene attribuito alle escursioni glicemiche e soprattutto ai picchi iperglicemici postprandiali, che sembrano accompagnarsi ad un incremento indipendente del rischio cardiovascolare.

Nel 2001 i ricercatori dell'*UKPDS* hanno formulato un algoritmo nel quale vengono presi in considerazione sia la durata di malattia sia il valore di HbA1C (*UKPDS RISK ENGINE*). Le linee-guida dell'*IDF*, sulla base delle considerazioni sopra esposte, considerano questo algoritmo come il più idoneo per la popolazione diabetica.

Gli studi epidemiologici indicano che un aumento della concentrazione plasmatica del glucosio sopra 100 mg/dl, ben al di sotto dei limiti di diagnosi del diabete mellito, si associa a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, sostenendo l'ipotesi che l'iperglicemia (o qualche fattore a essa strettamente correlato) è rilevante.

Le alterazioni del profilo lipidico dei pazienti diabetici di tipo 2 sono varie: ipertrigliceridemia, diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL, LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale. L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica aterogena", che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici. Tra le sopra descritte alterazioni lipidiche, l'aumento del colesterolo LDL non è strettamente dipendente dalla presenza del diabete; ciononostante esso costituisce il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare anche nel paziente diabetico.

L'ipertensione arteriosa è una comorbilità comune del diabete: colpisce la maggior parte dei soggetti diabetici con una prevalenza che dipende dal tipo di diabete, dall'età, dall'etnia e dalla presenza di obesità. Nel diabete di tipo 2 coesiste con altri fattori di rischio cardio-metabolico ed è spesso già presente alla diagnosi di diabete. Un obiettivo pressorio <130/80 mmHg è raccomandato in particolare nei soggetti diabetici con micro- e macroalbuminuria.

I dati degli Annali AMD 2010 indicano che il 17% dei pazienti diabetici italiani di tipo 2 sono fumatori. I soggetti fumatori inoltre presentano un profilo lipidico pro-aterogeno con aumento di colesterolo totale, trigliceridi e VLDL e diminuzione delle HDL. Nei diabetici fumatori vi è un rischio aumentato di morbilità e di morte prematura associate alle complicanze macroangiopatiche. Il fumo di sigaretta, inoltre, svolge anche un ruolo nella patogenesi delle complicanze microvascolari.

L'utilizzo di uno score di rischio coronarico consente non solo di considerare i classici fattori cardiovascolari come variabili continue ma anche di integrare il loro valore prognostico. La scelta dello UKPDS Risk Engine è basata sul fatto che è stato calcolato su una popolazione affetta da diabete mellito tipo 2 ed è l'unico algoritmo che prenda in considerazione, nel calcolo del rischio, il controllo glicemico espresso come emoglobina glicata e la durata del diabete. D'altra parte, il suo potere predittivo può essere sovrastimato in una popolazione come quella italiana, a minor rischio coronarico rispetto a quella britannica.

4.2 Complicanze microvascolari

Diversi organi e tessuti possono essere sede di micro-angiopatie, l'alterazione che più caratterizza il danno d'organo nella malattia diabetica.

4.2.1 RETINOPATIA DIABETICA

L'eccesso di glucosio determina nell'occhio alterazioni endoteliali con aumento della permeabilità capillare, ispessimento della membrana basale, perdita di periciti e presenza di aree di ipoperfusione fino all'occlusione dei capillari retinici. Queste alterazioni innescano una serie di meccanismi che portano allo sviluppo di micro aneurismi e alla neoformazione di vasi retinici sotto lo stimolo di alcuni fattori di crescita con sovvertimento della struttura retinica, compromissione funzionale e progressivo calo del visus fino alla cecità (Camanni, 2012).

La retinopatia può essere suddivisa in una forma non proliferante, in una forma proliferante e in uno stadio definito di oftalmopatia diabetica avanzata (Tab. 1).

<p><i>Retinopatia non proliferante.</i> Suddivisa in due stadi in relazione alla gravità dell'alterazione. Nella retinopatia non proliferante lieve o moderata sono riscontrabili microaneurismi (dilatazione dei capillari retinici) ed emorragie puntiformi. In uno stadio più avanzato (retinopatia preproliferante non proliferante grave) si riscontrano dilatazioni venose con irregolarità di calibro, emorragie intraretiniche e anomalie microvascolari intraretiniche.</p>
--

<p><i>Retinopatia proliferante.</i> Caratterizzata dal processo di neovascolarizzazione. Per la fragilità dei vasi neoformati si determinano facilmente emorragie estese con distacchi o rotture della retina e fatale compromissione del visus.</p>
--

<p><i>Oftalmopatia diabetica avanzata.</i> Questa condizione rappresenta lo stadio finale della retinopatia diabetica e comporta una gravissima riduzione del visus fino alla cecità.</p>

Tab. 1 – Suddivisione della retinopatia diabetica (Monaco, 2011).

Nella parte iniziale di questa malattia i capillari della retina diventano permeabili, deboli e fragili, tendendo a formare dilatazioni (micro-aneurismi) o a rompersi, formando piccole emorragie. La fuoriuscita di plasma dai vasi indeboliti comporta un rigonfiamento e un ispessimento (edema) del tessuto retinico che, quando colpisce la macula, può comportare una grave perdita della funzione visiva. Le alterazioni della circolazione retinica portano poi ad una carenza di ossigeno e alla formazione di aree ischemiche. In risposta a questo, la retina sviluppa al suo interno e sulla superficie nuovi vasi, che sono però fragili e possono dar luogo a gravi emorragie e portare poi al distacco della retina.

I pazienti con diabete tipo 2 dovrebbero avere una prima valutazione del fondo oculare in dilatazione al momento della diagnosi di diabete. I successivi esami dovrebbero essere ripetuti almeno ogni 2 anni in assenza di retinopatia, in presenza di retinopatia non proliferante lieve ogni 12 mesi, in presenza di retinopatia non proliferante moderata ogni 6-12 mesi, in presenza di retinopatia più avanzata, a giudizio dell'oculista.

I sintomi correlati alla retinopatia diabetica spesso compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate e ciò limita l'efficacia del trattamento tardivo.

Esistono tuttavia dati epidemiologici da cui emerge che almeno il 30% della popolazione diabetica è affetto da retinopatia e che annualmente l'1% viene colpito dalle forme gravi della stessa. I principali fattori di rischio associati alla comparsa più precoce e a un'evoluzione più rapida della retinopatia sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa concomitante.

I principali fattori di rischio per la progressione della retinopatia diabetica si sono confermati essere valori più elevati di emoglobina glicata, la durata complessiva della malattia e, per la progressione a retinopatia proliferante, la presenza di microalbuminuria.

Studi epidemiologici condotti in varie aree geografiche concordano nell'indicare che le complicanze oculari del diabete rappresentano la più comune causa di cecità negli adulti in età lavorativa, in Italia come in altri paesi industrializzati.

Il controllo glicemico rimane il più importante dei fattori di rischio modificabili: tuttavia, due recenti meta-analisi concludono che il controllo ottimizzato della glicemia è efficace nel ridurre l'incidenza di nuova retinopatia e la progressione delle sole forme lievi. Questi dati rafforzano il concetto che il controllo ottimizzato della glicemia deve essere impostato precocemente e a scopo preventivo, quando la retinopatia non è ancora comparsa o al più presente in forma lieve, in quanto inefficace negli stadi moderati o più avanzati della complicanza.

Oltre alla retinopatia, il diabete è associato ad altre alterazioni oculari. La cataratta, ad esempio, non solo è più frequente ma tende a manifestarsi più precocemente e la sua asportazione chirurgica può avere esiti meno favorevoli per il recupero visivo rispetto alla popolazione non diabetica.

Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della retinopatia diabetica, è possibile ridurre drasticamente la cecità da diabete.

4.2.2 NEFROPATIA DIABETICA

Anche questa patologia insorge come conseguenza della micro-angiopatia ed è riconducibile alla deposizione di sostanza ialina, di mucopolisaccaridi e di lipidi ossidati negli spazi intracapillari e intercapillari renali. In fase iniziale è silente, caratterizzata soltanto da un aumento volumetrico dei glomeruli e da una accresciuta permeabilità della parete capillare dei glomeruli renali. È in questa fase che insorge la proteinuria, mentre più tardivo è il calo del volume di filtrazione glomerulare, che con il tempo porterà allo stadio terminale di uremia. Nella fase manifesta è anche molto comune l'ipertensione arteriosa. La nefropatia complica la malattia diabetica nel 20-40% dei pazienti ed è la causa più frequente di insufficienza renale cronica terminale nei Paesi occidentali.

Nel diabete di tipo 2 la storia naturale della nefropatia è di difficile valutazione in quanto già alla diagnosi il 15-25% dei diabetici di tipo 2 presenta microalbuminuria. La nefropatia diabetica è un fattore di rischio indipendente per la mortalità cardiovascolare nel diabete mellito di tipo 2 ed è fortemente associata al fumo e all'ipertensione. E' correlata ad un incremento del rischio cardiovascolare e della mortalità in entrambi i tipi di diabete. Le espressioni istopatologiche sono due: la diffusa, con ispessimento della membrana basale e dello strato mesangiale glomerulare e la nodulare, con accumulo di materiale PAS positivo alla periferia del glomerulo stesso (sindrome di Kimmelstiel-Wilson).

L'ottimizzazione del compenso glicemico (*Camanni, 2012*), la normalizzazione dei valori pressori e il trattamento della dislipidemia sono interventi efficaci per rallentare la progressione della nefropatia e ridurre l'associato rischio cardiovascolare.

Le raccomandazioni per questa patologia (*Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2014*) recitano che tutti gli individui con nefropatia diabetica devono essere considerati a elevato rischio di eventi cardiovascolari e dovrebbero essere trattati per ridurre tale rischio, attraverso un intervento mirato a correggere tutti i fattori di rischio.

In tutti i pazienti diabetici dovrebbe essere eseguito annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere così la presenza di micro-albuminuria.

La micro-albuminuria è considerata lo stadio più precoce della nefropatia diabetica nel diabete tipo 1 e un marcatore per lo sviluppo della nefropatia nel diabete tipo 2; l'aumentata escrezione urinaria

di albumina, già nel range alto-normale è, inoltre, un marcatore di rischio di patologia cardiovascolare nel diabete e nella popolazione generale.

Ampi studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che la gestione intensiva del diabete con l'obiettivo di raggiungere valori glicemici quanto più possibile vicini alla normoglicemia è in grado di ritardare l'insorgenza di micro-albuminuria e la progressione dallo stato di micro-albuminuria a quello di macro-albuminuria.

L'UKPDS ha dimostrato che anche il controllo della pressione arteriosa può ridurre l'insorgenza della nefropatia diabetica. Pazienti con HbA1C >8.0% e SBP >150 mmHg hanno un rischio quattro volte più elevato di andare incontro a infarto miocardico e sedici volte di riscontrare complicanze micro-vascolari, rispetto ai soggetti con HbA1C <6.0% e SBP <130 mmHg.

4.2.3 NEUROPATIA DIABETICA

Anche la neuropatia è una complicanza frequente del diabete e può interessare sia il sistema nervoso periferico (neuropatia periferica), sia il sistema nervoso autonomo (neuropatia autonoma). La neuropatia autonoma è spesso diagnosticata tardivamente, quando si è ormai verificato un danno strutturale difficilmente reversibile delle fibre nervose del Sistema Nervoso Autonomo. Il SNA della persona con diabete mellito è estremamente vulnerabile: l'iperglicemia, sia direttamente che tramite la produzione di derivati tossici e/o lo stress ossidativo, è un agente tra i più potenti fra quelli in grado di arrecare alterazioni della funzione del SNA in tempi brevi. Il danno esercitato dall'iperglicemia sul SNA è inizialmente esclusivamente funzionale e reversibile ma se lo scompenso glicemico diventa cronico si verifica un danno anatomico irreversibile delle fibre nervose del SNA. A questo punto siamo già allo stadio della NAD conclamata, che si manifesta con sintomi e segni variabili a seconda degli organi colpiti. E' importante sottolineare che per quanto la NAD spesso coesista con la neuropatia periferica sensitivo-motoria, non esiste tra di esse un completo parallelismo.

5. NEUROPATIA PERIFERICA E PIEDE DIABETICO

5.1 La neuropatia periferica diabetica

Circa il 15% dei pazienti con diabete presenta sintomi e segni di neuropatia, ma quasi il 50% ha evidenza di danno del nervo periferico inteso come anomalia della velocità di conduzione. La durata del diabete è forse il fattore più importante nel determinare la frequenza di polineuropatia: poco meno del 10% dei pazienti ha una neuropatia clinicamente evidente all'epoca della diagnosi del diabete, ma i valori salgono sino al 50% dopo 25 anni.

La polineuropatia si associa spesso ad una malattia dei piccoli vasi (*vasa vasorum*), ma è possibile che vi sia anche una patogenesi metabolica; comunque, non mancano altre teorie causali. Recentemente è stato postulato un processo infiammatorio come altro possibile meccanismo di danno al nervo periferico (*Ropper & Brown, 2006*).

Nelle polineuropatie metaboliche, come spesso accade nella neuropatia diabetica, vi è simultanea compromissione funzionale di molti nervi periferici con conseguente deficit simmetrico che inizia a livello della porzione distale degli arti. Spesso le gambe sono coinvolte prima delle braccia: si osservano alterazioni dei riflessi degli arti inferiori, dapprima gli achillei e successivamente i rotulei, quando ancora quelli degli arti superiori sono normali (*Goetz, 2000*).

La neuropatia diabetica rappresenta la più frequente causa di neuropatia periferica nei Paesi occidentali e costituisce la complicanza più frequente del diabete sia di tipo 1 che di tipo 2. La prevalenza è in rapporto alla durata della malattia e al grado di compenso metabolico. Nel diabete di tipo 1 non si manifesta prima di 5-10 anni, mentre nel diabete di tipo 2 può essere presente già al momento della diagnosi.

La tabella 2 riporta una classificazione della neuropatia periferica (*Monaco, 2010*).

