

# Valutazione Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica dei Prodotti Terminali della Glicosilazione Avanzata

di Sergio Stagnaro

Il Diabete Mellito, specialmente il T2DM (95% di tutti i casi), è in continuo, allarmante aumento e rappresenta una delle maggiori minacce per la salute nel XXI secolo, sia nei Paesi sviluppati che in via di sviluppo. (1) Due studi considerati i punti di riferimento, il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e l' United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), indicano che la cronica iperglicemia costituisce il maggior iniziatore delle complicazioni diabetiche microvascolari sebbene gli esatti meccanismi non sono stati ancora chiariti (2-4).

Diverse teorie tentano di spiegare come l'iperglicemia può portare alla micro-macro-angiopatia nel T2DM, compresi anche i prodotti terminali della glicosilazione avanzata (AGE) (7-10). Infatti questi eterogenei prodotti, esito di una reazione non enzimatica del glucosio con proteine, lipidi e acidi nucleici, hanno mostrato una certa relazione con la patologia vascolare nel diabetico.

La personale interpretazione di questi fatti è stata illustrata in una vasta Letteratura (11-21)

In questo articolo è illustrata la valutazione clinica SBQ dei prodotti terminali della glicosilazione avanzata, resa possibile dal danno provocato nell'Unità Microvascolo-tessutale del polpastrello digitale, riconosciuto mediante uno strumento diagnostico originale, prezioso ed affidabile, il Diagramma dell'UMVT del polpastrello digitale (22, 23).

Di indiscutibile importanza pratica, è illustrato di seguito il **diagramma diabetico**, nelle diverse fasi della evoluzione del dismetabolismo glicidico, che mostra caratteristiche modificazioni a partire dallo stadio veramente iniziale della sindrome diabetica e diventa a tale punto significativo nelle forme conclamate da consentire di porre di per sé la diagnosi di diabete.

## Il diagramma della RTG.

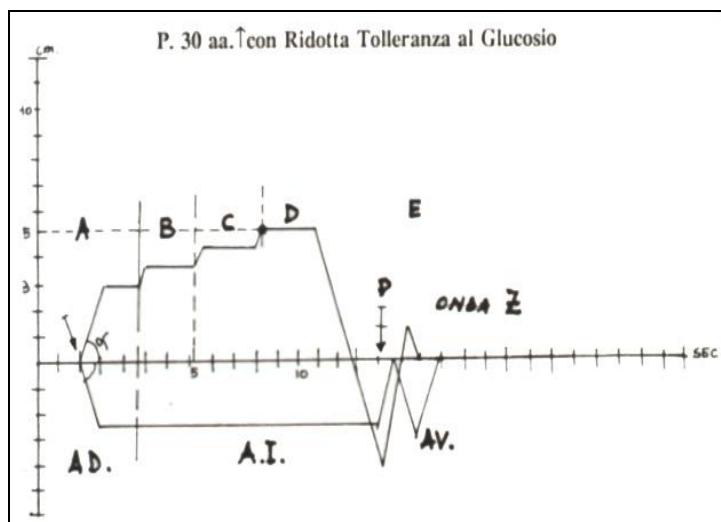


Fig.1

Nel diagramma dell'unità microvascolotessutale di un paziente con **Reale Rischio Congenito, dipendente dalla Costituzione Diabetica**, il tl è ancora normale (NN = 6 sec.), mentre nelle fasi in evoluzione diabetica (Fig.1), il tl è ridotto a 5 sec.(= episodi, ancorché brevi e/o isolati, di iperglicemia preferibilmente post-prandiale), la Fase A è caratterizzata da un'ampia area di dilatazione (AD) (= capillari dilatati), il riflesso gastrico aspecifico presenta una intensità  $\geq 2,5$  cm. (NN = 1,5 cm.), raggiunta in 1 sec., come dimostra l'angolo  $\alpha > 45^\circ$ .

Interessante, appunto, appare il fatto che l'angolo  $\alpha$  è  $> 45^\circ$ . La dilatazione dei microvasi, conseguenza degli episodi ipoglicemici da iperinsulinemia (valori ottenuti a partire da 3 h dopo il pasto, cioè nel *post-absorptive state*) scompare, infatti dopo il *test* dell'apnea della durata di 5 sec. (= riduzione della secrezione insulinica) o dopo somministrazione di Nifedipina 10 mg. sublinguale.

