

PROGETTO DI RICERCA

Titolo: Studio dei meccanismi posturali come potenziali predittori della neuropatia diabetica

Responsabile: Prof.ssa Milena Raffi - DIBINEM

Stato dell'arte

L'apporto dei diversi sistemi sensoriali nel controllo posturale è stato classicamente quantificato valutando le differenze delle modificazioni della stazione eretta con gli occhi aperti e chiusi, dato che la maggior parte dei primati e l'uomo utilizzano queste varietà di informazioni per relazionarsi e muoversi nell'ambiente. J.J. Gibson è stato il pioniere degli studi visuo-posturali sottolineando l'utilità della percezione del movimento visivo nella guida degli spostamenti nello spazio extrapersonale. Infatti, il flusso di informazioni che cade sulla retina indotto dal proprio movimento, definito "optic flow" (Gibson 1950) dipende principalmente dalla velocità e dalla direzione del movimento dell'osservatore e dalla struttura e profondità della scena visiva. L'optic flow è fonte di informazioni relative all'ambiente circostante (per es. oggetti più vicini sembrano muoversi più velocemente di quelli più lontani) e informazioni relative al controllo della postura (per es. i movimenti in senso laterale del campo visivo inducono oscillazioni del corpo).

Il movimento della scena visiva prende origine da un singolo punto (denominato Fuoco di Espansione, FOE) che può rappresentare la destinazione finale del proprio movimento (Gibson 1950). Il sistema visivo, secondo Gibson, potrebbe utilizzare il FOE per determinare la direzione del movimento del corpo analizzando il movimento di tutti gli stimoli presenti nel campo visivo. Numerosi studi hanno indagato l'influenza dello stimolo visivo nel controllo della postura (Dijkstra et al. 1994a,b; Peterka e Benolken 1995; Schöner 1991), poiché la visione fornisce le informazioni necessarie sull'ambiente circostante. Altri lavori sono stati incentrati sull'analisi del controllo dell'equilibrio verificando il naturale oscillamento del corpo in base alla traiettoria del centro di pressione (COP) e dell'articolazione della caviglia al variare del campo visivo sperimentale (Accornero et al. 1997; Collins e DeLuca 1995; Fitzpatrick et al. 1994). La presenza o l'assenza di uno stimolo visivo può influenzare in modo significativamente diverso la postura di un soggetto. Infatti, la velocità di oscillazione è significativamente inferiore in presenza di stimoli visivi rispetto all'assenza degli stessi (Lee e Lishman 1975). Inoltre, lo stimolo dato da un'immagine in una stanza in movimento ("The moving room paradigm", Lee e Lishman 1975) si ripercuote sul controllo della postura,

attuando dei meccanismi di risposta come un “pendolo inverso” in base al movimento antero-posteriore della stanza, il cosiddetto “body sway”. Questi studi hanno permesso di dimostrare che la visione è l’informazione sensoriale più importante per il mantenimento dell’equilibrio statico in posizione eretta. A tal proposito, quando un soggetto riceve delle informazioni incoerenti o errate riguardo al movimento del proprio corpo nella stanza in movimento, cerca inconsciamente di correggere la sua postura rischiando così di accentuare il body sway o addirittura perdendo l’equilibrio. Inoltre, da analisi posturografiche con la pedana di forza o tramite il sistema di fotosensori (IRED) è stato visto che i soggetti cercano di reagire all’inizio dello stimolo visivo con un aggiustamento posturale soprattutto in senso antero-posteriore e verticale (Martin 2009).

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è associato ad un elevato rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica macrovascolare (ADA 2021) e allo sviluppo di complicanze microvascolari (ADA 2021); questi ultimi sono strettamente correlati al grado di controllo metabolico (ADA 2021). Queste complicanze microvascolari possono avere una drammatica influenza prognostica e un profondo impatto sulla qualità della vita dei pazienti. La fragilità dovrebbe diventare un aspetto di routine della cura del diabete (Hanlon et al, 2020), soprattutto perché, quando sono completamente stabilite, queste complicanze non sono reversibili e in questa fase mancano strumenti terapeutici. Pertanto, la prevenzione della loro insorgenza è di fondamentale importanza.