Neuropatia periferica	<u>Polineuropatia simmetrica distale</u>
	- sensitiva - motoria - mista
	<u>Mononeuropatia focale e multifocale</u>
	- mononeuropatia cranica - neuropatia da compressione - mononeuropatia intercostale o radiculopatia - neuropatia motoria asimmetrica prossimale

Tab. 2 - Classificazione della neuropatia diabetica periferica (Monaco, 2010).

La polineuropatia simmetrica distale rappresenta la forma più frequente (circa l'80% dei casi) e comprende forme che colpiscono prevalentemente le fibre motorie, forme che interessano soprattutto le fibre sensoriali e forme miste, con compromissione delle fibre moto-sensoriali. Oltre a questa vanno ricordate la neuropatia motoria asimmetrica prossimale (o amiotrofia diabetica, che interessa prevalentemente il sesso maschile) e le mononeuropatie focali e multifocali (con interessamento più frequente del III, ma anche del IV, VI e VII paio di nervi cranici, in genere a risoluzione spontanea) (*Monaco, 2011*).

La polineuropatia distale simmetrica è la forma più comune di neuropatia diabetica periferica: sono particolarmente vulnerabili i nervi lunghi e per questo l'impatto di questa complicanza è a carico soprattutto del piede. Nei nervi periferici è ritardata la conduzione a carico sia del nervo motore sia del nervo sensitivo. Il coinvolgimento sensitivo di solito avviene per primo ed è predominante, generalmente è bilaterale (*Greenspan, 2009*).

La sintomatologia si caratterizza per la presenza di parestesie, disestesie, iperestesie e dolore con esacerbazione notturna. All'esame obiettivo si osserva perdita dei riflessi tendinei e ipoanestesia "a calza" o "a guanto" relativa alla sensibilità tattile superficiale e profonda, vibratoria, termica e dolorifica, con possibilità di scottature e traumi senza dolore; la perdita delle afferenze propriocettive può determinare atassia sensitiva con andatura instabile. Ai deficit sensitivi sono spesso associate alterazioni motorie con astenia e ipoatrofia dei muscoli intrinseci delle mani e dei piedi, alterazioni della configurazione del piede, osteoartropatia diabetica (*Camanni, 2012*).

Il dolore, quando è presente, può variare da lieve fastidio a sintomi gravi ed invalidanti. I pazienti con sintomi di neuropatia sensitiva dovrebbero essere esaminati con un filamento 5,07 di Semmes-Weinstein: quelli che non riescono a sentire il filamento devono essere considerati a rischio di non sentire una lesione neuropatica.

La denervazione dei piccoli muscoli del piede causa la deformazione ad artiglio del piede e lo spostamento in avanti del cuscinetto di grasso che si trova sotto il metatarso. Questi cambiamenti, insieme con le alterazioni articolari e del tessuto connettivo, alterano la biomeccanica del piede aumentando le pressioni plantari. L'associazione di diminuzione della soglia del dolore, di pressioni anormalmente alte sul piede e di stress ripetitivi (es: camminare), può portare alla formazione di callosità e ulcerazioni nelle aree ad alta pressione, come in corrispondenza della testa dei metatarsi (*Greenspan, 2009*).

I sintomi comprendono spesso sensazione di intorpidimento, formicolio, bruciore, che inizia ai piedi e si diffonde in direzione prossimale. Quando la neuropatia diabetica progredisce, il dolore spesso si attenua e alla fine scompare, mentre persiste e si aggrava il deficit sensitivo alle estremità inferiori.

Obiettivamente si rilevano perdita di sensibilità, perdita dei riflessi osteotendinei e alterata percezione propriocettiva (Harrison, 2005).

I fattori di rischio di questa complicanza includono la durata del diabete, il compenso glicemico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, l'indice di massa corporea, il fumo di sigarette e il consumo di alcool (Monaco, 2011).

Lo screening della neuropatia deve essere eseguito in tutti i pazienti con diabete di tipo 2 alla diagnosi e nei pazienti con diabete di tipo 1 dopo 3-5 anni di malattia; successivamente le valutazioni devono essere annuali. La neuropatia è in più della metà dei casi asintomatica è pertanto il paziente diabetico è spesso esposto al rischio di lesioni ai piedi, che vengono solitamente diagnosticate tardivamente. Fondamentali sono pertanto gli interventi di screening (Tab. 3).

Categoria IWGDF	RISCHIO	CARATTERISTICHE	Frequenza controlli e azioni
1	Basso	Assenza di neuropatia sensitiva.	Controllo ogni 12 mesi. Concordare con ciascun paziente un programma di gestione che includa l'educazione alla cura del piede.
2	Medio	Neuropatia sensitiva.	Controllo ogni 6 mesi. A ciascuna visita: ispezionare entrambi i piedi, esaminare le calzature, rafforzare l'educazione alla cura dei piedi.
3	Alto	Neuropatia sensitiva, segni di arteriopatia periferica e/o deformità ai piedi.	Controllo ogni 3 mesi. A ciascuna visita ispezionare entrambi i piedi, esaminare le calzature, considerare la necessità di una valutazione dallo specialista vascolare.
4	Altissimo	Precedente ulcera.	Controllo ogni 1-3 mesi. Come al punto precedente, prescrizione e controllo di plantari e calzature specifiche, eventualmente su misura.

Tab. 3 - Livello di rischio per l'insorgenza di lesioni al piede in diabetico e azioni preventive (Scala IWGDF - International Working Group on Diabetic Foot) (Standard Italiani, 2014).

Lo screening della neuropatia somatica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici non invasivi; più precisamente deve essere eseguita la valutazione di:

- sensibilità pressoria con monofilamento Semmes-Weinstein;
- sensibilità vibratoria con diapason calibrato a 128 Hz sulla parte dorsale dell'alluce;
- sensibilità tattile con fiocco di cotone applicato sul dorso del piede;
- sensibilità epicritica con pin prick del dorso del piede, senza determinare lesioni della cute;
- riflesso evocato sul tendine di Achille;

La diagnosi di neuropatia diabetica è comunque una diagnosi di esclusione e pertanto prima della sua formulazione devono essere escluse altre forme di neuropatia e altre patologie (Camanni, 2012). Il raggiungimento di un controllo metabolico ottimale rappresenta il presidio terapeutico fondamentale per prevenire il danno neurologico e rallentare la progressione. In particolare è necessario stabilizzare il più possibile il controllo metabolico evitando le oscillazioni glicemiche, poiché l'alternanza di ipoglicemie e iperglicemie può accentuare il dolore neuropatico. Prima di intraprendere qualunque tipo di trattamento è importante escludere la presenza di altre cause di neuropatia periferica e di insufficienza arteriosa periferica. Si sottolinea che non esistono terapie specifiche che agiscono direttamente sulle fibre nervose danneggiate, ma sono disponibili solo trattamenti sintomatici impiegati con lo scopo di alleviare la sintomatologia, tenendo comunque presente che spesso la riduzione dell'iperglicemia è di per sé sufficiente ad alleviare il dolore.

I farmaci di prima scelta sono gli antidepressivi triciclici, la cui azione analgesica sembra dovuta sia all'azione diretta sulle terminazioni nervose periferiche deputate alla trasmissione della sensibilità dolorosa, che allo stesso effetto antidepressivo (Monaco, 2010).

Non sorprende che il problema fondamentale per la guarigione delle ulcere neuropatiche del piede, con buone condizioni di vascolarizzazione, sia la mancanza di carico meccanico. Inoltre, qualsiasi infezione deve essere curata con lo sbrigliamento e con degli antibiotici adatti.

5.2 Il piede diabetico

Nel paziente diabetico si determinano frequentemente lesioni ulceronecrotiche del piede alla cui patogenesi contribuiscono la neuropatia, l'ischemia e i processi infettivi. Il piede può andare incontro ad alterazioni croniche anatomico-funzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia.

Oltre un milione di pazienti è sottoposto ogni anno a un'amputazione dell'arto inferiore per gravi alterazioni con lesioni ulcerate croniche provocate dalla malattia diabetica. Il 40-70% di tutte le amputazioni delle estremità inferiori non provocate da cause traumatiche è, d'altra parte, causato dal diabete mellito. Va ancora ricordato che i pazienti con diabete subiscono amputazioni al di sotto della caviglia più frequentemente delle persone senza diabete e che il 70% delle persone sottoposte ad un'amputazione dell'arto inferiore muoiono entro 5 anni dall'amputazione stessa. Un'ulcera dei

piedi viene riscontrata in circa il 5% dei pazienti diabetici nei Paesi occidentali e nel 40% nei Paesi sottosviluppati (*Camanni, 2012*). La prevalenza è stimata attorno al 15% dell'intera popolazione diabetica (*Monaco, 2010*).

I fattori patogenetici delle lesioni diabetiche del piede sono essenzialmente rappresentati dalla neuropatia e dall'arteriopatia periferica; queste alterazioni determinano una peculiare suscettibilità del piede nel confronto di traumi anche lievi, generalmente calzature inadeguate, che costituiscono il fattore scatenante la lesione ulcerativa (*Camanni, 2012*).

Il piede diabetico può causare gravi lesioni del piede, rappresentate da ulcera, gangrena, ascesso, fascite necrotizzante, artrite settica, osteomielite (*Monaco, 2011*).

La neuropatia diabetica che colpisce le fibre sensoriali (neuropatia sensitiva), le fibre motorie (neuropatia motoria) e le fibre autonome (neuropatia autonoma) svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'ulcera del piede. Il piede neuropatico, infatti, è un arto in cui la neuropatia ha alterato la funzione motoria muscolare, l'autoregolazione vegetativa, la percezione degli stimoli tattili, termici e del dolore, per cui stimoli dannosi o traumi non vengono percepiti e possono provocare lesioni ulcerative.

Le ulcere del piede sono di natura neuropatica nel 40-60% dei casi, vascolare nel 15% e mista nel 25-45%. I caratteri clinici differiscono in maniera rilevante nei due tipi di lesione: il piede neuropatico è in genere caldo, con polsi palpabili, ridotta sensibilità tattile e termica e parestesie; l'ulcerazione ha luogo nelle zone sottoposte a maggior pressione ed è preceduta dalla formazione di callosità. Nel piede ischemico la cute è fredda, i polsi sono assenti e frequentemente compare gangrena, che interessa non solo la cute e il tessuto sottocutaneo, ma anche i tessuti più profondi; le ulcere sono generalmente localizzate al calcagno e alle dita. La gangrena può essere secca o umida; quest'ultima è associata a fenomeni putrefattivi.

La sintomatologia è generalmente assente nel piede neuropatico, mentre nel piede ischemico sono presenti claudicatio e dolore a riposo. Più frequentemente, coesistendo nello stesso paziente arteriopatia e neuropatia, si riscontrano ulcere neuro-ischemiche scarsamente dolenti (*Camanni, 2012*).

Le linee guida raccomandano di controllare annualmente lo stato vascolare nei pazienti diabetici: in particolare occorre evidenziare o escludere la presenza di claudicatio intermittens o di dolore ischemico a riposo, che deve essere differenziato dal dolore provocato dalla neuropatia periferica. In alcune condizioni di ischemia il dolore a riposo può peraltro mancare per la presenza di concomitante neuropatia.

Fondamentale è inoltre la valutazione dei polsi a livello delle arterie tibiale posteriore e dorsale pedidia. In presenza di una valutazione negativa, dovrebbero essere controllati i polsi delle arterie

poplitee e femorali. L'assenza di pulsatilità delle pedidie richiede ulteriori accertamenti; sarebbe opportuno misurare la pressione sanguigna alla caviglia per mezzo di un ecoDoppler. Un rapporto tra pressione sistolica alla caviglia e al braccio inferiore a 0,9 suggerisce la presenza di un'arteriopatia ostruttiva.

Le infezioni raramente sono direttamente responsabili di una lesione ulcerosa; tuttavia quando un'ulcera si è complicata con un'infezione aumenta notevolmente il rischio che si debba ricorrere a un'amputazione. Oltre all'ischemia, le infezioni e la gangrena sono le complicazioni che più frequentemente richiedono l'amputazione. Le infezioni sono spesso polimicrobiche e associate a osteomielite.

È stato documentato che il tasso di amputazioni può essere ridotto di più del 50% qualora vengano applicati i seguenti provvedimenti (*Camanni, 2012*):

- Ispezione regolare del piede e della calzatura durante le visite periodiche del paziente diabetico;
- Profilassi delle lesioni del piede e valutazione dell'idoneità delle calzature in soggetti ad alto rischio;
- Trattamento multidisciplinare in presenza di lesioni del piede;
- Diagnosi precoce di vasculopatia periferica e intervento di rivascularizzazione;
- Continuo follow-up del paziente con pregressa ulcera del piede;
- Registrazione delle amputazioni e delle ulcere del piede;

Le lesioni del piede diabetico sono distinte in 5 stadi (Tab. 4) secondo la classificazione più di Wagner, che si basa sul grado di approfondimento della lesione ai tessuti sottostanti.

<u>Stadio 0</u>	Assenza di lesioni, ma presenza di fattori predisponenti
<u>Stadio 1</u>	Ulcera superficiale (cute, sottocute) senza infezioni
<u>Stadio 2</u>	Ulcera profonda (tendine, capsula articolare, osso) senza infezione
<u>Stadio 3</u>	Ulcera profonda con ascesso, osteomielite, artrite settica
<u>Stadio 4</u>	Gangrena localizzata (dita, calcagno)
<u>Stadio 5</u>	Gangrena estesa a gran parte del piede

Tab. 4 - Classificazione di Wagner a riguardo delle lesioni del piede (Camanni, 2012).

Una strategia di intervento basata sulla prevenzione, sull'educazione del paziente e dei familiari e sul continuo controllo è in grado di ridurre il numero delle amputazioni di oltre il 50% (*Monaco, 2010-2011*).

5.3 Il piede di Charcot

L'osteoartropatia neuropatica o piede di Charcot è una delle più gravi complicanze del piede diabetico. Fattori predisponenti per questa condizione sono la neuropatia autonoma ed i traumatismi (*Greenspan, 2009*).

