

## GENETICA E CARDIOPATIA ISCHEMICA: IL PUNTO DI VISTA SEMEIOTICO-BIOFISICO.

(Sono grato al Prof. Stephen B Harrap, Professor and Head, Department of Physiology, University of Melbourne, Victoria 3010, Australia, per avermi stimolato a scrivere questo lavoro con il suo interessante articolo “**GENOMICS AND CORONARY HEART DISEASE – WHERE ARE WE GOING?**”, <http://www.athero.org/commentaries/comm94.pdf>)

Introduzione. ....	1
Anomalie arteriose nei discendenti di pazienti con infarto miocardico, anche prematuro. ....	4
Comportamento delle cellule muscolari lisce nel sano e nella IIR. ....	7
Conclusioni. ....	9
Bibliografia. ....	10

### Introduzione.

Tutti gli autori sono d'accordo che, in un prossimo futuro, la ricerca sul genoma esiterà nella definizione del patrimonio genetico del singolo individuo, fornendoci un'affidabile valutazione di qualsiasi rischio, mostrandone le vaste e profonde implicazioni. L'indagine genetica per i fattori di rischio coronarico, come l'ipertensione arteriosa (1), il peso corporeo (2), i lipidi (3) ed il diabete mellito (4), sono stati pubblicati recentemente.

Per quanto concerne la relazione patrimonio genetico-tumori, V. nel mio sito, HONCode 233736, [www.semeioticabiofisica.it](http://www.semeioticabiofisica.it), Oncogenesi.

Ma in quale direzione ci stiamo muovendo e verso quale probabile direzione della ricerca genetica nella cardiopatia?

Non è possibile non essere d'accordo con SB Harrap, quando afferma: “There is still a long distance to travel from the linked stretches of chromosomes (1- 4) to the particular genes and the specific causative DNA variants”.

Per quanto riguarda la cardiopatia ischemica acuta (CAD), di critica importanza a questo riguardo è ciò che noi ci attendiamo dalla sottostante architettura genetica della coronaropatia. Noi dobbiamo considerare che i geni codificanti il substrato-1 del recettore (*IRS-1*) testimoniano la presenza di geni che possono influenzare una varietà di fattori di rischio coronarico e fornirci una spiegazione genetica multifattoriale (V. Avanti).

Inoltre, l'*IRS-1* e probabilmente alcuni altri geni di questo sito, per es., all'interno del cromosoma 2, sono stati recentemente messi in relazione con la sindrome coronarica (5).

Tuttavia, ammesso che questi geni esistono, in quale misura contribuiscono al rischio coronarico? (1). In verità, sebbene lo studio del genoma ci ha insegnato ogni cosa, il fatto è che non ci sono risposte semplici, come si può notare a proposito delle soluzioni genetiche a certe condizioni Mendeliane come la cardiomiopatia ipertrofica familiare (HCM), che è stata dimostrata essere una sindrome provocata da una qualsiasi delle oltre 100 mutazioni in almeno 9 differenti geni (6).

Detto altrimenti, almeno per l'HCM non esiste un semplice *test* genetico e nemmeno un'ipotesi genetica unica. A questo punto, SB Harrap pone una domanda di notevole valore: “If this principle translates from the straightforward monogenic domain to the multifactorial polygenic world of coronary disease we might be in trouble when it comes to genetic testing” (1).

Infatti, noi dobbiamo ammettere che c'è una grande complessità nella spiegazione del perché la gente muore per CAD, cioè, nel comprendere i meccanismi fisiopatologici di questa malattia. In realtà, la sindrome coronarica acuta è causata dall'arteriosclerosi coronarica e da eventi trombotici, con interazioni tra la parete vascolare e la circolazione (7). Nella parete vascolare questo processo comprende anomalie della funzione endoteliale, della matrice extracellulare, della funzione e della crescita delle *smooth muscle cells* e probabilmente dell'integrità della lamina elastica. Nella circolazione, sono stati implicati profilo lipidico, caratteristiche emodinamiche, piastrine, fattori della coagulazione e globuli bianchi.