Questa modificazione del calibro dei microvasi è sufficiente ai fini del rifornimento tissutale di  $O_2$  e substrati.

Infatti, le tre fasi successive mostrano un comportamento del tutto fisiologico: fase A chiusa in alto da una linea "orizzontale"; punto critico **PC di 5 cm.** nella fase D; durata delle singole fasi uguale a **6 sec.**; il *tl* della comparsa e scomparsa della CGt e la **presenza dell'onda Z** testimoniano che l'unità microvascolotessutale è ben poco sofferente dal punto di vista morfologico (= *microangiopatia diabetica funzionale*, secondo Ditzel).

A questo punto, ovviamente, il medico deve ricercare tutti i segni semeiotico-biofisici affidabili nel pronto riconoscimento della **RTG**: preconditionamento pancreatico, valutazione della vasomozione – pancreatica e periferica – nel *post-absorptive state* e/o nell' *absorptive state*.

In questo stadio del dismetabolismo glucidico – nel diagramma, **PC 5 cm.** in Fase D ed **onda Z presente** – una corretta dieta, etimologicamente intesa, promuove la completa regressione delle alterazioni del diagramma dell'unità microvascolotessutale fino alla norma, specialmente nei casi più favorevoli.

Contemporaneamente, osserviamo la regressione, fino alla scomparsa, dei numerosi segni semeiotico-biofisici delle fasi "iniziali" del diabete mellito.

Infatti, la *sensibilità dei recettori* insulinici ritorna ai valori normali, quando il peso reale è quasi identico al peso ideale e ha fine l'*acidosi istangica* e/o l'alterazione del *metabolismo lipidico*, indipendentemente dai valori lipidemici, valutata con la **Semeiotica Biofisica** (= preconditionamento del tessuto adiposo addominale), sempre presente, ancorché di lieve intensità, a causa dell'azione negativa dei grassi (in particolare dei trigliceridi) sulla sensibilità dei recettori dell'insulina (V. nel sito i lavori sul diabete mellito)

## Il diagramma del DM.

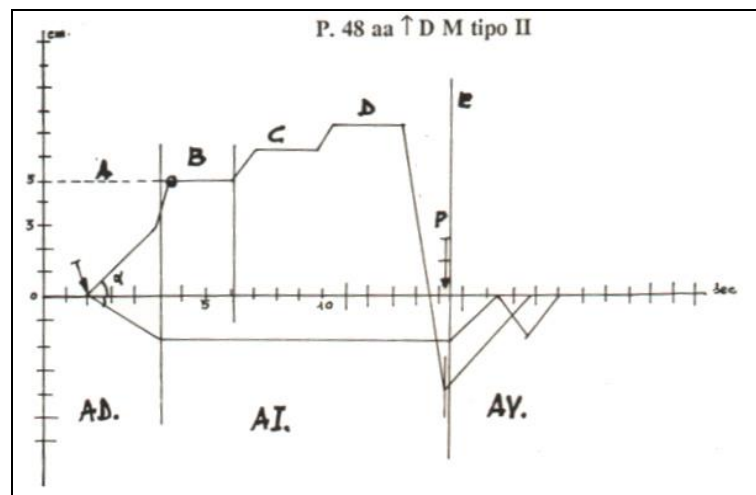


Fig.2

Risultano evidenti il *tl*  $< 6$  sec., correlato ai valori elevati della glicemia, la Fase A è chiusa in alto dalla caratteristica linea "ascendente", la collocazione del PC ( $^\circ$ ) nella Fase B la cui durata è  $< 6$  sec. (valore importante nella indagine sulle proteine glicate), intensa l'area della dilatazione (AD) e della ischemia (AI), notevole la compromissione dell'area della vasomotion (AV). Si noti, in particolare, il comportamento caratteristico della lenta attuazione del riflesso gastrico aspecifico con *tl* di soli 5 sec., per cui compare la tipica linea "ascendente" della Fase A, segno caratteristico del diabete mellito conclamato. Sotto l'ascissa è indicato il comportamento del riflesso colecistico-coledocico.

La caratteristica del diagramma “diabetico”, che consente da solo di porre la diagnosi di diabete mellito al letto del malato, è rappresentata dalla lenta attuazione del riflesso gastrico aspecifico, che dura per tutta la fase A (= rigidità delle pareti microvasali a seguito del deposito di sostanza PAS-positiva e dei fenomeni locali di connettivizzazione) (Fig.2).