La sintomatologia è caratterizzata da un piede caldo, eritematoso e tumefatto, non sempre dolente; inizialmente non si riscontrano lesioni cutanee e alterazioni radiologiche. È importante eseguire una corretta diagnosi differenziale precoce nei confronti di un processo infettivo, per evitare una terapia erranea e un'eventuale amputazione. Si evidenzia spesso una rapida progressione dell'osteoartropatia con frammentazione dell'osso, distruzione delle articolazioni, esuberante reazione periostale e alterazioni documentate radiologicamente. È frequente il collasso dell'arco mediale longitudinale del piede con la tipica deformazione a fondo convesso, evento disabilitante e che predispone la pianta del piede alla formazione di estese ulcerazioni.

5.4 Gli interventi e i provvedimenti

Il primo provvedimento terapeutico da adottare per cercare di migliorare e guarire le diverse lesioni del piede diabetico è finalizzato alla riduzione del carico. Una protesi plantare associata ad una calzatura predisposta per il singolo paziente è in grado di dimezzare le recidive delle ulcerazioni. In presenza di un'arteriopatia occlusiva periferica vi è l'indicazione ad un intervento di rivascularizzazione tramite angioplastica o by-pass, intervento che quando possibile deve sempre essere attuato prima di prendere in considerazione un'amputazione. Il trattamento dell'osteoartropatia neuropatica è palliativo e consiste generalmente in gambaletti gessati o in fibre di vetro e in limitazioni del carico (*Camanni, 2012*).

Il rischio di ulcere e/o amputazioni è aumentato in pazienti che presentano:

- precedenti amputazioni e/o storia di ulcere ai piedi;
- neuropatia distale;
- deformità e/o callosità ai piedi;
- vasculopatia periferica;
- visione diminuita;
- nefropatia diabetica (specialmente i pazienti dializzati);
- scarso controllo metabolico;
- fumo di sigaretta;
- uso di scarpe inappropriate.

6. RACCOMANDAZIONI DELL'ESERCIZIO FISICO-SPORTIVO NEL DIABETE TIPO 2

L'American College of Sport Medicine insieme all'American Diabetic Association (Colberg et al., 2010) hanno definito le linee guida per la prescrizione dell'esercizio fisico nel paziente affetto da diabete tipo 2, in funzione alle condizioni generali, cliniche, metaboliche e funzionali del paziente. L'attività fisica, in questi pazienti, è principalmente finalizzata al miglioramento del controllo glicometabolico, dei fattori di rischio cardiovascolari ed al miglioramento della performance fisica sia cardiorespiratoria che muscolare.

L'esercizio ha molti effetti positivi, comprendenti benefici cardiovascolari, diminuzione della pressione arteriosa, mantenimento della massa muscolare, riduzione del grasso corporeo, e mantenimento del peso perduto.

La programmazione dell'esercizio fisico, vista come cambiamento dello stile di vita, è suggerita abbinata ad una corretta nutrizione e dieta al fine di ottimizzare il compenso glicemico in questi pazienti. Nello specifico, l'apporto di carboidrati va bilanciato in funzione del volume, durata e intensità di esercizio fisico e tipologia dello stesso, soprattutto in pazienti che fanno uso di terapia insulinica per ottenere un buon compenso finale (Greenspan, 2009).

Il soggetto con diabete tipo 2 va attentamente valutato prima di poterlo sottoporre a svolgere esercizio fisico: le linee guida ACSM e ADA suggeriscono, per attività ad intensità maggiori di un cammino leggero, di svolgere una attenta valutazione per escludere rischi cardiovascolari e controindicare specifiche attività o volumi di esercizio.

La sicura partecipazione all'esercizio, come dicono Sigal et al. (2004), può essere alterata dalla presenza di complicanze salute-correlate tra cui malattie cardiovascolari, ipertensione, neuropatia o alterazioni microvascolari. Con i soggetti che vogliono intraprendere un certo tipo di attività a bassa intensità come il cammino, i medici dovrebbero usare una valutazione clinica per decidere se raccomandare o meno un test prevalutativo (ADA, 2004); un test sotto sforzo prima della camminata non è scientificamente necessario: mancano, infatti, evidenze che lo indichino o lo impongano come prassi nella diagnosi delle patologie cardiovascolari.

Vanno invece valutati i soggetti che desiderino intraprendere esercizi più vigorosi rispetto alla semplice camminata (Sigal et al., 2006), o che superano la domanda energetica della vita quotidiana, analizzando e monitorando le condizioni che potrebbero associarsi ad un rischio di complicanze cardiovascolari; attraverso la valutazione iniziale è anche possibile controindicare certe attività o adattarle in base alle condizioni di salute (neuropatia periferica grave, neuropatia autonoma grave e retinopatia preproliferativa e proliferativa).

Prima di intraprendere un'attività fisica ad alta intensità, sono consigliate la valutazione medica dettagliata del paziente e lo screening del controllo glicemico, delle limitazioni fisiche, delle terapie mediche e delle complicanze macro e microvascolari (ADA, 2004). Tale valutazione potrebbe includere un test adattato in relazione all'età, alla durata del diabete, e alla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari (ADA, 2004 e Sigal et al., 2006).

Va ricordato che nei soggetti affetti da diabete tipo 2 la diffusione di complicanze coronariche sintomatiche o asintomatiche è notevolmente maggiore (Eddy et al., 2008 e Kothari et al., 2002) rispetto ai soggetti non diabetici: un test di esercizio massimale graduato potrebbe quindi identificare una piccola porzione di persone asintomatiche con ostruzione coronarica grave (Curtis et al., 2010).

Il test da sforzo, adottato per scovare l'ischemia in soggetti asintomatici con basso rischio di complicanze coronariche (rischio <10% di incontrare un evento cardiaco in 10 anni), non deve però diventare una routine (USPSTF, 2004): più basso è il rischio di complicanze coronariche (CAD), maggiore è la probabilità di un esito falsamente positivo (Fowler-Brown et al., 2004 e Stevensen et al., 2001) con interventi ed esami successivi più rischiosi dell'ischemia stessa.

Tendenzialmente, l'ECG da sforzo viene consigliato per i soggetti con uno o più di questi criteri:

- Età >40 anni, con o senza fattori di rischio CVD oltre al diabete;
- Età >30 anni e,
 - Diabete tipo 1 o tipo 2 da più di 10 anni;
 - Ipertensione;
 - Fumo di sigaretta;
 - Dislipidemia;
 - Retinopatia proliferativa o preproliferativa;
 - Nefropatia e microalbuminuria;
- Qualunque dei seguenti criteri, indipendentemente dall'età
 - Complicanze coronariche (CAD) conosciute o sospette, complicanze cerebrovascolari, complicanze alle arterie periferiche (PAD);
 - Neuropatia autonoma;
 - Nefropatia avanzata con insufficienza renale;

Di seguito vengono descritte e dettagliate le linee guida ADA-ACSM (2010) per la pratica di esercizio fisico nel diabete tipo 2.

6.1 Training aerobico

Boule et al. (2005), riprendendo il lavoro di *King et al. (1995)*, documenta che l'esercizio aerobico dovrebbe essere eseguito almeno 3 giorni a settimana senza più di 2 giorni consecutivi di pausa tra le sedute, a causa della natura transitoria dei miglioramenti esercizio-indotti sull'azione insulinica. Le linee guida correnti, delineate dal lavoro di *Haskell et al. (2007)* e di *Nelson et al. (2007)*, consigliano generalmente 5 sedute a settimana di moderata attività. Dovrebbe essere almeno a moderata intensità, adoperando circa il 40-60% del VO₂max: per la maggior parte dei pazienti affetti da diabete tipo 2, la camminata veloce è già un esercizio a moderata intensità. Ulteriori benefici potrebbero aversi da un esercizio vigoroso (>60% del VO₂max).

Secondo la meta analisi di *Boule et al. del 2003*, l'intensità dell'esercizio comporta più miglioramenti nel controllo glicemico complessivo rispetto a quanto non faccia il volume di esercizio, suggerendo quindi ai soggetti già allenati di intraprendere attività vigorosa per ottenere ulteriori benefici sul controllo glicemico (e probabilmente sull'apparato cardiovascolare).

Per quanto riguarda la durata dell'allenamento, i soggetti con diabete tipo 2 dovrebbero intraprendere almeno 150 minuti/settimana di esercizio moderato o più intenso; l'attività aerobica dovrebbe essere svolta in unità di almeno 10 minuti e svolgersi lungo l'intera settimana.

Mentre le linee guida *ACSM (Haskell et al., 2007 e Nelson et al., 2007)* raccomandano 150 minuti di attività moderata (30 minuti su 5 giorni/settimana) e 90 minuti di attività aerobica intensa per gli adulti (Tab. 5), le recenti linee federali U.S. (*Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008*) raccomandano 150 minuti di attività moderata o 75 minuti di attività vigorosa (o una combinazione equivalente), durante tutta la settimana. Le linee guida federali U.S. suggeriscono che un volume di esercizio di 500-1000 MET * minuto a settimana, sia ottimale e possa essere raggiunto, ad esempio, con 150 minuti a settimana di cammino a 6,4 km/h o 75 minuti di jogging a 9,6 km/h. Sfortunatamente la maggior parte di soggetti con diabete tipo 2 non ha sufficiente capacità aerobica per correre a 9,6 km/h per la quantità di sedute settimanali prescritte, anche per la presenza di eventuali protesi o limitazioni, plausibili nei soggetti affetti da neuropatia periferica.

Un ulteriore consiglio viene dato dalle linee guida federali U.S., le quali raccomandano lo svolgimento di differenti tipologie e modalità per mantenere viva la concentrazione e l'interesse.

Ad oggi non ci sono ancora studi su soggetti con diabete tipo 2 che confrontano la corretta progressione di intensità e di volume di esercizio; quello che si sa è che una graduale progressione di entrambi è consigliabile per minimizzare il rischio di incidenti e per stimolare l'assiduità di frequenza.

I volume di esercizio fisico aumentano notevolmente quando si parla di controllo del peso; questo comprende una combinazione di dieta, esercizio fisico e modificazione dello stile di vita. I soggetti

che volessero mantenere con successo il controllo del peso corporeo, devono praticare esercizio circa 7 ore a settimana (*Donnelly et al., 2009; Pavlou et al., 1989; Saris et al., 2003; Schoeller et al., 1997; Weinsier et al., 2002*).

<u>Frequenza</u>	Almeno 3 giorni/settimana, meglio tutti i giorni
<u>Intensità</u>	Moderata: 40-60% VO2max; vigorosa: >60% VO2max
<u>Durata</u>	150 minuti/settimana moderata; 90 minuti/settimana vigorosa
<u>Modalità</u>	Tra i principali: Cammino, Corsa, Nuoto, macchine training cardiovascolare.

Tab. 5 - Riassunto delle linee guida, ADA e ACSM, per la prescrizione dell'esercizio fisico aerobico nel paziente diabetico.

6.2 Training di resistenza muscolare

Secondo gli studi di numerosi autori (*Albright et al., 2000; Haskell et al., 2007; Nelson et al., 2007; linee guida federali U.S., 2008; Sigal et al., 2004; Sigal et al., 2006*), l'esercizio di resistenza muscolare dovrebbe essere svolto almeno 2 volte a settimana e in giorni non consecutivi; ancora meglio sarebbe 3 volte a settimana (*Dunstan et al., 2002 e Snowling et al., 2006*) come parte di un programma assieme ad una regolare attività aerobica (Tab. 6). L'allenamento, per ottenere i migliori risultati in termini di forza e di azione insulinica nell'organismo, dovrebbe essere moderato (50% 1RM) o vigoroso (75-80% 1RM) (*Albright et al., 2000; Gordon et al., 2009; Sigal et al., 2004; Sigal et al., 2006; Vincent et al., 2002*). Il programma di resistenza muscolare eseguito a casa, rispetto all'allenamento supervisionato eseguito in palestra, sembra essere meno efficace per il mantenimento del controllo glicemico (*Dunstan et al., 2005*), ma sufficientemente adeguato nel mantenere la massa muscolare e la forza.

Ogni sessione dovrebbe includere almeno 5-10 esercizi sui principali gruppi muscolari (parte alta, parte bassa e core) da svolgere inizialmente su 10-15 ripetizioni ad esaurimento (*Albright et al., 2000; Gordon et al., 2009; Sigal et al., 2004; Sigal et al., 2006; Vincent et al., 2002*), per poi aumentare progressivamente i carichi (o la resistenza) in modo da riuscire ad eseguire solo 8-10 ripetizioni. Sia le macchine isotoniche, sia i carichi liberi, risultano equivalentemente benefici per lo sviluppo di forza e di massa muscolare (*Dunstan et al., 2005*); l'ottimizzazione dell'azione insulinica e del controllo glicemico richiedono invece carichi (o resistenza maggiori) (*Willey et al., 2003*).

L'obiettivo della sicurezza viene perseguito tramite una progressione di lento aumento dell'intensità, della frequenza e della durata delle sessioni. In un'idea di progressione, i carichi (o la

resistenza) vengono aumentati solo quando si supera senza sforzo il numero di ripetizioni assegnate, si è in grado di proseguire la serie per un notevole numero di volte e infine aumenta la frequenza di allenamento. Secondo *Dunstan et al., 2002*, una progressione di 6 mesi con 3 sessioni a settimana di 3 serie da 8-10 ripetizioni fatte al 75-80% dell'1RM su 8-10 esercizi, potrebbe essere un ottimo risultato.

<i>Frequenza</i>	2 volte a settimana; ancora meglio 3 volte a settimana
<i>Intensità</i>	Moderato (50% 1RM); vigoroso (75-80% 1RM)
<i>Durata</i>	5-10 esercizi, 10-15 e poi 8-10 ripetizioni, 3-4 serie
<i>Modalità</i>	Carichi liberi o macchine isotoniche

Tab. 6 - Riassunto delle linee guida, ADA e ACSM, per la prescrizione dell'esercizio fisico di resistenza muscolare nel paziente diabetico.