Potenzialmente, migliaia di geni e molte più varianti specifiche del DNA potrebbero risultare importanti per il singolo risultato della trombosi coronarica.

Quali, dunque, sono le possibilità di affidabili *test* sul DNA per prevedere la predisposizione di un individuo nei confronti della CAD?" (1).

In realtà, a causa della presenza di molti agenti genetici, probabilmente ognuno contribuisce con una piccola parte, interagendo con i fattori ambientali, come la dieta e l'esercizio muscolare.

Altre domande essenziali, inevitabili e condivisibili, poste da SB Harrap nel citato articolo, sono: "And what if coronary disease resulted from idiosyncratic genetic combinations or gene interaction. What value will be gained from knowing something about one genetic member in a cast of thousands? If combinations and interactions are important how do we put all the information together in a reliable way for individual patients? Some suggest that clever DNA chips can measure genetic make-up comprehensively and quickly. But will the sum of many small unreliable pieces of information be one big piece of useful information?" (1).

Senza dubbio, ancora una volta, dobbiamo ammettere che lo stesso autore ha ragione quando afferma che noi abbiamo molto da imparare dalla genetica, sebbene, da quanto sopra riferito, si potrebbe erroneamente concludere che la genetica non merita i nostri sforzi. Infatti, per quanto concerne la lesione appresa dall'HCM, noi ne riconosciamo sicuramente la complessità, ma anche la sua semplicità *fisiologica*.

Per riassumere, nuovi meccanismi alla base della coronaropatia, resi più comprensibili dalla genetica, dimostrano che essi si muovono da differenti origini molecolari quali punti di una convergenza *fisiologica*.

Secondo il mio parere, basato su una lunga esperienza clinica con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica**, queste possibili indirizzi della ricerca sono corrette; in realtà, noi possiamo finalmente valutare *bed-side* questi punti di convergenza *fisiologica* dalla nascita del singolo individuo, perché un simile lavoro a livello *fisiologico* è quello che ci permette l'analisi dell'integrazione di diversi *in-puts*, per es., gene-gene e gene-ambiente, in perfetto accordo con la brillante profezia di SB Harrap.

Infatti, come io descrivo di seguito, la **Semeiotica Biofisica** permette al medico di valutare a livello clinico eventi biologici e biologico-molecolari, in una maniera economica e ovviamente riservata.

Al contrario, *test* genetici numerosi comportano problemi di costo e di *privacy*.

## **Costituzione semeiotico-biofisica arteriosclerotica.**

Innanzitutto è necessario illustrare brevemente la costituzione semeiotico-biofisica arteriosclerotica, molto spesso correlata ad altre, come la costituzione dislipidica, ipertensiva, diabetica, ecc., precedentemente descritte (Per ulteriori precisazioni, V. [www.semeioticabiofisica.it](http://www.semeioticabiofisica.it) "Biophysical Semeiotic Constitutions).

L'argomento discusso in questo articolo, senz'altro di non facile illustrazione ai medici con scarsa conoscenza del metodo semeiotico-biofisico, è certamente affascinante, originale ed interessante per le implicazioni cliniche e soprattutto per la prevenzione primaria dell'arteriosclerosi, in particolare della cardiopatia ischemica (CAD), e delle più gravi patologie umane nelle quali può esitare la sindrome di Reaven, classica e "variante" (da noi descritta), quest'ultima caratterizzata dalla normale risposta dei soli recettori insulinici dell'epatocita (8,9,10).

La Bibliografia riferita nell'articolo è consultabile nel sito (V. Bibliografia).

A causa delle difficoltà insite nell'argomento scelto, è consigliabile addentrarsi prudentemente in questo territorio inesplorato, ricco d'interessanti sviluppi ed implicazioni, ma "sul quale neppure gli angeli oserebbero posare il piede" (Gregory Bateson).