Il suo valore diagnostico, pertanto, è veramente notevole: tipico, infatti, è il lento passaggio dalla Fase A alla Fase B senza la fisiologica linea A orizzontale. Questo comportamento è presente soltanto nel DM., sia di tipo 1 che 2.

Analogo è il comportamento della prima fase del **diagramma linfatico** (oggetto di un prossimo articolo), *segno di Bilancini-Lucchi* (V. Glossario nel sito), a dimostrazione della coerenza interna ed esterna della teoria semeiotico-biofisica: dopo un  $tl < 10 \text{ sec.}$  ( $NN = 10 \text{ sec.}$ ), in rapporto alla gravità del DM, a partire dalla applicazione della pressione digitale di “lieve” intensità sopra la parete interna del terzo medio del braccio, compare il riflesso gastrico aspecifico del **diagramma linfatico**, ad attuazione molto lenta e, quindi, prolungata, conseguenza della maggiore produzione di linfa secondaria alla aumentata permeabilità capillare.

L'AD, di intensità  $\geq 2 \text{ cm.}$  ( $NN = 1,5 \text{ cm.}$ ), anche per il deposito di amiloide interstiziale (V. articolo nel sito, pertanto, è chiusa in alto, nella parte finale, da una linea “ascendente” e leggermente più ripida, in quanto è assente il tratto orizzontale fisiologico della Fase A, in rapporto alla gravità della sindrome diabetica.

Ne consegue che l'angolo  $\alpha$  risulta  $< 45^\circ$ . Inoltre, il punto critico *PC* è *spostato verso sn*, in genere nella parte iniziale di B, ed è sempre superato dai successivi rinforzi del riflesso gastrico aspecifico: **“verticalizzazione con postamento a sn.”** del diagramma.

Ovviamente l'eventuale, contemporanea presenza di **ATS** accentua la patologica “verticalizzazione con spostamento a sn” del diagramma dell'unità microvascolare.

Come ben si comprende, notevole risulta la compromissione dell'area della *vasomotion* (AV), anche nel caso (Fig.2) di un paziente con NIDDM ben compensato con la sola dieta: la CGt si attua “rapidamente” e scompare “lentamente” ( $TRO_2$  o tempo di recupero dell' $O_2 > 2 \text{ sec.}$ ), dopo interruzione della pressione digitale: assente l'onda Z.

Interessante per la diagnosi clinica è il diagramma dell'unità microvascolotessutale dell'IDDM (Fig.3).

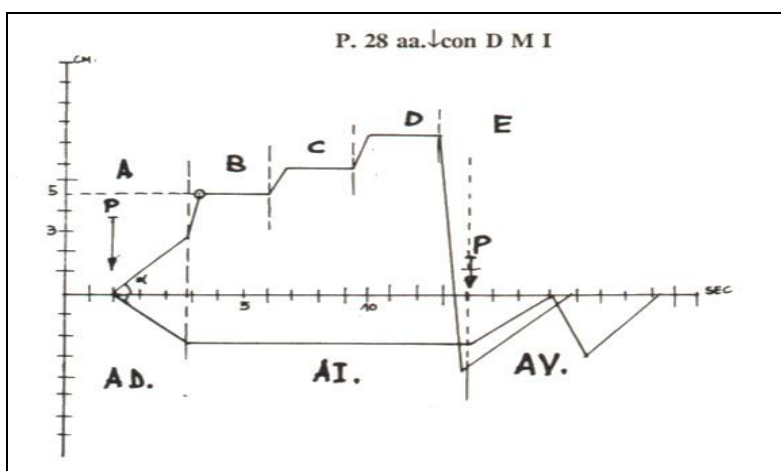


Fig.3

La figura mostra il diagramma dell'u.mvt. nel diabete mellito tipo I. E' presente il comportamento caratteristico della Fase A chiusa in alto dalla linea ascendente, che diventa ripida nella parte terminale. Assai interessante il fatto che la durata della Fase B ( $NN = 6 \text{ sec.}$ ) appare ridotto in rapporto indiretto con l'aumento dell'emoglobina glicata.

Ancora una volta il  $tI$  è accorciato ( $< 6$  sec.) e il riflesso gastrico aspecifico si attua lentamente, all'inizio, e, poi, rapidamente, persistendo per tutta la durata della Fase A, chiusa in alto da una linea ascendente; il rapido incremento finale è tipico del diabete mellito e delle forme "intense" di RTG. L'angolo  $\alpha$  è  $< 45^\circ$ . L'AD è ampia, per cui il PC di 5 cm. è situato all'inizio della Fase B e successivamente viene abbondantemente superato: "**verticalizzazione con spostamento a sn.**".