6.3 Training supervisionato

Le linee guida (*et al., 2006*) dell'ACSM sottolineano l'importanza del Laureato in Scienze Motorie, definendo che le istruzioni iniziali e la periodica supervisione di un preparatore qualificato sono raccomandati per la maggior parte dei soggetti diabetici tipo 2, soprattutto durante l'esecuzione di esercizi di resistenza muscolare, per assicurare i benefici sul controllo glicemico, sulla pressione sanguigna, sul livello dei lipidi nel sangue e diminuire i rischi cardiovascolari, oltre che per minimizzare il rischio di incidenti.

6.4 Training combinato

L'unione di attività aerobica e di resistenza muscolare, è al momento la raccomandazione principale al fine di un miglioramento del compenso glicemico in questi soggetti. Lo studio di *Sigal (et al., 2007)* mostra che l'allenamento combinato eseguito 3 volte a settimana, nei soggetti diabetici può essere di enorme beneficio per il controllo glicemico rispetto al semplice esercizio aerobico o di resistenza, presi singolarmente. L'allenamento combinato, in tutti gli studi svolti (*Cuff et al., 2003; Marcus et al., 2008; Sigal et al., 2007*), dimostra una maggiore riduzione dell'emoglobina glicata.

6.5 Mobilità articolare

La mobilità articolare dovrebbe essere parte di un programma di attività fisica, sebbene non sia sostitutiva di altre tipologie di allenamento. I soggetti più anziani sono invitati ad eseguire esercizi per il miglioramento dell'equilibrio (*Nelson et al., 2007; linee guida U.S., 2008*) e della flessibilità,

soprattutto in quei casi in cui il rischio di cadute è alto (*Morrison et al.*); potrebbe essere questo il caso dei pazienti affetti da neuropatia periferica e da ulcerazioni.

Sebbene gli esercizi di mobilità siano spesso raccomandati per aumentare il ROM articolare e ridurre il rischio di incidenti, due rassegne sistematiche (*Shrier et al., 1999; Yeung et al., 2001*) hanno dimostrato che questo non sempre avviene e gli incidenti indotti dall'esercizio fisico non vengono evitati.

Nonostante un piccolo studio clinico controllato (*Goldsmith et al., 2002*) abbia dimostrato che gli esercizi sul ROM diminuiscono lievemente il picco di pressione plantare, non ci sono studi che abbiano calcolato in modo diretto se questo tipo di allenamento riduca, o meno, il rischio di ulcerazioni e/o incidenti nel diabete tipo 2. Ad ogni modo, gli esercizi di flessibilità combinati con la resistenza muscolare possono aumentare il ROM nei soggetti diabetici tipo 2 (*Herriott et al., 2002*) consentendo ai soggetti diabetici interessati di partecipare più agilmente a quelle attività che richiedono ampi ROM articolari.

6.6 Esercizio fisico non strutturato

I soggetti con diabete tipo 2 sono inoltre incoraggiati ad aumentare l'attività fisica giornaliera non strutturata, aprendo così la strada ad ulteriori benefici. La termogenesi indotta da attività non strutturate (ad esempio, il consumo calorico durante le attività di vita quotidiana) può creare un ampio deficit calorico giornaliero che aiuta a prevenire un eccessivo aumento del peso corporeo (*Levine et al., 2005 e 2008*).

Nello studio osservazionale di *Levine et al. (2005)*, i soggetti obesi stanno seduti 2.5 ore in più e camminano meno di 6 km/giorno, rispetto a quanto fanno i soggetti magri. Questi ultimi eseguono brevi passeggiate (<15 minuti) a bassissima velocità (circa 2 km/h).

Ciò nonostante, l'utilizzo di misurazioni standard, come ad esempio un contapassi, può aiutare a raggiungere e oltrepassare gli obiettivi giornalieri. Una meta analisi di 26 studi con un totale di 2767 partecipanti (soprattutto non diabetici) ha scoperto che l'uso del podometro aumenta l'attività fisica del 26.9% (*Bravata et al., 2007*).

In presenza di glicemia superiore a 280 mg/dl l'esercizio fisico è sconsigliato e pertanto, prima di iniziare una attività motoria-sportiva si deve attendere che la glicemia si riduca. Ne consegue che, in condizioni di scompenso metabolico con tendenza alla cheto-acidosi, l'esercizio fisico dev'essere sconsigliato poiché può peggiorare il quadro morboso per l'incremento, in carenza di insulina, degli ormoni della contro-regolazione (*Camanni, 2012*).

Nonostante i suoi benefici, l'attività fisica presenta alcune incognite nei soggetti con diabete mellito, infatti, in funzione della tipologia di esercizio fisico, della durata e dell'intensità può dare luogo a ipoglicemia e iperglicemia. Il muscolo scheletrico è uno dei principali siti di consumo di energia metabolica in condizioni di riposo e l'aumentata attività muscolare durante l'esercizio aerobico sostenuto incrementa notevolmente la richiesta di energia. Negli individui con diabete mellito di tipo 2 l'ipoglicemia indotta dall'esercizio fisico è meno comune, ma può comparire nei soggetti che assumono sia insulina sia sulfoniluree (*Harrison, 2005*).

I pazienti che utilizzano insulina e svolgono esercizio fisico, sia strutturato che non strutturato, dovrebbero imparare a ridurre il loro dosaggio di insulina e/o ad assumere carboidrati supplementari prima, durante e dopo in funzione del volume di esercizio fisico (*Greenspan, 2009*).

Il rischio di ipoglicemia è praticamente assente in soggetti in trattamento con farmaci insulino-sensibilizzanti (metaformina, acarbose, glitazonici). Le sulfaniluree, invece, aumentano il rischio di ipoglicemia da attività fisica in misura tanto più marcata quanto più lunga è la loro attività. In soggetti che praticano attività fisica andrebbero utilizzate sulfaniluree a breve attività come la glipizide o i derivati dell'acido benzonico come la repaglinide. Quest'ultima, infatti, contrasta prevalentemente l'ipoglicemia postprandiale senza manifestare un effetto apprezzabile nelle ore interprandiali. Sembra, inoltre, che la repaglinide mostri un effetto secretogogo glucosio-dipendente e quindi meno evidente, o assente, alla presenza di glicemie normali o basse come può avvenire durante attività fisica aerobica di lunga durata.

Le barriere percepite alla pratica regolare dell'attività fisica sono il senso di inadeguatezza fisica, la mancanza di tempo, la pigrizia e la presenza di problemi respiratori. La maggior parte dei pazienti (77%) ritiene tuttavia utile la figura del Laureato in Scienze Motorie nell'ambito dei Servizi di Diabetologia, mentre il 94% userebbe strumenti per praticare l'attività fisica se il servizio ne fosse provvisto.

7. LINEE GUIDA DELL'ESERCIZIO FISICO NEL DIABETICO COMPLICATO DA NEUROPATIA PERIFERICA

Secondo le linee guida dall'*American College of Sports Medicine* assieme all'*American Diabetes Association* (Colberg et al., 2010), l'esercizio fisico di intensità leggero-moderata può contribuire a prevenire l'insorgenza di neuropatia periferica (Balducci et al., 2006).

I soggetti con diabete tipo 2 complicati da neuropatia periferica senza ulcere acute possono svolgere esercizio aerobico a moderata intensità con il peso del corpo, senza dimenticare però che tutti gli individui in cui è presente una lesione o ulcera vanno ristretti ad un esercizio che non richieda il peso del corpo.

A tutti i diabetici di tipo 2 è consigliato caldamente di esaminare i propri piedi quotidianamente per prevenire e rilevare l'eventuale presenza di piaghe o ulcere in tempo e di utilizzare calzature appropriate.

Storicamente, i soggetti con neuropatia periferica dovevano evitare esercizi con il peso del corpo al fine di ridurre il rischio di lesioni e di ulcerazioni. Queste permesse erano definite nelle precedenti linee guida (Graham et al., 1990 e Vinik, 1995), in cui gli autori sottolineavano come il diabetico complicato da neuropatia periferica grave dovesse evitare attività con il peso del corpo per ridurre il rischio di ulcerazioni ai piedi.

Ciò nonostante, gli studi recenti condotti da Lemaster e dai suoi collaboratori indicano l'esatto contrario, marcando come il cammino moderato non aumenti in alcun modo il rischio di ulcere o ri-ulcerazione nei soggetti sopra descritti (Lemaster et al., 2003 e 2008).

Questa specifica complicanza microvascolare colpisce le estremità, in particolare la parte distale degli arti inferiori ed il piede: l'iperglicemia provoca tossicità ai nervi, portando danno nervoso ed apoptosi (Singleton et al., 2003; Smith et al., 2008), con conseguente danno microvascolare e perdita di perfusione. I sintomi principali si manifestano come dolore neuropatico e/o perdita di sensibilità che, associati con la scarsa perfusione sanguigna, aumentano il rischio di danno ai piedi e di ulcerazioni (Coccheri et al., 2008; Smith et al., 2008). Gli studi di Lemaster, Narayan e Pham assieme ai relativi collaboratori mostrano come più del 40% dei soggetti diabetici vada incontro a neuropatia periferica, e il 60% delle amputazioni degli arti inferiori, in studi Americani, sono riconducibili al diabete (Lemaster et al., 2008; Narayan et al., 2006; Pham et al., 2000).

Secondo le linee guida attuali dell'ACSM e dell'ADA, i soggetti diabetici con neuropatia periferica e senza ulcerazioni gravi possono partecipare ed attività aerobica ad intensità moderata anche

gravando sul peso del corpo: il cammino moderato, pertanto, non aumenta il rischio di ulcere dei piedi o di riulcerazione ed è, invece, consigliato.

La completa cura del piede comprende la quotidiana ispezione dello stesso e l'uso di calzature appropriate per la prevenzione ed il precoce rilevamento di piaghe o ulcere. In questi soggetti è utile una valutazione clinica attraverso il controllo dei riflessi tendinei, della sensibilità vibratoria e di quella tattile.

8. LINEE GUIDA DELL'ESERCIZIO FISICO NEL DIABETE CON ALTRE COMPLICANZE

Le linee guida dell'*American College of Sport Medicine* e dell'*American Diabetes Association* (Colberg et al., 2010) mostrano, oltre alla neuropatia periferica, anche altre complicanze, tra cui le complicanze vascolari, la neuropatia autonoma, la retinopatia e la nefropatia con microalbuminuria.

8.1 Complicanze vascolari

Seguendo gli studi di *Smith et al. (2006)* riguardo alla prevenzione secondaria nei pazienti soggetti a complicanze aterosclerotiche e coronariche, si evince che gli individui con angina e diabete tipo 2 classificati a medio-alto rischio dovrebbero, almeno inizialmente, esercitarsi in un programma supervisionato di riabilitazione cardiaca. Il diabete, accelerando lo sviluppo di aterosclerosi, è un importante fattore di rischio per le complicanze cardiovascolari. Il rischio di sviluppare complicanze coronariche, aggravato dall'indice di massa corporea, nei soggetti diabetici tipo 2 è del 67% per le donne e del 78% negli uomini (*Booth et al., 2006; Fox et al., 2008; Legato et al., 2006*). A questo si aggiungono le ricerche di *Coccheri (2007)* e di *Mamcarz (2004)* in cui individui con infarto miocardico acuto potrebbero non sentire dolore toracico, e più di un terzo potrebbe avere un'ischemia miocardica silente.

Nel 2005, e a seguire nel 2009, è stato dimostrato che negli individui con complicanze arteriose periferiche (PAD), con e senza *claudicatio intermittens* e dolore alle estremità durante attività fisica, la camminata di intensità lieve-moderata e il ciclismo garantiscono mobilità, capacità funzionale, tolleranza al dolore in fase di esercizio e miglioramento della qualità della vita (*Pena et al., 2009; Zwierska et al., 2005*): grazie alle misurazioni ricavate dalla camminata su treadmill, dall'abilità di salire le scale e dalle analisi sulla qualità della vita, si è visto che un lavoro di resistenza sugli arti inferiori migliora la performance funzionale (*McDermott et al., 2009*).

Le alterazioni vascolari, purtroppo, sono comuni nel diabete anche in assenza di evidenti danni vascolari: disfunzioni endoteliali possono essere una causa sottostante a molti problemi vascolari (*Coccheri et al., 2007; Deckert et al., 1989*); iperglicemia, iperinsulinemia, e stress ossidativo contribuiscono al danno endoteliale, portando ad una scarsa funzione arteriosa e ad una maggior sensibilità all'aterogenesi (*Coccheri et al., 2007; Gaede et al., 2003; Zee et al., 2006*). Seguendo gli studi di *Cohen* e di *Zoppini* si pensa che la funzione endoteliale possa trarre beneficio sia dall'allenamento aerobico che da quello di resistenza muscolare (*Cohen et al., 2008; Zoppini et al., 2006*). *Wycherley et al., 2008*, nel lavoro riguardante gli effetti che la restrizione calorica unita o

meno all'allenamento ha sullo stress ossidativo e sulla funzione endoteliale, non concorda con quanto detto dai colleghi *Cohen e Zoppini*.

8.2 Neuropatia diabetica autonoma

La funzione autonoma (*Howorka et al., 1997; Loimaala et al., 2003; Pagkalos et al., 2008*) può migliorare grazie ad un regolare esercizio aerobico di moderata intensità, sia in soggetti con neuropatia autonoma cardiovascolare, che in soggetti senza; i miglioramenti possono essere visti solo dopo un esercizio submassimale acuto (*Figueroa et al., 2007*).

Lo screening per la neuropatia autonoma cardiovascolare dovrebbe includere una serie di test autonomici (test per analizzare l'influenza che la stimolazione del SNA ha sugli organi bersaglio - compresa la variabilità della FC) che valutino entrambi i rami del sistema nervoso autonomo. Vista la probabilità di complicanze come ischemia silente, anormalità nella frequenza cardiaca e nella pressione sanguigna, i soggetti con la neuropatia autonoma cardiovascolare dovrebbero avere il certificato medico e, se possibile, dovrebbero sottoporsi a test da sforzo prima di iniziare l'attività (*Vinik et al., 2007*).

L'intensità dell'esercizio sarà accuratamente prescritta usando il metodo della FC di riserva per approssimare il consumo di ossigeno durante esercizi submassimali; la FC massima, per maggior precisione, sarà direttamente misurata piuttosto che stimata (*Colberg et al., 2003; Vinik et al., 2007*).