Dallo stato di salute, *zona bianca*, lentamente, molto lentamente si giunge allo stato di malattia, *zona nera*, – DM, ATS, IA, dislipidemia, gotta, tumore maligno, ecc. – passando attraverso lo stato pre-morboso, *zona grigia*, che può durare anni o decenni senza fenomenologia clinica, oggetto del presente lavoro per quanto concerne l'ATS. La sindrome polimetabolica, sindrome X o sindrome di Reaven, classica e "variante", rappresenta la possibile anticamera della *zona nera*. Per questo motivo definiamo la *zona grigia* sindrome *pre-morbosa* o *pre-metabolica* (Terreno Oncologico, [www.Staibene.it](http://www.Staibene.it), Novembre 2001, nel mio sito e nella Rubrica da me curata nel sito [www.katamed.it](http://www.katamed.it), articolo N° 12).

Il compito principale, con il quale ci troviamo ora confrontati, è allora quello di riconoscere e definire "clinicamente" i sottostanti eventi biologico-molecolari che caratterizzano la *zona grigia* con un metodo efficace e di rapida applicazione *bed-side*, come la **Semeiotica Biofisica**, intesa quale strumento concettuale ed operativo.

Nel metodo sono implicite le future conoscenze e a questo metodo – ma non soltanto al metodo logico-deduttivo, secondo la nostra filosofia, noi chiediamo di offrirci la possibilità di riconoscere "clinicamente" la sindrome *pre-morbosa*, che rappresenta il *locus* della prevenzione primaria delle più gravi patologie umane (9, 10, 11), come il DM (38).

Pertanto, il punto di partenza del nostro ragionamento e quello di trovare una chiave di lettura semeiotico-biofisica differente da quella fondata sui "classici" segni e sintomi, peraltro totalmente assenti nello stato *pre-morboso*, o *zona grigia*, che ci consenta di porre la corretta diagnosi "clinica" di sindrome *pre-metabolica* e "quantizzarla", in modo semplice e rapido durante il comune esame obiettivo, eseguito per qualsiasi motivo.

Innanzitutto vediamo che cosa succede sul piano endocrino-metabolico nelle due situazioni estreme, prima nella *zona bianca* e, poi, *in quella nera*, per poterne evidenziare le differenze esistenti, utili al nostro scopo, che è quello di individuare e descrivere lo stadio intermedio, *zona grigia*, ed asintomatico.

Infatti, la diversità del comportamento metabolico-endocrino nel sano e, rispettivamente, nel paziente affetto da sindrome di Reaven, classica e variante, basata sull'ICAEM- $\alpha$ , ci aiuterà ad individuare, clinicamente e su vasta scala nel corso del normale esame obiettivo, i soggetti solo apparentemente sani ma, in realtà, assolutamente bisognosi di un'attenta considerazione. Il passaggio dalla *zona bianca* a quella *grigia* può durare anni o decenni senza presentare alcuna fenomenologia clinica prima di esitare, per es., nella CAD, argomento di questo articolo.

La sindrome polimetabolica, sindrome X o sindrome di Reaven, classica e variante (8,9,10), rappresenta il possibile *end-point* della *zona grigia*. Per questi motivi definiamo la *zona grigia* come *pre-morbosa* o sindrome pre-metabolica e consideriamo la citopatologia mitocondriale sopra-riferita, come la condizione necessaria anche se non sufficiente delle principali malattie umane (Per ulteriori informazioni su questo tema, V. <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>).

## **Anomalie arteriose nei discendenti di pazienti con infarto miocardico, anche prematuro.**

Tra i vari ed importanti fattori di rischio per eventi cardiovascolari figura la coronaropatia nell'anamnesi familiare (12,13).

In questo articolo discuteremo questi rapporti, anche da noi osservati "clinicamente" con la **Semeiotica Biofisica**, in quanto rappresentano un'ottima introduzione all'illustrazione della nostra teoria sull'arteriosclerosi e ai fini della sua comprensione.

Le molte teorie sulla patogenesi dell'arteriosclerosi evidentemente tradiscono le nostre scarse conoscenze attuali di questo importante argomento, nonostante i progressi della semeiotica sofisticata, inclusa quella per immagini. Un fatto generalmente ammesso di recente da tutti gli AA. è il danno iniziale dell'*endotelio*, sui cui meccanismi d'insorgenza ritorneremo più avanti.