È noto che l’insorgenza e la progressione delle complicanze microvascolari sono strettamente influenzate da un’alterata omeostasi del glucosio, riconosciuta come un continuum di alterazioni fenotipiche che vanno dall’alterata glicemia plasmatica a digiuno all’iperglicemia pre e post-prandiale, ma anche ampie escursioni glicemiche intra e intergiornaliere. Infatti, le metriche avanzate di valutazione del monitoraggio continuo del glucosio sono ora considerate appropriate come parametri di esito che integrano l’emoglobina glicata per identificare meglio il rischio di sviluppare complicanze vascolari per un’ampia gamma di pazienti con diabete di tipo 2 (ADA 2021).

Sia la visione che le normali funzioni senso-motorie rivestono un ruolo essenziale nel controllo multisensoriale dell’equilibrio posturale (Raffi et al, 2014, 2017; Persiani et al, 2015) perché rappresentano il sistema principalmente coinvolto nella pianificazione della locomozione e nell’evitare gli ostacoli lungo il percorso. L’instabilità posturale aumenta quando i segnali visivi, propriocettivi o vestibolari sono compromessi, nonché quando le funzioni

senso-motorie sono alterate. La retinopatia diabetica e la neuropatia periferica sono caratterizzate da progressive alterazioni morfologiche. Sebbene possano essere presenti all'esordio della malattia ma anche in soggetti pre-diabetici in un numero non trascurabile di pazienti asintomatici o solo lievi, tali complicanze spesso non sono rilevabili (Ziegler et al, 2014). La loro presenza rappresenta un tratto tipico della fragilità inducendo un alterato equilibrio posturale, determinano la mancanza di far fronte alle attività e ai compiti della vita quotidiana con ricadute dannose sulle attività lavorative, sulle abitudini sociali e sulla fiducia in se stessi, e aumentando il rischio di sottili complicanze nascoste (deterioramento cognitivo) ed eventi acuti correlati (cadute, incidenti stradali).

Descrizione del Progetto di Ricerca

L'obiettivo generale di questo progetto è verificare se la valutazione funzionale dei meccanismi posturali possa essere utilizzata come predittore della neuropatia diabetica. Nello specifico ci proponiamo di valutare se le alterazioni dei normali meccanismi posturali e delle strategie motorie durante la visione di stimoli di optic flow possano essere rilevate come segno diagnostico precoce di coinvolgimento del sistema nervoso centrale e periferico nel diabete di tipo 2.

Risultati preliminari ottenuti nel nostro laboratorio hanno mostrato che la retinopatia diabetica conclamata e la neuropatia periferica sono associate ad un alterato adattamento posturale. Abbiamo dimostrato che i pazienti affetti da diabete di tipo 2 con retinopatia sono instabili e con una maggiore ampiezza dell'oscillazione corporea, espressione della difficoltà nell'elaborazione delle informazioni visive (Piras et al, 2020). Molto probabilmente l'effetto negativo sul controllo posturale dipende dalla gravità del danno retinico (Piras et al, 2020).

Metodologia e descrizione degli obiettivi specifici

Verrà effettuata una valutazione quantitativa della percezione visiva, del controllo posturale e motorio e dell'attività oculomotoria. Tutti gli esperimenti saranno eseguiti al buio. I partecipanti saranno, in posizione eretta, di fronte ad uno schermo traslucido in cui verranno retroproiettati gli stimoli visivi di optic flow. I piedi saranno posizionati nella stessa posizione per tutti i soggetti che fisseranno il centro dello schermo per tutta la durata della stimolazione. I dati stabilometrici, oculomotori ed elettromiografici (EMG) saranno registrati

simultaneamente. Gli stimoli di optic flow saranno costituiti da punti bianchi (1.3 cd/m², dimensione 0.4°), su sfondo nero (Raffi et al, 2014, 2017). Presenteremo in modo casuale stimoli visivi a flusso ottico simulando diverse direzioni di movimento. I dati stabilometrici saranno registrati utilizzando due pedane di forza Kistler (Kistler® Instrument Corp. NY, USA) affiancate come descritto in precedenti studi (Raffi et al, 2017). Ai partecipanti verrà chiesto di posizionare un piede su ciascuna piattaforma con entrambe le braccia lungo il tronco. I dati EMG saranno acquisiti da un FREE1000 EMG (BTS Bioengineering Inc.) utilizzando elettrodi monouso Ag/AgCl. Gli elettrodi saranno posizionati sul ventre muscolare del tibiale anteriore e del soleo. I movimenti oculari saranno registrati utilizzando il sistema EyeLink (EyeLink® II, SR Research Ltd, Mississauga, Canada) come descritto in precedenti studi (Piras et al, 2016). Questo sistema è costituito da due telecamere in miniatura montate su un archetto imbottito in pelle. Sia i segnali EMG che quelli stabilometrici saranno registrati a 1000 Hz. Analizzeremo le ampiezze delle attivazioni muscolari, le direzioni antero-posteriore (AP) e medio-laterale (ML) del centro di pressione (COP) di ciascun piede. Inoltre, analizzeremo la velocità del COP, che riflette la distanza totale percorsa dal COP nel tempo su ciascun asse, e l'area del COP, che rappresenta l'area racchiusa dal COP durante le oscillazioni.