Solo il 22% dei soggetti affetti da diabete tipo 2 riportano la patologia in questione, ma molti di questi mostrano alterazioni nelle funzioni nervose autonome (*Ziegler et al., 1992*). La presenza di neuropatia autonoma cardiovascolare raddoppia il rischio di mortalità (*Colberg et al., 2003*) e indica più probabilità di presentare nel corso della vita ischemia miocardica silente (*Vinik et al., 2007*), ipotensione ortostatica e tachicardia a riposo (*Featherstone et al., 1993; Low et al., 1975*).

La neuropatia inoltre compromette la tolleranza all'esercizio e abbassa la FC massima (*Kahn et al., 1986; Vinik et al., 2007*). Sebbene entrambe le disfunzioni, sia simpatiche che parasimpatiche, si possano presentare, la seconda di solito avviene prima.

Un lento recupero del battito dopo attività fisica è associato a rischio di mortalità.

8.3 Retinopatia diabetica

Nei soggetti diabetici con retinopatia diabetica, sia essa proliferativa o preproliferativa, o con degenerazione della macula, un attento screening e il certificato medico sono raccomandati per poter intraprendere un programma di esercizio. Le attività sconsigliate in presenza di patologia proliferativa non ben controllata sono quelle che aumentano enormemente la pressione intraoculare,

come l'esercizio aerobico ad alta intensità o l'allenamento di resistenza muscolare (con notevole aumento della pressione sanguigna sistolica) e gli esercizi a testa in giù; non sono consigliate nemmeno le attività di salto o generalmente quelle attività in cui vi siano scossoni, per un aumentato rischio di incorrere in emorragie (*Albright et al., 2000*). La retinopatia diabetica, associata con la mortalità cardiovascolare, è la principale causa di cecità nei Paesi occidentali (*Juutilainen et al., 2007; Klein et al., 1992*): alcuni vantaggi, tra cui l'aumento della capacità di lavoro, potrebbero riscontrarsi dopo un allenamento ad intensità lieve-moderata (entrambi gli studi di *Bernbaum et al., 1989*). Mentre l'attività fisica è stato dimostrato avere effetti protettivi con riguardo alla degenerazione età-correlata della macula (*Knudtson et al., 2006*), pochissime ricerche sono state fatte a riguardo di questa complicanza in soggetti diabetici tipo 2.

8.4 Nefropatia diabetica e microalbuminuria

Sia l'allenamento aerobico, sia l'allenamento sulla resistenza muscolare migliorano la condizione fisica e la qualità della vita di soggetti con complicanze renali (*Johansen et al., 2005; Painter et al., 2000*), sebbene l'aumento della pressione sanguigna durante l'attività fisica possa momentaneamente incrementare i livelli di microalbuminuria nelle urine.

Un'attenta valutazione negli individui con nefropatia conclamata è sostanziale per rilevare eventuali complicanze coronariche e anomalie delle risposte cardiaca e pressoria (*Albright et al., 2000; Braden et al., 1995*). L'esercizio, secondo un andamento progressivo, dovrebbe iniziare a bassa intensità e volume perché la capacità aerobica e la funzione muscolare sono sostanzialmente ridotte; da scartare sono, infine, esercizi che mimano la manovra di Valsava o esercizi ad alta intensità per evitare un eccessivo aumento della pressione sanguigna (*Albright et al., 2000*). Ricercatori come *Johansen e Koh* hanno dimostrato che un esercizio aerobico moderato e supervisionato durante le sessioni di dialisi, è efficace al pari dell'esercizio svolto a casa e potrebbe aumentare l'adesione del paziente (*Johansen et al., 2005; Koh et al., 2010*).

La nefropatia diabetica si manifesta nel 30% degli individui con diabete ed è per questi soggetti il prevalente fattore di rischio di morte (*Bo et al., 2000; Coccheri et al., 2007*). La microalbuminuria, ovvero i microgrammi di albumina che al minuto passano nelle urine, è molto comune ed è un fattore di rischio per la nefropatia conclamata (*Coccheri et al., 2007*) e la mortalità cardiovascolare (*Gimeno Orna et al., 2003*). Un attento controllo della glicemia e della pressione sanguigna potrebbe ritardare l'aumento dei livelli di microalbuminuria (*John et al., 1994; Klein et al., 1993*), unito all'esercizio e alle modifiche nella dieta (*Fredrickson et al., 2004; Lazarevic et al., 2007*).

Studi su animali (*Gaede et al., 2003; Tufescu et al., 2008*) dimostrano come l'allenamento ritardi la nefropatia diabetica, ma poche sono le evidenze disponibili sugli umani.

9. EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO SULLA NEUROPATIA PERIFERICA

Pochi sono gli studi sino ad ora condotti sulla prevenzione della neuropatia periferica in soggetti con diabete mediante l'esercizio fisico. In particolare, *Balducci et al. (2006)* ha studiato, in 78 diabetici (sia tipo 1 che tipo 2), la presenza a 4 anni di intervento di esercizio aerobico sull'insorgenza di neuropatia periferica rispetto ad un gruppo sedentario. Nel dettaglio, il training aerobico prevedeva una frequenza di 4 ore a settimana di cammino su treadmill ad una intensità di esercizio tra il 50-85% della frequenza cardiaca di riserva. Agli arti inferiori sono state misurate la soglia di percezione vibratoria (VPT) e la velocità di conduzione dei nervi (NCV).

Gli autori hanno riscontrato una significativa differenza alla velocità di conduzione del nervo motorio peroneale e surale nel gruppo di intervento rispetto al controllo (Tab. 7). La prevalenza dei pazienti diabetici che sviluppavano neuropatia senso-motoria durante i 4 anni di studio era significativamente maggiore al gruppo di controllo rispetto all'intervento (17% Vs. 0.0%, $P=0.05$, e 29.8% Vs. 6.45%, $P=0.05$, rispettivamente) (Fig. 1). La soglia vibratoria riferita distalmente all'alluce era significativamente diversa al termine dello studio nel gruppo di intervento rispetto al controllo, mentre non lo era al malleolo laterale, misurate mediante biotensimetro.

	CON					EXE				
	Baseline	1 year	2 years	3 years	4 years	Baseline	1 year	2 years	3 years	4 years
<i>n</i>	47				47	31				31
<i>Peroneal motor nerve</i>										
DL (m/s)	4.41±0.64	4.36±0.67	4.45±0.65	4.47±0.60	4.40±0.61	4.38±0.83	4.15±0.57	4.23±0.52	4.3±0.5	4.34±0.49
NAPA (mV)	2.93±1.68	2.95±0.95	2.77±0.98	2.72±1.0	2.70±1.07	3.19±1.99	3.07±0.7	2.9±1.0	2.9±0.9	2.81±0.98
NCV (m/s)	46.6±3.2	47.1±3.1	47.1±3.2	46.3±5.8	46±5.36	47±3.27	48.1±3.52	48.3±2.48	48.9±1.9	48.8±2.24*
ΔNCV (m/s)					-0.6±3.3					+1.8±2.7**
Patients developed motor neuropathy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	5 (10.6%)	8 (17.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%) *
<i>Sural sensory nerve</i>										
DL (m/s)	3.43±0.54	3.30±0.46	3.32±0.39	3.33±0.50	3.27±0.52	3.40±0.92	3.29±0.40	3.30±0.38	3.21±0.3	3.25±0.50
NAPA (μV)	20.3±5.02	20.8±4.05	19.9±3.9	19.7±3.9	19.4±4.66	21.5±5.24	21.4±4.4	21.5±5.1	20.6±5.5	21.7±5.44
NCV (m/s)	47.0±3.5	46.5±5.9	45.8±7.0	45.1±6.7	44.3±7.84*	47.1±4.01	47.4±5.05	47.1±3.97	47.9±2.9	47.5±3.18
ΔNCV (m/s)					-2.7±2.8					+0.4±3.3**
Patients developed sensory neuropathy	0 (0.0%)	1 (2.1%)	4 (6.4%)	9 (19.1%)	14 (29.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	2 (6.4%)*
<i>VPT</i>										
VPT Malleolus (mV)	18.6±8.5	18.9±7.1	19.6±7.2	20.5±8.9	21.4±9.60	17.9±6.20	18±6.6	18.4±6.21	18.0±7.1	17.9±6.90
VPT Hallux (mV)	14.2±6.7	14.9±6.2	16±7.4	16.2±9.1	16.7±9.23	14.1±4.00	14.1±5.1	14.0±4.6	13.6±4.3	13.6±7.00*
Patients with VPT altered	0 (0%)	1 (2.1%)	2 (4.3%)	6 (12.8%)	10 (21.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)	3 (9.7%)	4 (12.9%)*

Data are means±S.D.
 * $P<0.05$.
 ** $P<.001$.

Tab. 7 - Parametri neurologici iniziali e ad ogni anno di studio (Balducci et al., 2006).

Pertanto, lo studio suggerisce, per la prima volta, che un trattamento di esercizio aerobico è in grado di prevenire o modificare la storia naturale della neuropatia periferica in soggetti con diabete. Va ricordato che tale studio è stato condotto mediante la supervisione di personale delle Scienze Motorie.

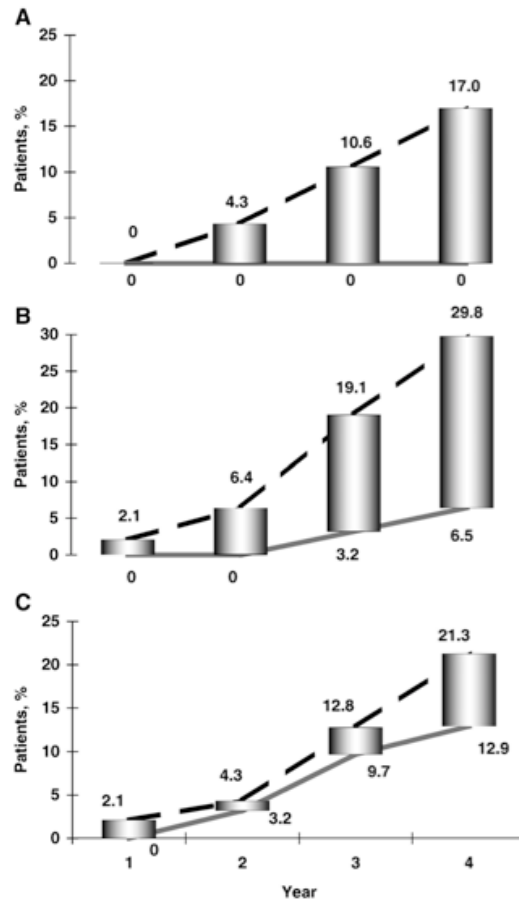


Fig. 1 - Percentuale di soggetti che hanno sviluppato (A) NP motoria, (B) NP sensitiva, (C) VPT ≥ 25 V durante i 4 anni di follow-up, nel gruppo di controllo (tratteggiato) e nel gruppo di esercizio (continuo) (Balducci et al., 2006).

Senza dimenticare il fatto per cui tutti gli individui in cui è presente una lesione o ulcera vadano ristretti ad un esercizio che non richieda il peso del corpo, i soggetti con diabete tipo 2 complicati da neuropatia periferica senza ulcere acute possono svolgere esercizio aerobico a moderata intensità con il peso del corpo.

Storicamente, i soggetti con neuropatia periferica dovevano evitare esercizi con il peso del corpo al fine di ridurre il rischio di lesioni e di ulcerazioni. Queste premesse erano definite nelle precedenti linee guida (Graham et al., 1990; Vinik, 1995), in cui gli autori sottolineavano come il diabetico complicato da neuropatia periferica grave dovesse evitare attività con il proprio peso per ridurre il rischio di ulcerazioni ai piedi.

Graham et al. sottolineò l'importanza dell'esercizio fisico nei soggetti diabetici indicandolo come fondamentale nella gestione di questa patologia, ancora più se in presenza di complicanze.

Cinque anni dopo, *Vinik* suggeriva che gli esercizi appropriati per i soggetti colpiti da neuropatia periferica dovevano essere le attività senza il peso del corpo che comunque migliorassero il tono muscolare, la postura e l'equilibrio. Nel dettaglio, venivano prescritti esercizi come il T'hai Chi, il nuoto, il ciclismo, il canottaggio, e altri.

Rispetto al passato, gli studi recenti condotti da *Lemaster* e dai suoi collaboratori indicano l'esatto contrario: il cammino moderato non aumenta in alcun modo il rischio di ulcere o riulcerazione nei soggetti sopra descritti (*Lemaster et al., 2003 e 2008*).

Nel 2003, *Lemaster et al.* ha identificato le caratteristiche relative all'attività fisica WB giornaliera dei partecipanti, ed ha determinato l'incidenza che l'attività fisica WB ha sull'aumento del rischio di ri-ulcerazione in pazienti diabetici con precedenti complicanze ulcerose. L'analisi si è svolta su 400 partecipanti, con un follow-up di 2 anni.

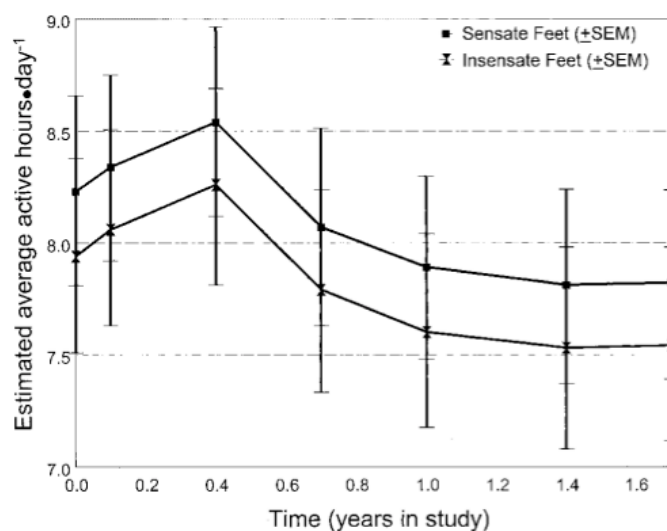


Fig. 2 - Media della durata di attività fisica WB giornaliera svolta in soggetti con diversa sensibilità al piede a varie fasi di follow-up. La quantità di attività fisica è stata misurata alle visite di controllo ogni 17 settimane (*Lemaster et al., 2003*).