A questo proposito, come il lettore può comprendere dai nostri lavori nella Bibliografia del sito, da anni noi abbiamo cercato di attirare l'attenzione, dal punto di vista "clinico", sull'importante ruolo, sia in fisiologia che in patologia, svolto dall'*endotelio*, studiato per la prima volta *bed-side* con il metodo semeiotico-biofisico

Al momento ricordiamo tre fattori principali di rischio che svolgono un ruolo di primo piano nell'aterogenesi: il fumo, la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa.

Appare interessante il fatto che il rischio d'ischemia, come si può rilevare dall'elettrocardiogramma, è circa 40% più elevato e il rischio di morte per causa cardiaca è 2,5-7 % maggiore in persone con anamnesi familiare "positiva" per coronaropatia *prematura* nei confronti di persone senza una simile anamnesi familiare (14). Tra le note e numerose documentazioni in questo senso ricordiamo che lesioni arteriosclerotiche sono state trovate all'autopsia in coronarie di giovanissimi con anamnesi familiare di cardiopatia (15).

Nelle ultime decadi del secolo scorso l'ultrasonografia B-mode ad alta risoluzione si è rivelata un affidabile e valido metodo per riconoscere le iniziali alterazioni arteriosclerotiche nelle pareti vasali (16). L'ispessimento dell'intima e della media dell'arteria carotidea è stata osservata in individui con fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, prospettandosi come un notevole indicatore della presenza di arteriosclerosi coronarica e delle sue conseguenze.

Il lettore già esperto nell'originale metodica diagnostica sa bene che la **Semeiotica Biofisica** consente il rilievo di queste lesioni macrovascolari sia direttamente (riflesso vaso-gastrico aspecifico e -ciecale; *precondizionamento vascolare*), sia indirettamente mediante la valutazione dei *vasa vasorum* locali (attivazione tipo II o dissociata), di cui parleremo più avanti nella descrizione della **costituzione arteriosclerotica**.

Con l'ultrasonografia è stato raggiunto l'obiettivo di valutare e quantizzare, con metodica non invasiva, la funzione endoteliale mediante l'osservazione delle modificazioni del diametro dell'arteria brachiale, ottenute con insufflazione e sgonfiamento di un bracciale elastico (17).

Infine, ricordiamo che la reattività dell'arteria brachiale, mediata dal flusso, è compromessa in persone con manifesta arteriosclerosi ed in individui asintomatici con fattori di rischio coronarico (18).

In una nostra indagine "clinica", eseguita molti anni or sono e i cui dati sono stati successivamente corroborati, abbiamo dimostrato una ridotta responsività dell'arteria brachiale in arteriosclerotici e loro discendenti (19).

Per quanto concerne la più semplice applicazione del nostro metodo, si procede valutando di base l'intensità del riflesso arteria-ureterale "in toto" (= dilatazione dell'uretere Fig.1) durante pressione digitale intensa, ma non occludente, sopra l'arteria brachiale (o sopra qualsiasi altra arteria, ovviamente), calcolandone con precisione l'intensità in cm. Contemporaneamente appare anche il

riflesso arteria-gastrico aspecifico, più facilmente evidenziabile da chi ha scarsa conoscenza del metodo.

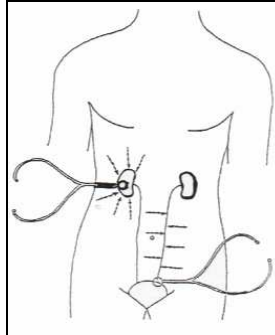


Fig.1

*(La figura indica la sede dove collocare il tamburo del fonendoscopio e le linee su cui applicare la percussione digitale, diretta e delicata, per delimitare la proiezione cutanea dei reni ed ureteri)*

Dopodiché, si invita il soggetto da esaminare a compiere la manovra di Valsalva (aumento dell'acetil-colina) per la durata di 10 sec. ca. e si valuta, immediatamente dopo, il valore dello stesso parametro per la seconda volta.