Risultati attesi

Il presente progetto presenta diversi aspetti innovativi. In primo luogo, l'analisi della neuropatia senso-motoria periferica, complicanza trascurata del diabete di tipo 2. La sua prevalenza è ampiamente sottostimata perché è poco esplorata in ambito clinico. Sappiamo molto poco della fisiopatologia e la clinica attende con impazienza una strategia di trattamento efficace in questo campo. In secondo luogo, puntiamo a definire un biomarcatore multidimensionale e complesso (misurazione simultanea delle dimensioni del COP, dell'attività EMG, del tipo e della quantità dei movimenti oculari), per lo screening precoce delle complicanze microvascolari nel diabete di tipo 2, con un potenziale impatto clinico traslazionale. Se convalidata, in futuro questa valutazione potrebbe fornire una potenziale stima multidimensionale dei rischi correlati alle complicanze del diabete (piede diabetico, rischio di caduta, incidenti stradali), scarsa qualità della vita, perdita di autonomia e fragilità.

Da questa base neurofisiologica, questa ricerca potrà produrre risultati rilevanti circa la valutazione dell'inizio dell'attivazione muscolare e le variazioni del COP durante le varie stimolazioni di optic flow. Sarà quindi possibile quantificare l'attivazione della muscolatura

addominale e le strategie compensatorie (strategia della caviglia e/o dell'anca) utilizzate per il mantenimento dell'equilibrio statico le quali si riflettono sulla muscolatura degli arti inferiori.

Oltre a fornire un avanzamento delle conoscenze di base, i risultati potranno essere utilizzati in campo riabilitativo in casi di deficit visivi, sia a carico della retina che della corteccia visiva, responsabili di modificazioni percettive che inducono modificazioni della postura.

PIANO DI FORMAZIONE

Competenze richieste

Come formazione generale, sono richieste conoscenze di fisiologia neuromuscolare, come pure conoscenze sulle basi neurofisiologiche del sistema visivo, dell'oculomotricità della posturologia. In particolare, per lo svolgimento dell'assegno di ricerca sono richieste competenze nel condurre esperimenti su soggetti umani, competenze in campo stabilometrico e neurofisiologico con particolare riguardo allo studio della percezione visiva del proprio movimento e delle risposte muscolari ad essa correlate.

Il vincitore della procedura di selezione dell'assegno di ricerca dovrà partecipare all'esecuzione degli esperimenti con i seguenti obiettivi specifici:

- Esecuzione di esperimenti di neurofisiologia condotti mediante elettromiografia di superficie
- Gestione di esperimenti di stabilometria mediante i sistemi di registrazione BTS (BTS Bioengineering) e EyeLink II (EyeLink® II, SR Research Ltd, Mississauga, Canada) presenti in laboratorio
- Elaborazione off-line dei dati elettrofisiologici e stabilometrici
- Analisi dei dati mediante Matlab e EMG easy report (Merlo Bioengineering, Italy), nonché analisi statistiche più avanzate quali, analisi angolari, regressione lineare e/o multipla, o analisi di frequenze spaziali (es. trasformate di Fourier).

Piano di Formazione

Con il presente piano di formazione si intende fornire al vincitore della procedura di selezione gli strumenti teorico/pratici necessari per conseguire gli obiettivi previsti dal progetto di ricerca. Si intende fornire un elevato grado di preparazione scientifica necessaria per svolgere

ricerche sperimentali interdisciplinari che associno la stabilometria a tecniche neurofisiologiche, in soggetti umani volontari. Alla fine del progetto, l'assegnista avrà approfondito le proprie conoscenze sulle basi neurofisiologiche del mantenimento della postura e sugli effetti che la stimolazione visiva globale di stimoli in movimento esercita su questa funzione. In base a tali conoscenze, egli/ella sarà in grado di discriminare l'importanza delle componenti visive nel contesto del flusso multisensoriale che controlla il mantenimento dell'equilibrio, sia nella stazione eretta statica che nella locomozione. Le conoscenze teoriche acquisite gli/le permetteranno di comprendere meglio le pratiche preventive e rieducative rivolte a soggetti con disturbi dell'equilibrio, sia per esiti di lesioni funzionali del sistema visivo, o di altri sistemi sensoriali, sia per il naturale declino delle funzioni neuromotorie connesso all'invecchiamento. Sul piano tecnico egli/ella si impadronirà dell'uso di diverse metodologie sperimentali tra cui:

- Tecniche di registrazione di segnali elettromiografici di superficie
- Tecniche di registrazione di segnali stabilometrici
- Tecniche di registrazione di segnali oculomotori
- Acquisizione e analisi dei dati
- Interpretazione dei dati

Inoltre, l'assegnista avrà la possibilità di documentare i risultati su riviste internazionali con IF e di disseminarli in congressi internazionali e nazionali come ad esempio Federation of European Physiological Societies (FEPS), International Union of Physiological Sciences (IUPS) e Società Italia di Fisiologia (SIF).

BIBLIOGRAFIA

Acconero N., Capozza M. and Manfredi GW. (1997). Clinical multisegmental posturography: age-related changes in stance control. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 105, 213-219.

American Diabetes Association, Standards of Medical Care in diabetes – 2021. Chapter: Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care*; 2021: 44 (Suppl 1) S125-S150

American Diabetes Association, Standards of Medical Care in diabetes – 2021. Chapter: Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*; 2021: 44 (Suppl 1) S51-S167

American Diabetes Association, Standards of Medical Care in diabetes – 2021. Chapter: Diabetes Technology. *Diabetes Care*; 2021: 44 (Suppl 1) S85-S99

- Collins JJ. And DeLuca CJ. (1993). Open-loop and closed-loop control of posture: a random-walk analysis of center-of-pressure trajectories. *Experimental Brain Research* 95, 308-318.
- Dijkstra T.M., Schöner G. and Gielen C.C. (1994a). Temporal stability of the action-perception cycle for postural control in a moving visual environment. *Experimental Brain Research* 97, 477-486.
- Dijkstra T.M., Schöner G. and Gielen C.C. (1994b). Frequency dependence of the action-perception cycle for postural control in a moving visual environment: relative phase dynamics. *Biological Cybernetics* 71, 489-501.
- Fitzpatrick R., Rogers D.K. and McCloskey DI. (1994). Stable human standing with lower-limb muscle afferents providing the only sensory input. *Journal of Physiology* 480, 395-403.
- Gibson J.J., (1950). *The perception of the visual world*. Boston: Houghton Mifflin.
- Hanlon P, Fauré I, Corcoran N et al. (2020) Frailty measurement, prevalence, incidence, and clinical implications in people with diabetes: a systematic review and study-level meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 1: e106-e116
- Lee D., Lishman JR. (1975). Visual proprioceptive control of stance. *Journal of Human Movement Studies* 1, 87-95.
- Martin O and Gascuel J.D. (2009). Reactive ocular and balance control in immersive visual flows: 2d vs. 3d virtual stimuli. *Annual Review of cybertherapy and telemedicine* 7, 208-210.
- Persiani M, Piras A, Squatrito S, Raffi M. Laterality of Stance during Optic Flow Stimulation in Male and Female Young Adults. *Biomed Res Int* 2015; 2015:542645.
- Peterka R.J. and Benolken M.S. (1995). Role of somatosensory and vestibular cues in attenuating visually induced human postural sway. *Experimental Brain Research* 105, 101–110.
- Piras A, Perazzolo M, Scalinci SZ, Raffi M (2020) The effect of diabetic retinopathy on standing posture during optic flow stimulation. *Gait & Posture*. 95: 242 - 248.
- Piras A, Raffi M, Persiani M et al. (2016) Effect of heading perception on microsaccade dynamics. *Behav Brain Res* 312:246-252
- Raffi M, Piras A, Persiani M et al. (2017) Angle of gaze and optic flow direction modulate body sway. *J Electromyogr Kinesiol* 35: 61–68.
- Raffi M, Piras A, Persiani M, Squatrito S. (2014) Importance of optic flow for postural stability of male and female young adults. *Eur J Appl Physiol* 114:71–83
- Schöner G. (1991) Dynamic theory of action–perception patterns: the “moving room” paradigm. *Biological Cybernetics* 64, 455–462.
- Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. (2014) Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 3-22