La durata della Fase B (NN = 6 sec.) appare tanto più diminuita quanto meno è compensato il diabete, cioè quanto maggiore risulta **l'emoglobina glicata**.

In conseguenza della notevole compromissione dell'iperemia reattiva post-ischemica, la CGt si realizza in meno di 2 sec., la sua scomparsa avviene "lentamente" ( $TRO_2 > 2$  sec.) e manca **l'onda Z**. (il paziente, a cui si riferisce il diagramma della Fig.3, aveva soltanto 28 aa!).

In altre parole, il diagramma esaminato, che da solo consente di porre *bed-side* diagnosi di diabete mellito, evidenzia una intensa sofferenza dell'unità microvascolotessutale, per esempio del polpastrello digitale o della plica ungueale, dovuta alla rigidità dei microvasi dilatati (ampia AD), dove, pertanto, la microcircolazione e gli scambi gassosi sono intensamente compromessi: "**verticalizzazione e spostamento a sn**" del diagramma.

A questo punto desideriamo riferire, ancora una volta, un dato interessante del IDDM, cioè l'assenza del deposito di **amiloide** nell'interstizio delle isole di Langerhans, per cui il riflesso *pancreatico-ureterale "in toto"* è normale ( $< 1$  cm.) a differenza di quanto si osserva nel NIDDM.

Accanto a ciò, l'attenta valutazione della vasomotion del pancreas e degli organi periferici (fegato, muscolo, tessuto adiposo centrale e delle cosce, questo ultimo molto utile per l'indagine sulla sensibilità recettoriale) consente di riconoscere il DM attraverso la "discordanza" netta nei relativi valori della durata di AL + PL sia nell'*absorptive-state* che nel *post-absorptive state*.

Prima di concludere la illustrazione del **diagramma "diabetico"** occorre sottolineare che il  $tI$  (NN = 6 sec.) è inversamente correlato – con affidabile approssimazione – con il **livello della glicemia**, mentre la **durata** (in sec.) della Fase B (NN = 6 sec.) si trova in relazione inversa con i valori della **emoglobina glicosilata**, che per la prima volta può essere riconosciuta e calcolata clinicamente in modo veramente affidabile.

Evitiamo al lettore la discussione, certamente giustificata ed affascinante, dei meccanismi fisiopatologici alla base di queste interessanti relazioni, utili sul piano "clinico", preferendo attenerci ad una discussione prevalentemente "pragmatica". Tuttavia, dobbiamo affermare che la brevità del  $tI$  e il comportamento della Fase A sono correlati con la dilatazione ed alla rigidità capillare, ed anche al deposito precoce di amiloide interstiziale, conseguente alla sofferenza istamica da iperglicemia e che la brevità della Fase B è in relazione con l'ispessimento della "membrana" basale dei capillari, a sua volta in rapporto a fenomeni anche di glicazione.

## Bibliografia

- 1) Melpomeni Peppà, Helen Vlassara, 2005. Advanced glycation end products and diabetic complications: A General overview. HORMONES 2005, 4(1):28-37
- 2) . Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE, 1999. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Dia-betes Care 22: 345-354.
3. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA, 2003 Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation 108: 1527-1532.
4. Beckman JA, Creager MA, Libby P, 2002 Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA 287: 2570-2581.
5. DCCT Research Group, 1993 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977.