Dopo aggiustamento delle caratteristiche piede-correlate e dello stato di salute, i soggetti moderatamente attivi (4.5 - 7.4 ore/giorno di attività fisica con il peso del corpo) presentavano un rischio di ulcerazione non significativamente ridotto rispetto ai partecipanti meno attivi (<4.5 ore/giorno) (OR 0.50, 95% CI 0.22 - 1.16). Mentre i partecipanti più attivi (≥ 7.5 ore/giorno) riportavano un rischio significativamente ridotto (OR 0.20, 95% CI 0.04 - 0.87).

Long-Term (Cumulative Average) Weight-Bearing Activity Duration: Type of Measure and Level	Adjusted for Time in the Study ^a			Adjusted for Time in Study Plus Foot-Related Characteristics ^b		Adjusted for Time in Study, Foot and Health Status Characteristics ^c		Adjusted for Time in Study, Foot and Health Status Characteristics ^c (Imputed Data sets)	
	No. (%) ulcers/ observations	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI	Odds Ratio	95% CI
Least active (reference)	22/673	1	—	1	—	1	—	1	—
Moderately active	21/961	0.66	0.36 – 1.21	0.63	0.33 – 1.19	0.50	0.22 – 1.16	0.56	0.25 – 1.25
Most active	8/657	0.36	0.16 – 0.82*	0.31	0.11 – 0.87*	0.20	0.04 – 0.87*	0.23	0.06 – 0.97*

* $P \leq 0.05$.

^a Mantel-Haenzel summary odds ratio controlling for time in the study.

^b Foot-related characteristics were the presence of insensate feet, presence of foot deformity, footwear clinical trial treatment arm, and the presence of foot pulses.

^c Health status characteristics were the presence of comorbid conditions, age ≥ 65 yr, gender, marital status, education, ethnicity, duration of diabetes, frequency of self-monitoring of blood glucose, BMI, current history of smoking, and physical and mental health status (SF-36 composite standard physical and mental scores).

Tab. 8 - Effetti dei livelli di attività WB a lungo termine sul rischio di ulcere ai piedi (Lemaster et al., 2003).

L'aumento giornaliero di 1 ora di attività sul lungo periodo si associa ad un calo del 23% del rischio (95% CI 4 - 39%) di ulcerazione. L'esercizio fisico WB produce simili effetti sul rischio di ulcerazione del piede sia in soggetti con, che senza alterazione della sensibilità del piede (22% e 33%, rispettivamente) (Tab. 8).

Successivamente, il medesimo gruppo di ricercatori ha studiato l'effetto dell'esercizio fisico in soggetti diabetici con neuropatia periferica. Tale studio, randomizzato controllato (Lemaster et al., 2008) della durata di 12 mesi, svolto su 79 soggetti con diabete mellito e neuropatia periferica suddivisi in un gruppo di controllo (38) e in uno di intervento (41), aveva come obiettivo valutare l'effetto di un programma di intervento WB di cammino e potenziamento degli arti inferiori sull'incidenza di ulcera ai piedi nei soggetti sopra descritti.

L'intervento comprende una serie di esercizi di potenziamento degli arti inferiori e equilibrio (Tab. 9), un programma di cammino gradatamente auto-monitorato (parte 1) e chiamate telefoniche motivazionali (parte 2) ogni due settimane.

Level 1	Level 2	Level 3	Level 4
<ol style="list-style-type: none"> One-leg stand, with both hands²⁶ Hip circle (30° from body)²⁶ Arm circles (30° from body)²⁶ Knee lifts while seated, arms to side²⁶ While sitting on an inflatable exercise ball, catch a beach ball²⁵ Toe raises, both feet (set of 10 raises, 3 sets), with one hand, if necessary²⁴ 	<ol style="list-style-type: none"> One-leg stand, with one hand²⁶ Walk on exercise mat with arms extended²⁶ Step sideways, with both hands (10 steps, 4 times)^{26,27} March while seated²⁶ Knee lifts while seated, arms across chest²⁶ Heel stand (lifting the toe to balance on the heel), with one hand, on both feet²⁷ Walk in a figure-of-8, twice, with one hand²⁷ Walk backward, with one hand Ankle inversion and eversion (shift center of mass laterally), with both hands, both feet (set of 10, 2 sets)²⁴ 	<ol style="list-style-type: none"> One-leg stand, with no hands²⁶ Walk on exercise mat with arms folded²⁶ Step sideways, with one hand (10 steps, 4 times) Standing, cross legs at ankles²⁶ Standing leg lift (bend leg, lift to horizontal)²⁶ Heel stand^{24,27} Tandem walk, with one hand (10 steps, 4 times)²⁷ Walk in a figure-of-8, twice, with no hands²⁷ Step over irregular objects Toe raises, on one foot, with one hand, if necessary (set of 10, 2 sets) 	<ol style="list-style-type: none"> Standing arm/leg march²⁶ Crossover walk²⁶ Tandem walk, with no hands (10 steps, 4 times) Heel-toe walk, with no hands (10 steps, 4 times)²⁷ Step sideways, with no hands (10 steps, 4 times)²⁷ Walk backward, with no hands²⁷ Toe-tap (as per Berg Balance Scale, item #12), with no hands Ankle inversion and eversion, with one hand always, on one foot (1 set of 10)²⁴ Balance on one foot (10 s, 3 tries per session)²⁴

^a The number of repetitions represents the goal for each exercise at the indicated stage. Participants started with one set and progressed no faster than 1 level per week for any given exercise. "Both hands" means holding a stable object with both hands (eg, a wall, an assistant's hand) while performing the maneuver; "one hand" means holding on with only one hand. "Both feet" means performing the maneuver while standing on both feet; "one foot" means performing the maneuver while standing on one foot. All participants practiced the "both hands" version of each exercise prior to attempting the maneuver without holding a steady object. All maneuvers were practiced initially under the supervision of the physical therapist, prior to practicing the maneuver at home. The above maneuvers are drawn from the referenced intervention studies.

Tab. 9 - Intervento (parte 1): potenziamento e equilibrio (Lemaster et al., 2008).

La parte 1 (mesi 1-3) consisteva in un affiancamento per 8 sessioni, seguiti da fisioterapisti, con l'obiettivo di delineare gli esercizi oggetto di studio e introdurre il gruppo di esercizio alla pratica auto-gestita di 3 sessioni di allenamento a settimana (di difficoltà progressivamente crescente) e di un percorso di cammino (+100 passi ogni 2 settimane).

La parte 2 (mesi 4-12) mirava, invece, all'aumento del 50% dell'attività fisica svolta a moderata intensità, tramite l'incoraggiamento e la motivazione dei partecipanti.

Dall'analisi dei dati (Tab. 10) è emerso che a 6 mesi, il numero di passi giornalieri aumentava del 14% rispetto al basale nel gruppo di intervento rispetto al controllo e quest'ultimo diminuiva del 6%. Tuttavia, tale differenza tra i gruppi non era mantenuta a 12 mesi di intervento, sebbene il gruppo di controllo diminuiva il numero di passi ad 1 anno del 13%.

Dal punto di vista delle ulcere, queste non differivano significativamente tra i due gruppi ai vari tempi di follow-up. Lo studio afferma tra le conclusioni che la promozione dell'esercizio fisico, con il peso del corpo, non aumenta il rischio di ulcere in soggetti con neuropatia periferica e pertanto il counseling per la promozione di attività come il cammino è adeguata in questi pazienti.

Activity Parameter	Baseline (n=79)	3 Months (n=69)	6 Months (n=74)	12 Months (n=70)
Total daily steps				
Control group, mean (SEM)	3,350 (247)	3,059 (237)	3,009 (237)	2,921 (243) [†]
Intervention group, mean (SEM)	3,335 (246)	3,237 (223)	3,417 (233)	3,183 (240)
Pooled SD (baseline)	1,656.5			
ES (95% CI) [‡]		0.11 (-0.37,0.58)	0.25 (-0.21,0.70)	0.16 (-0.31,0.63)
Steps taken in 30-min bouts				
Control group, mean (SEM)	495 (29)	456 (29)	465 (38)	477 (37)
Intervention group, mean (SEM)	482 (29)	506 (27)	548 (37) ^{‡,§,¶}	510 (37) [*]
Pooled SD (baseline)	194.2			
ES (95% CI)		0.26 (-0.22,0.73)	0.43 (-0.03,0.88)	0.17 (-0.30,0.64)
Ambulatory minutes per week				
Control group, mean (SEM)	590 (49)	526 (47)	511 (45) [†]	500 (45) [†]
Intervention group, mean (SEM)	570 (49)	560 (44)	579 (44)	549 (45)
Pooled SD (baseline)	33.5			
ES (95% CI)		0.10 (-0.37,0.58)	0.20 (-0.25,0.66)	0.15 (-0.32,0.62)
6-min walk test (distance in feet)				
Control group, mean (SEM)	1,103 (57)	Not measured at this point in study	1,061 (73)	1,012 (82)
Intervention group, mean (SEM)	1,096 (57)		1,025 (72)	996 (82)
Pooled SD (baseline)	354.4			
ES (95% CI)			-0.10 (-0.56,0.36)	-0.04 (-0.52,0.43)
Days per week participating in structured exercise program				
Control group, median (25th-75th percentile)	0 (0-1.5)	Not measured at this point in study	1.5 (0-2)	1.5 (0-3)
Intervention group, median (25th-75th percentile)	0 (0-2)		3.0 (0-5) [†]	2.5 (0-5)
Overall difference between groups in change in activity from baseline pooled group effect (3, 6, and 12 months combined) (model 1): *p<.05 **p<.01 ***p<.001		Difference between groups in activity at indicated month (model 1): [†] p<.05 ^{**} p<.01 ^{***} p<.001		
Difference from baseline activity within group (model 1): [†] p<.05 ^{**} p<.01 ^{***} p<.001		Difference between groups in change in activity from baseline at 6 months (model 2): [§] p<.05 [¶] p<.01 ^{¶¶} p<.001		

[‡] Effect size (ES) was calculated for each comparison and expresses the difference in means independent of the outcome measure's metric. ES= (intervention group postintervention mean after 3, 6, or 12 months of participation minus control group mean)/pooled baseline standard deviation. CI=confidence interval.

Tab. 10 - Effetti dell'attività fisica WB suddivisa per mesi di intervento (0, 3, 6, 12) (Lemaster et al., 2008).

Lo studio di *Kanade et al. (2006)* studia 84 pazienti con diabete tipo 2 in relazione alle complicanze. In particolare, ha valutato 23 soggetti con neuropatia periferica (DMPN), 23 con ulcere al piede (DFU), 16 con parziale amputazione del piede (PFA) e 22 con amputazione trans-tibiale (TTA). Sono stati analizzati le variazioni che la performance di cammino (misurata tramite l'indice di battiti totali del cuore - THBI) subisce in termini di velocità di passo e quantità di attività giornaliera media, con l'aumentare delle complicanze (Tab. 11).

Walking activity	DMPN group	DFU group	PFA group	TTA group	p value for linear polynomial contrast
Gait velocity (m/s)	1.1±0.2	0.9±0.3	0.9±0.2	0.7±0.2	<0.001**
Daily strides (strides/day)	4,409±1,953	2,742±1,584	3,133±1,315	1,894±1,081	<0.001**
THBI (beats/min)	1.2±0.4	1.6±0.7	1.9±0.6	2.0±1.4	0.019*

*Significant; ** highly significant

Tab. 11 - Relazione tra velocità di passo, attività fisica giornaliera e THBI dei soggetti dei 4 gruppi (Kanade et al., 2006).

La frequenza cardiaca al test di cammino per 2 minuti, misurata mediante THBI, aumentava significativamente con il progredire delle complicanze. Sia la velocità di passo che i passi giornalieri diminuivano (entrambe $P < 0.01$) con il progredire delle complicanze. Il picco pressorio massimo sul piede durante cammino, sia dei soggetti DFU ($P < 0.05$) che PFA ($P < 0.01$) era superiore rispetto al gruppo DMPN. Per quanto riguarda l'arto controlaterale, il gruppo DFU ha mostrato un picco pressorio più alto su tutto il piede ($P < 0.05$), mentre i soggetti PFA ($P < 0.01$) e TTA ($P < 0.05$) hanno mostrato il picco a livello del tallone.

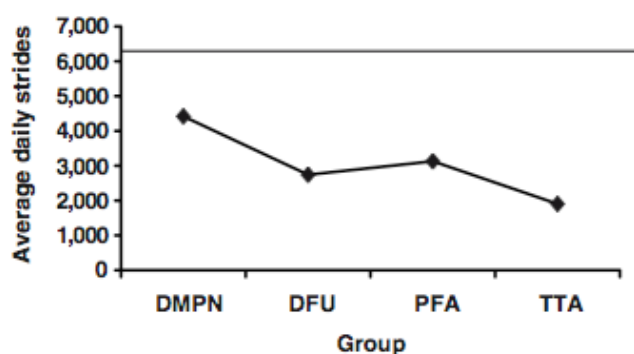


Fig. 3 - Variazione passi giornalieri in relazione ai gruppi DMPN, DFU, PFA, TTA (Kanade et al., 2006).

La capacità di cammino e la performance correlata calano con la progressione delle complicazioni del piede (Fig. 3): nonostante il cammino sia necessario e raccomandato per migliorare la fitness fisica, non può essere prescritto come unico esercizio, ma va invece affiancato ad attività senza il peso del corpo o con un peso parziale.

Mikami et al. (2014), in un case report, verifica l'efficacia e la sicurezza di un allenamento anti-gravitazionale su nastro trasportatore in un soggetto amputato al ginocchio nella riabilitazione protesica: a seguito di un programma di 6 mesi si sono visti aumentare parametri psicologici (umore e self-efficacy), parametri biomeccanici (velocità del passo, sicurezza e equilibrio), ma soprattutto parametri fisiologici (VO₂ e percentuale del peso corporeo che grava sulla protesi) (Tab. 12; Fig. 4).