Nel sano l'intensità del riflesso ureterale "in toto" e/o del riflesso gastrico aspecifico appare raddoppiata o aumentata in modo statisticamente significativo. L'evidenza clinica dimostra che gravità dell'arteriosclerosi e la ridotta intensità del riflesso ureterale "in toto" e gastrico aspecifico durante la manovra di Valsalva sono inversamente correlate.

Un'altra semplice valutazione di questo evento è rappresentata dal confronto dei dati basali con quelli osservati durante il "test del pugile", che dilata i vasi arteriosi a monte delle resistenze arteriose periferiche, incrementando nel contempo l'attività vasomotoria dei relativi *vasa vasorum*, quantizzata con la **Semeiotica Biofisica**, come noto al lettore esperto in questa metodica: l'intensità del riflesso arteria-ureterale "in toto" appare in pratica raddoppiata nel sano ed il tl del riflesso arteria-ciecale allungato (acidosi istangica ridotta temporaneamente dalla Manovra di Valsalva).

Infatti, coerentemente il tl del riflesso ciecale e gastrico aspecifico di base risulta fisiologicamente la metà di quello osservato dopo liberazione di acetilcolina mediante la manovra di Valsalva e, nel secondo esperimento, dopo fisiologica secrezione endoteliale di NO radicalico.

Identici risultati si ottengono, nel sano, con l'impiego del *test del picco acuto della secrezione insulinica*, dopo aver valutato i differenti valori parametrici dei riflessi di base (20, 21 e nel sito: Diabete mellito).

Al contrario, i dati raccolti con queste prove dinamiche sono patologicamente modificati nei soggetti, anche nei primi due decenni di vita, a rischio "reale" di arteriosclerosi, come da noi descritto in precedenti lavori (22,23,24,25,26).

Questi fatti, osservati in una lunga e sicura esperienza clinica e su cui non si può non concordare, corroborano la nostra teoria microangiologica dell'arteriosclerosi, in quanto evidenziano certamente la precocissima sofferenza *funzionale e strutturale* a carico della parete macrovasale (endoteli, *smooth muscle cells*, ecc.), preceduta e accompagnata, tuttavia, come diremo diffusamente in seguito, dall'anomalia dei Dispositivi Endoarteriolariali di Blocco (DEB) dei relativi microvasi, che deve essere considerata la prima ed essenziale alterazione, geneticamente diretta.

Infatti, notoriamente è stato dimostrato che l'anamnesi familiare di coronaropatia rappresenta un fattore di rischio indipendente per la patologia cardiovascolare, mettendone in chiara evidenza la componente "ereditaria" (da noi identificata nell'ICAEM- $\alpha$ ). Questo dato anamnestico è stato incluso nelle linee guida per la prevenzione delle coronaropatie ed è attualmente impiegato nella cardiologia pediatrica quale indicazione importante per lo *screening* del profilo lipidico in età pediatrica, accanto all'indagine genetica della mutazione dei geni che codificano i recettori delle lipoproteine, ricerca ovviamente indaginosa e sicuramente non applicabile oggi su vasta scala.

**Poichè non si conosce al momento quando hanno origine le mutazioni genetiche nè le prime anomalie vascolari (e quelle del relativo *parenchima*), la disponibilità di un mezzo "clinico" affidabile nell'identificare la presenza e nel quantizzare la gravità di alterazioni vascolari appare un evento di notevole importanza.**

Le nostre indagini corroborano quelle di altri autori condotte con metodiche sofisticate, nel senso che indicano come *markers* dell'arteriosclerosi precoce l'associazione tra reattività ridotta dell'arteria brachiale e l'ispessimento dell'intima-media della carotide, documentabile in giovani con familiarità positiva per l'infarto miocardico precoce. Questa associazione è interessante dal momento che l'alterata risposta vasodilatatoria di fronte all'acetil-colina e all'insulina endogena è facilmente evidenziata *bed-side*, come abbiamo sopra riferito in soggetti precedentemente colpiti da alterazioni microvascolari, interessanti *in primis* le AVA funzionalmente intese, cioè inclusi i DEB (23,24,25,26).