6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UK- PDS 33). *Lancet* 352: 837-853.
7. Sheetz MJ, King GL, 2002 Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 288: 2579-2588
8. Vlassara H, Palace MR, 2002 Diabetes and advanced glycation endproducts. *J Intern Med* 251: 87-101.
9. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H, 2002 Advanced glycoxidation: A new risk factor for cardiovascular disease? *Cardiovascular Toxicology* 2: 275-28
10. Peppas M, Uribarri J, Vlassara H, 2004 The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 4: 31-36.
11. Sergio Stagnaro and Simone Caramel (2012) [Quantum Biophysical Semeiotics Microcirculatory Theory of Arteriosclerosis](http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/ats_qbs_mctheory.pdf) – [www.sisbq.org](http://www.sisbq.org), *Journal of Quantum Biophysical Semeiotics*, **first version**, [http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/ats\\_qbs\\_mctheory.pdf](http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/ats_qbs_mctheory.pdf)
12. Sergio Stagnaro, Use of multiple markers and improvement of the prediction model for cardiovascular mortality, [www.nature.com](http://network.nature.com/forums/pmsgs/1587?page=1), 21 May, 2008 <http://network.nature.com/forums/pmsgs/1587?page=1>
13. Stagnaro Sergio. CAD Inherited Real Risk, Based on Newborn-Pathological, Type I, Subtype B, Aspecific, Coronary Endoarteriolar Blocking Devices. Diagnostic Role of Myocardial Oxygenation and Biophysical-Semeiotic Preconditioning. **International Atherosclerosis Society**. [www.athero.org](http://www.athero.org), 29 April, 2009 <http://www.athero.org/commentaries/comm907.asp>
14. Stagnaro Sergio. Role of Coronary Endoarterial Blocking Devices in Myocardial Preconditioning - c007i. *Lecture*, V Virtual International Congress of Cardiology, 2007. <http://www.fac.org.ar/qcvc/llave/c007i/stagnaros.php>
15. Stagnaro Sergio. Bedside Evaluation of CAD biophysical-semeiotic inherited real risk under NIR-LED treatment. EMLA Congress, Laser Helsinki August 23-24, 2008. "Photodiagnosis and photodynamic therapy", Elsevier, Vol. 5 suppl 1 august 2008 issn 1572-1000.
16. **Sergio Stagnaro (2012)**. [Teoria Microcircolatoria SBQ dell'Aterosclerosi. Evidenza Sperimentale del Ruolo Centrale dei Vasa Vasorum](http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/teoria_microcircolatoria_sbq_dell_aterosclerosi_evidenza_sperimentale_del_ruolo_centrale_dei_vasa_vasorum.pdf), *Journal of Quantum Biophysical Semeiotics*.
17. **Sergio Stagnaro and Simone Caramel (2012)**. [The Role of Inherited Vasa Vasorum Remodeling in QBS Microcirculatory Theory of Atherosclerosis](http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/the_role_of_inherited_vasa_vasorum_remodeling_in_qbs_microcirculatory_theory_of_atherosclerosis.pdf), *Journal of Quantum Biophysical Semeiotics*.
18. **Sergio Stagnaro and Simone Caramel**. The Key Role of Vasa Vasorum Inherited Remodeling in QBS Microcirculatory Theory of Atherosclerosis. *Frontiers in Epigenomics and Epigenetics*. [http://www.frontiersin.org/Epigenomics\\_and\\_Epigenetics/10.3389/fgene.2013.00055/full](http://www.frontiersin.org/Epigenomics_and_Epigenetics/10.3389/fgene.2013.00055/full) **[MEDLINE]**
19. **Sergio Stagnaro**. [Two Clinical Evidences corroborating Microcirculatory QBS Theory of Atherosclerosis](http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/atherotheory_evidences.pdf). *Lectio Magistralis*, IV Meeting of Quantum Biophysical Semeiotics International Society, May 4-5, 2013, Porretta Terme, Bologna, Auditorium, Hotel Santoli. **Journal of QBS**, [http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/atherotheory\\_evidences.pdf](http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/atherotheory_evidences.pdf)
20. **Sergio Stagnaro and Simone Caramel**. The Inherited Real Risk of Coronary Artery Disease, *Nature PG., EJCN, European Journal Clinical Nutrition*, Nature PG., <http://www.nature.com/ejcn/journal/v67/n6/full/ejcn201337a.html> **[Medline]**
21. **Simone Caramel and Sergio Stagnaro**. Vascular calcification and Inherited Real Risk of lithiasis. *Front. In Encocrin.* 3:119.

doi:10.3389/fgene.2012.00119 [http://www.frontiersin.org/Bone\\_Research/10.3389/fgene.2012.00119/full](http://www.frontiersin.org/Bone_Research/10.3389/fgene.2012.00119/full)

[Medline]

22) **Sergio Stagnaro. I DIAGRAMMI SEMEIOTICO-BIOFISICI. L'ATTIVAZIONE MICROCIRCOLATORIA.**

<http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/A%20Diagrammi%20sem.biofisici.doc>

23) **Sergio Stagnaro. DIAGRAMMA DIABETICO DELL'UNITA' MICROVASCOLOTESSUTALE.**

<http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/A%20Diagramma%20umvt%20diabetico.doc>