Session	BWS (% BW)	Speed (m/s)	Duration (min)
1	40	0.56–0.83	10
2	30	1.11	20
3	15	0.83	20
4	30	1.39	20
5	15–25	1.11	30
6	0–15	0.97–1.11	30–40

Tab. 12 - Intensità di esercizio su nastro trasportatore anti-gravitazionale (Mikami et al., 2014).

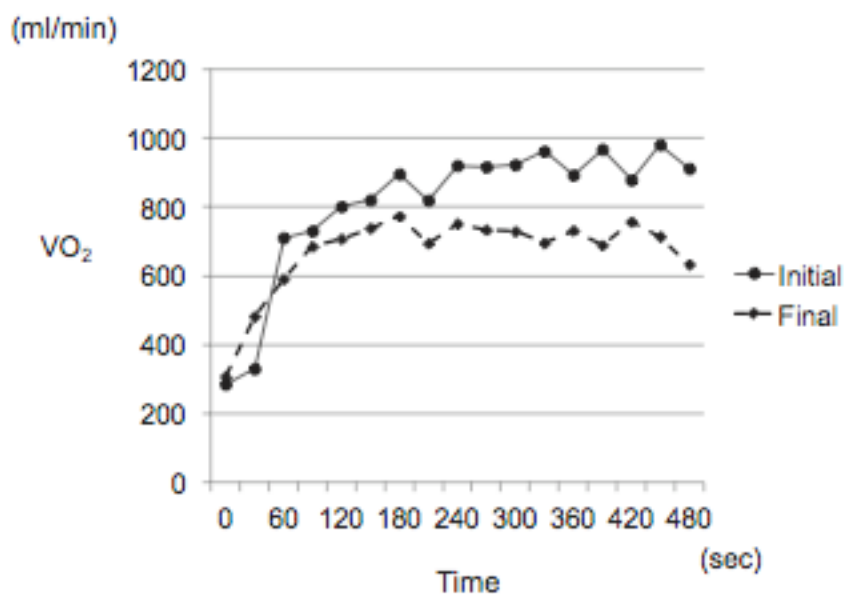


Fig. 4 - Valutazione del consumo di ossigeno, nelle stesse condizioni di esercizio, su treadmill anti-gravitazionale (Mikami et al., 2014).

10. DISCUSSIONE

Le linee guida dell'American College of Sport Medicine assieme all'American Diabetes Association (Colberg et al., 2010), suggeriscono che l'esercizio fisico di intensità leggero-moderata può contribuire a prevenire l'insorgenza di neuropatia periferica. Tuttavia, pochi sono gli studi in questo ambito ancora poco esplorato.

Nonostante non sia ancora presente un trattamento definitivo per la neuropatia periferica, diversi studi hanno dimostrato che la terapia intensiva e il controllo ottimale della glicemia, possono significativamente ridurre l'insorgenza (Azad et al., 1999; Dahl-Jorgensen et al., 1986; DCCT Research Group, 1995). Studi più recenti suggeriscono che l'attività fisica aerobica, da sola o in combinazione con esercizi di resistenza muscolare, può diventare un'efficace modalità terapeutica nel diabete tipo 2 (Castaneda et al., 2002; Dunston et al., 2002; Maiorana et al., 2002). L'esercizio fisico a lungo termine, prescritto e supervisionato, può influenzare i parametri neuromuscolari dei soggetti diabetici e indurre modifiche adattative nel sistema neuromuscolare.

Guardando alla neuropatia periferica, lo studio di Balducci et al. (2006), durato 4 anni, mostra per la prima volta che l'allenamento aerobico sul lungo periodo può modificare il naturale decorso della neuropatia periferica, o addirittura prevenirla. Infatti, come emerso, un programma aerobico di moderata intensità può influenzare positivamente e modificare nei pazienti diabetici sia i parametri neuromuscolari motori, che sensitivi. Il gruppo di intervento ha ridotto il rischio di sviluppare neuropatia periferica del 17% contro uno 0% al gruppo di controllo. Quello presentato è il primo studio a lungo termine, condotto su soggetti senza segni o sintomi di neuropatia all'inizio dei test: l'esercizio aerobico prescritto (cammino moderato) è facilmente riproducibile nella quotidianità.

I risultati ottenuti possono essere spiegati dai cambiamenti metabolici e vascolari indotti dall'esercizio. Gli studi sull'esercizio aerobico hanno riportato una vasodilatazione endotelio-dipendente: più alti livelli di fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) giocano un ruolo fondamentale nell'aumento di flusso endoneurale (Gustafsson et al., 1999). L'esercizio accresce anche la perfusione e la viscosità del plasma, facilitando il trasporto di ossigeno (Terjung et al., 1988; Fuchsjager-Mayrl et al., 2002).

L'elevato shear stress derivante dall'aumento di flusso sanguigno incrementa la vasodilatazione sul lungo periodo inducendo la sintesi di ossido nitrico e facilitandone il rilascio (Fukai et al., 2000; Maiorana et al., 2003; McAllister et al., 1995; Niebauer et al., 1996). Le modifiche funzionali dei nervi indotte dall'esercizio sono anche collegate ad un potenziamento dell'attività della pompa

Na/K ATPasica. L'apertura dei canali K-dipendenti è stato dimostrato avere effetti benefici sia sulla perfusione che sulla funzione nervosa (*Hohman et al., 2000*).

Storicamente (*Graham et al., 1990; Vinik, 1995*), i soggetti con neuropatia periferica dovevano evitare esercizi con il peso del corpo al fine di ridurre il rischio di lesioni o di ri-ulcerazione.

Tuttavia, recenti studi hanno mostrato che il cammino ad intensità moderata non aumenta il rischio di ulcere o ri-ulcerazione in soggetti con neuropatia periferica.

Di particolare importanza sono gli studi di *Lemaster et al. (2003 e 2008)*.

L'articolo pubblicato nel 2003, da questo gruppo di ricerca, documenta la riduzione del rischio di ulcerazione conseguente all'incremento del tempo passato a svolgere un'attività fisica WB nel lungo periodo: questo tipo di attività non solo non aumenta il rischio, ma sembra addirittura diminuirlo.

Il lavoro si rifà alla "Teoria dello stress fisico" di *Mueller e Maluf*, per cui l'incremento graduale di stimolazione fisica determina l'ipertrofia dei tessuti protettivi, prevenendo l'insorgenza di piaghe plantari (*Jagoda et al., 1981*).

L'assenza di sensibilità cutanea non deprime la possibilità di svolgere attività fisica: la durata temporale tende ad aumentare fino a quando i soggetti si adattano e riprendono le abitudini passate.

Lo studio ha scelto come oggetto di analisi il cammino. Al termine del progetto si è visto come l'aumento del tempo quotidianamente dedicato all'attività WB non ha aumentato il rischio di ulcerazione, nemmeno nei soggetti con insensibilità cutanea.

È sempre *Lemaster (et al., 2008)* a fare un excursus: partendo dalle vecchie linee guida ADA, che limitavano i soggetti con diabete e neuropatia periferica a svolgere attività senza gravare con il peso sugli arti inferiori, fino ai più recenti studi in cui si evince una diminuzione del rischio di ulcerazione; un programma di cammino progressivo può aiutare a preservare i muscoli delle estremità inferiori e a rendere il tessuto plantare più tollerante agli stress e meno incline alle ulcere (*England et al., 1995; Maluf et al, 2003; Mueller et al., 2002*).

Il tracciato delle linee guida ADA tale per cui i soggetti diabetici con neuropatia non dovrebbero intraprendere attività WB si basano sulle ricerche di *Brand et al. (1975)* condotte sulle zampe insensibili dei ratti: 10.000 stimolazioni al giorno portano all'ulcerazione nel giro di 10 giorni; meno di 8.000 stimolazioni al giorno, su un arco di 5 giorni, non portano invece ad alcun effetto.

La "Teoria dello stress fisico" di *Maluf e Mueller* si spiega grazie al fatto che i soggetti affetti da neuropatia periferica, evidenziano un 46% in meno di attività quotidiana, con un conseguente 41% in meno di stimolazione tissutale plantare: gli individui con ulcera plantare sono dunque meno

tolleranti allo stress giornaliero, ed un progressivo aumento di attività potrebbe portare all'ipertrofia tissutale e al calo del rischio ulcerativo.

In conseguenza al fatto per cui un basso livello di fitness cardiorespiratorio e l'inattività fisica sono due parametri indipendenti tra tutte le cause di mortalità in uomini con diabete tipo 2, si ritiene che questi soggetti debbano essere incoraggiati ad una pratica regolare e costante (*Wei et al., 2000*). Ciò nonostante, l'aumento delle complicanze (dalla semplice neuropatia periferica alla più grave amputazione trans-tibiale) mostra un declino del livello di fitness evidenziato dall'aumento della spesa energetica (*Kanade et al., 2006*).

I diabetici di tipo 2 sono soliti muoversi a velocità ridotte, e questo dovrebbe indicare un decremento pressorio ai piedi: in questi soggetti, invece, il picco pressorio massimo aumenta su tutto il piede (DMPN, DFU e PFA); la modifica di questo parametro deriva presumibilmente dalla riduzione della base di appoggio. I soggetti amputati, invece, pur camminando il 30% più lentamente rispetto ai soggetti con neuropatia, evidenziano un incremento di stress plantare sull'arto sano.

Proprio per il rischio intrinseco di un soggetto neuropatico e dopo aver analizzato il motivo dell'aumento della probabilità di incidenti in relazione al grado di complicanza, si sconsiglia attività aerobica, tra cui il cammino, come mezzo per preservare la fitness fisica; si può comunque camminare senza rischiare di aggravare le problematiche plantari, con la semplice accortezza di utilizzare calzature adeguate, modificando alcune caratteristiche del passo e ponendo particolare cura al controllo dei piedi. Nell'ottica di prevenzione e protezione, si ricorda la necessità di aiutare non solo il piede affetto, ma anche quello controlaterale.

Lemaster (2008), in aggiunta, fa notare che indossare scarpe poco adatte con la calzatura errata è probabile sintomo di futura ulcerazione; è compito del personale dello studio invogliare e stimolare l'acquisto di calzature ortopediche da usare in posizione ortostatica, durante il cammino e o nei momenti di maggiore attività, sia in casa che fuori.

Preme inoltre rilevare, per alcuni studi, l'importanza di una figura di riferimento esperta di movimento, quale il laureato in Scienze Motorie, sia nel training aerobico, che nel training strutturato e supervisionato di resistenza muscolare.

In conclusione, l'esercizio fisico è in grado di prevenire la neuropatia periferica in pazienti con diabete tipo 2 e, se praticato con attenzione e ad intensità moderata, può essere svolto con il peso del corpo in soggetti diabetici con neuropatia periferica e senza ulcere acute. La globale cura dei piedi, comprese l'ispezione giornaliera e l'uso di calzature specifiche, è raccomandata per la

prevenzione e il tempestivo rilevamento di dolori o ulcere. È plausibile ritenere che il cammino ad intensità moderata non aumenti il rischio di ulcere o ri-ulcerazione, nei soggetti con neuropatia periferica.

BIBLIOGRAFIA

Riporto di seguito, in ordine alfabetico per autore, i lavori scientifici e i testi menzionati nello scritto, in nome della “Evidence Based Medicine – EBM”, che risponde al seguente percorso:

1. Formulare un quesito;
2. Cercare le migliori prove scientifiche disponibili;
3. Valutare criticamente le prove scientifiche;
4. Agire sulla base delle prove raccolte;
5. Valutare i propri risultati;

A

Albright A, Franz M, Hornsby G. American College of Sports Medicine. Position Stand: Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(7):1345-60

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 2010;33(Supplement_1):S62-S69

American Diabetes Association. Physical Activity/Exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(90001):S58-S62

Andreoli M. Manuale medico di endocrinologia e metabolismo. Il Pensiero Scientifico, 2001

Azad N, Emanuele NV, Abaira C, Henderson WG, Colwell J, Levin SR, Nuttall FQ, Comstock JP, Sawin CT, Silbert C, Rubino FA. . The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA cooperative study on type II diabetes mellitus (VA CSDM). *Journal of Diabetes and Its Complications* 1999;13:307 – 313

B

Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006;20(4):216 –23

Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in type 2 diabetic subjects. A randomized controlled trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med*. In press

Bernbaum M, Albert SG, Cohen JD: Exercise training in individuals with diabetic retinopathy and blindness. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70(8):605–11

Bernbaum M, Albert SG, Cohen JD, Drimmer A: Cardiovascular conditioning in individuals with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1989;12(10):740–2

Bo S, Ciccone G, Rosato R, et al.: Renal damage in patients with type 2 diabetes: a strong predictor of mortality. *Diabet Med* 2005;22(3):258–65

Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(1):32–7

Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardio-respiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46(8):1071-81

Boule NG, Weisnagel SJ, Lakka TA, et al. Effects of exercise training on glucose homeostasis: The HERITAGE family study. *Diabetes Care* 2005;28(1):108-14

Braden C: Nephropathy: advanced. In *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*. Alexandria (VA): American Diabetes Association 1995:177–80

Brand PW. Repetitive Stress on Insensitive Feet: The Pathology and Management of Plantar Ulceration in Neuropathic Feet. US Department of Health, Education, and Welfare; 1975

Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007;298(19):2296-304

C

Camanni F, Ghigo E. *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo*. Edi-Ermes, 2012

Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335–2341

Cimino A, Fava D, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Turco S, Vespasiani G. *Annali AMD 2010: Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia*

Clinical Guidelines Task Force. *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. International Diabetes Federation 2012

Coccheri S. Approaches to prevention of cardiovascular complications and events in diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67(7):997–1026

Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, Vulikh E, Zimmet PZ, Shaw JE: Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79(3):405–11

Colberg SR, Sigal R J, Fernhall B, Regensteiner J G, Blissmer B J, Rubin R R, Chasan-Taber L, Albright A L, Braun B. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association. Joint position statement: Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(12):e147-e167

Colberg SR, Swain DP, Vinik AI: Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(4):986–90

Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(11):2977-82

Curtis JM, Horton ES, Bahnson J, et al. Prevalence and predictors of abnormal cardiovascular responses to exercise testing among individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care* 2010;33(4):901-7

D

Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, Sandvik L, Aagenaes O. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: The Oslo study. *British Medical Journal* 1986;8:1195–1199

DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Annals of Internal Medicine* 1995;122:561–568

Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32(4):219–26

Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK, American College of Sports Medicine. Position Stand: appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(2):459-71

Dunstan DW, Daly RM, Owen N. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(10):1729-36

Dunstan DW, Daly RM, Owen N. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(1):3-9

E

Eddy DM, Schlessinger L, Heikes K. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: implications for clinical practice. *Int J Obes* 2008;32(Suppl. 2):S5-S10

England JD, Ferguson MA, Hiatt WR, Re-gensteiner JG. Progression of neuropathy in peripheral arterial disease. *Muscle Nerve* 1995;18:380–387

F

Featherstone JF, Holly RG, Amsterdam EA: Physiologic responses to weight lifting in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;71(4):287–92

Figuroa A, Baynard T, Fernhall B, Carhart R, Kanaley JA: Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2007;100(4):437–44

Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN. Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140(7):W9-W24

Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr.: Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care* 2008;31(8):1582–4

Fredrickson SK, Ferro TJ, Schutrumpf AC: Disappearance of microalbuminuria in a patient with type 2 diabetes and the metabolic syndrome in the setting of an intense exercise and dietary program with sustained weight reduction. *Diabetes Care* 2004;27(7):1754–5

Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M, Nuhr MJ, Francesconi C, Seit HP, Francesconi M, Schmetterer L, Wolzt M. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;25:1795–1801

Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *Journal of Clinical Investigation* 2000;105:1631–1639

G

Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383–93

Gimeno Orna JA, Boned Juliani B, Lou Arnal LM, Castro Alonso FJ. Microalbuminuria and clinical proteinuria as the main predictive factors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes. *Rev Clin Esp* 2003;203(11):526–31

Goetz CG, Pappert EJ. *Trattato di neurologia clinica*. Verducci, 2000

Goldsmith JR, Lidtke RH, Shott S. The effects of ROM therapy on the plantar pressures of patients with diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc* 2002;92(9):483-90

Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83(2):157–75

Graham C, Lasko-McCarthy P. Exercise options for persons with diabetic complications. *Diabetes Educ* 1990;16(3): 212–20

Greenspan, Gardner DG, Shoback D. *Endocrinologia generale e clinica*. Piccin, 2009

Gregg EW. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. *Diabetes Care*. 2004;27:2806-2812

Gustafsson T, Puntchart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg CJ. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology* 1999;276:H679–H685

H

Harrison TR, Tinsley R. *Endocrinologia clinica*. McGraw-Hill, 2007

Harrison TR. *Principi di medicina interna : malattie infettive, bioterrorismo, sistema cardiovascolare, apparato respiratorio, terapia intensiva, rene e vie urinarie*. McGraw-Hill, 2005

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1423–34

Herriott MT, Colberg SR, Parson HK, Nunnold T, Vinik AI. Effects of 8 weeks of flexibility and resistance training in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(12):2988–9

Hohman TC, Cotter MA, Cameron NE. ATP-sensitive K(+) channel effects on nerve function, Na(+), K(+) ATPase, and glutathione in diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 2000;2:335 – 341

Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 1997;34(1):206–14

Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134(2):96 –105

J

Jagoda A, Madden H, Hinson C. A friction blister prevention study in a population of marines. *Mil. Med* 1981;146:42– 44

Johansen KL. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports Med* 2005;35(6):485–99

John L, Rao PS, Kanagasabapathy AS. Rate of progression of albuminuria in type II diabetes. Five-year prospective study from south India. *Diabetes Care* 1994;17(8):888–90

Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007;30(2):292–9

K

Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1986;9(4):389–94

Kanade RV, Van Deursen RWM, Harding K, Price P. Walking performance in people with diabetic neuropathy: benefits and treats. *Diabetologia* 2006;49:1747-1754

King DS, Baldus PJ, Sharp RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *J Appl Physiol* 1995;78(1):17–22

Klein R, Klein BE, Moss SE: Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15(12):1875–91

Klein R, Klein BE, Moss SE: Prevalence of microalbuminuria in older-onset diabetes. *Diabetes Care* 1993;16(10):1325–30

Knudtson MD, Klein R, Klein BE: Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye study. *Br J Ophthalmol* 2006;90(12):1461–3

Koh KP, Fassett RG, Sharman JE, Coombes JS, Williams AD: Effect of intradialytic versus home-based aerobic exercise training on physical function and vascular parameters in hemodialysis patients: a randomized pilot study. *Am J Kidney Dis* 2010;55(1):88–99

Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002; 33(7):1776 – 81

L

Lazarevic G, Antic S, Vlahovic P, Djordjevic V, Zvezdanovic L, Stefanovic V: Effects of aerobic exercise on microalbuminuria and enzymuria in type 2 diabetic patients. *Ren Fail* 2007;29(2):199–205

Legato MJ, Gelzer A, Goland R, et al.: Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med* 2006;3(2):131–58

Lemaster JW, Mueller MJ, Reiber GE, Mehr DR, Madsen RW, Conn VS. Effect of weight-bearing activity on foot ulcer incidence in people with diabetic peripheral neuropathy: feet first randomized controlled trial. *Phys Ther* 2008;88(11):1385–98

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(7):1093–9

Levine JA, Lanningham-Foster LM, Mc-Crady SK, et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science* 2005;307(5709): 584–6

Levine JA, McCrady SK, Lanningham-Foster LM, Kane PH, Foster RC, Manohar CU. The role of free-living daily walking in human weight gain and obesity. *Diabetes* 2008;57(3):548–54

Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I: Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(7):1837–42

Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG: The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1975;98(3):341–56

M

Maiorana A, O’Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002;56:115–123

Maiorana A, O’Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Medicine* 2003;33:1013–1035

Maluf KS, Mueller MJ. Novel Award 2002. Comparison of physical activity and cumulative plantar tissue stress among subjects with and without diabetes mellitus and a history of recurrent plantar ulcers. *Clin Biomech* 2003;18:567–575

Mamcarz A, Chmielewski M, Braksator W. Factors influencing cardiac complications in patients with type-2 diabetes mellitus and silent myocardial ischaemia: five-year follow-up. *Pol Arch Med Wewn* 2004;112(6):1433–43

Marcus RL, Smith S, Morrell G, et al. Comparison of combined aerobic and high-force eccentric resistance exercise with aerobic exercise only for people with type 2 diabetes mellitus. *Phys Ther* 2008;88(11):1345–54

McAllister RM, Hirai T, Musch TI. Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995;27:1145–1151

McDermott MM, Ades P, Guralnik JM. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(2):165–74

Mikami Y, Fukuhara K, Kawae T, Kimura H, Ochi M. The effect of anti-gravity treadmill training for prosthetic rehabilitation of a case with below knee amputation. *Prosthetic and orthotics international* 2014

Monaco F. *Principi di terapia endocrina e metabolica*. SEU, 2010

Monaco F. *Endocrinologia clinica*. SEU, 2011

Morrison S, Colberg SR, Mariano M, Parson HK, Vinik AI. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33(4): 748 –50

Mueller MJ, Maluf KS. Tissue adaptation to physical stress: a proposed “Physical Stress Theory” to guide physical therapist practice, education, and research. *Phys Ther* 2002;82:383– 403

N

Nacci G. Come affrontare il diabete. Editoriale Programma, 2012

Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, Saaddine JB, Thompson TJ. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005–2050. *Diabetes Care* 2006;29(9):2114 – 6

Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1435– 45

Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: Role of endothelial shear stress. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;28:1652–1660

P

Pagkalos M, Koutlianos N, Kouidi E, Pagkalos E, Mandroukas K, Deligiannis A. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *Br J Sports Med* 2008;42(1):47–54

Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1989;49(Suppl. 5):1115–23

Pena KE, Stopka CB, Barak S, Gertner HR Jr., Carmeli E. Effects of low-intensity exercise on patients with peripheral artery disease. *Phys Sportsmed* 2009;37(1):106–10

Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2000;23(5):606 –11

Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008*. U.S. Department of Health and Human Services 2008:683

R

Ropper AH, Brown RH. Adams e Victor - *Principi di neurologia*. McGraw-Hill, 2006

S

Saris WH, Blair SN, Van Baak MA. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003;4(2):101–14

Schoeller DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997; 66(3):551– 6

Shrier I. Stretching before exercise does not reduce the risk of local muscle injury: a critical review of the clinical and basic science literature. *Clin J Sport Med* 1999;9(4):221–7

Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357– 69

Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(10):2518 –39

Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(6):1433– 8

Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52(12):2867–73

Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist* 2008;14(1):23–9

Smith SC Jr, Allen J, Blair SN. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113(19):2363–72

Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006; 29(11):2518 –27

Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2014

Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci* 2001;101(6):671–9

T

Terjung RL, Mathien GM, Erney TP, Ogilvie RW. Peripheral adaptations to low blood flow in muscle during exercise. *The American Journal of Cardiology* 1988;62:15E–19E.

Tsung BYS, Zhang M, Mak AFT, Wong MWN. Effectiveness of insoles on plantar pressure redistribution. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2004;41:767–74.

Tufescu A, Kanazawa M, Ishida A. Combination of exercise and losartan enhances renoprotective and peripheral effects in spontaneously type 2 diabetes mellitus rats with nephropathy. *J Hypertens* 2008;26(2):312–21

U

U.S. Preventive Services Task Force. Screening for coronary heart disease: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140(7):569–72

V

Vincent KR, Braith RW, Feldman RA. Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6):1100–7

Vinik AI. Neuropathy. In *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*. Alexandria (VA): American Diabetes Association 1995. p. 183–97

Vinik AI, Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115(3):387–97

W

Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;132:605–611

Weinsier RL, Hunter GR, Desmond RA, Byrne NM, Zuckerman PA, Darnell BE. Free-living activity energy expenditure in women successful and unsuccessful at maintaining a normal body weight. *Am J Clin Nutr* 2002;75(3):499–504

Willey KA, Singh MA. Battling insulin resistance in elderly obese people with type 2 diabetes: bring on the heavy weights. *Diabetes Care* 2003;26(5):1580–8

Wycherley TP, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM: Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(11):1062–73

Y

Yeung EW, Yeung SS. Interventions for preventing lower limb soft-tissue injuries in runners. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD001256

Z

Zee RY, Romero JR, Gould JL, Ricupero DA, Ridker PM. Polymorphisms in the advanced glycosylation end product-specific receptor gene and risk of incident myocardial infarction or ischemic stroke. *Stroke* 2006;37(7):1686–90

Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F: The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications* 1992;6(1):49–57

Zoppini G, Targher G, Zamboni C. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(8):543–9

Zwierska I, Walker RD, Choksy SA, Male JS, Pockley AG, Saxton JM: Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;42(6):1122–30

RINGRAZIAMENTI

“Verba volant, scripta manent”. Finalmente posso terminare il tutto dedicando il più grande e indelebile ringraziamento a coloro senza i quali niente sarebbe iniziato: grazie, Mamma e Papà per avermi appoggiato in questo percorso e grazie per avere reso tutto più semplice, con la vostra vicinanza, la vostra fiducia e la vostra stima.

Un altro caldo pensiero va a te, Nonna, se mi vedi e se mi ascolti. Finalmente sono arrivato anche io a quel “pezzo di carta” che mi dicevi essere tanto importante nella vita. Spero di averti fatto felice, in qualche modo, perché avevi ragione: non si smette mai di imparare. Grazie anche a voi, Nonni, per il vostro pensiero “porta fortuna” durante ogni esame.

Un grazie sincero va al Prof. Moghetti, che pur avendo modificato il mio progetto iniziale è riuscito ad ampliare i miei interessi proponendomi un argomento altrettanto interessante ed attuale. A seguire un grazie di cuore lo dedico alla Dott.ssa Bacchi, per avermi rivolto tantissime pazienti attenzioni e per avermi insegnato (o averci provato) i metodi della ricerca scientifica. A Lei, che in questi mesi si è resa disponibile nonostante gli impegni e che mi ha fatto conoscere progetti e persone del mondo “diabetico”, indirizzo un altro grazie.

Grazie anche alla Scuola Italiana Sci Dolomiti di Brenta per la comprensione dimostrata, per la pazienza nell’assegnarmi i corsi settimanali e per aver sopportato le mie assenze in periodo esami. Grazie a Marco e grazie a Ivano.

Chi altro poi, se non gli Amici?

Grazie al gruppo de “I fantastici 4” per le polemiche su cosa sia il calcio e su chi debba insegnare in palestra o programmare tabelle di allenamento. Grazie per avermi sopportato e supportato. Grazie soprattutto a Manuel per non avermi mai fatto mancare un letto quando altri treni per tornare a casa non c’erano.

Grazie ai “MAGA” per le avventure che viviamo. Grazie per avermi fatto notare la mia asocialità in sessione di esami, grazie per non avermi lasciato da parte e grazie per aver domato il mare in tempesta permettendomi di dormire tranquillo e studiare Biochimica nei giorni seguenti (grazie anche a Dama). Dimenticavo, grazie Albe per essere stato sveglio fino alle 03:30 di mattina ad aiutarmi ad impaginare.

Grazie al gruppo dei trentini per avermi fatto compagnia nella scomoda vita del pendolare e grazie per esserci stati anche “fuori”. Un grazie particolare te lo meriti, Nik. Tutti hanno amici con cui studiano o vanno in giro; ma quanti si passano l’insulina o si prestano il glucometro, che quasi facesse a posta ci saluta con un “hi”?

Grazie a tutte le ragazze del gruppo (Giuli, Michi, Sofi, Silvia, Sabri) per questi anni superlativi, per la compagnia a lezione, per i pranzi e per tutto quello che anche solo con un sorriso mi avete trasmesso.

Ora non posso scrivere i ringraziamenti più lunghi della tesi in sé, per cui grazie della sincerità e della spontaneità anche a tutti quelli che non ho nominato, ma che ci sono stati.

Infine a te, Gloria. Grazie per l’immensa pazienza che hai avuto, grazie per il supporto che mi hai dato e per le smosse nelle crisi nere del periodo esami.

Grazie per credere in quello in cui credo: sognare in due rende tutto più reale “...*qualsiasi cosa accada*”.