Detto altrimenti, le primissime alterazioni arteriose arteriosclerotiche sono "pre-cliniche", *pre-clinical lesions*, e precedono di decenni le *fatty-streaks*. Per la prima volta, oggi, con l'aiuto dell'originale semeiotica è possibile riconoscere clinicamente queste modificazioni prevalentemente funzionali, anche mediante le analoghe alterazioni delle strutture emoderivative (inclusi i DEB) e la ridotta vasodilatazione arteriosa – indotta in vario modo – sempre associata all'ispessimento intimo-mediale, sulla base di un'insufficienza funzionale endoteliale, a sua volta partecipe, secondo noi, della primitiva alterazione dei *vasa vasorum*, ICAEM- $\alpha$  indotta.

A questo punto è necessario ricordare che l'arteriosclerosi è notoriamente un processo sistemico e multifattoriale che interessa l'albero circolatorio e che, fatto su cui riflettere, prima o poi è associata ad altre patologie.

Ne consegue che le alterazioni funzionali e strutturali, osservate *in loco*, sono reperibili anche in altri distretti in soggetti giovani e senza fenomenologia clinica. Inoltre, l'associazione alterata reattività vascolare-ispessimento intima-media, osservata da molti autori, è stata da noi corroborata clinicamente. La documentazione di questa interessante relazione si riferisce anche ad individui ipertesi e a pazienti con sospetta coronaropatia (27,28).

Questi fatti, su cui esiste un generale accordo tra gli autori, sono ampiamente riferiti e discussi poichè offrono ulteriori evidenze a sostegno della nostra *teoria microcircolatoria dell'arteriosclerosi*: la sofferenza endoteliale, provocata dall'ICAEM- $\alpha$  ed aggravata dai molti fattori di rischio in parte noti, attraverso la ridotta disponibilità di ossido nitrico "radicalico", un'aumentata secrezione di fattori vasocontrittori e lo squilibrio endotelio-dipendente nella bilancia emostatica può predisporre in questi soggetti all'adesione di piastrine e monociti, alla proliferazione delle cellule muscolari della media ed alla loro migrazione verso l'intima, all'accumulo di macrofagi, di derivazione monocitica, e di lipoproteine "modificate" nella parete arteriosa.

Certamente altri numerosi fattori, come l'infiammazione, intervengono, secondo noi in un tempo "successivo", nella patogenesi dell'arteriosclerosi, ma il *fattore genetico* è dominante, primitivo e necessario per poter spiegare completamente i vari momenti della storia naturale dell'arteriosclerosi.

Per concludere, al di là degli aspetti pratici, quali il tempestivo riconoscimento *clinico* delle primitive alterazioni funzionali vasoparietali e, quindi, “strutturali” in individui asintomatici, indispensabile per poter definire la **costituzione arteriosclerotica**, la precedente discussione sulla relazione sicuramente esistente tra l’alterata reattività vasoparietale e l’iniziale ispessimento dell’intima e della media introduce l’esposizione della nostra “intuizione” sull’esistenza di una particolare costituzione, alla base dell’aterogenesi, che consente di dare risposte precise che finora mancavano, utili per una *prevenzione primaria* auspicabilmente efficace quando applicata su vastissima scala.

## **Comportamento delle cellule muscolari lisce nel sano e nella IIR.**

In nostre precedenti ricerche (34,35), riferite nel mio sito, abbiamo dimostrato l’anomalia della risposta della “vasodilatazione” arteriosa alla stimolazione dell’insulina endogena, già riferita da altri autori nelle stesse condizioni con metodiche sofisticate, ma che allora non conoscevamo ancora (36). Questi dati subito apparvero di essenziale importanza per la comprensione della relazione sicuramente esistente tra IIR e cardiopatia ischemica

Prima di tutto, si deve ricordare che l’IIR appare *esclusivamente* sulla base dell’Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica, una citopatologia mitocondriale descritta da chi scrive in precedenti lavori (9,10,11).

Nel sano, *il test del picco acuto di secrezione insulinica*, cioè a dire, la stimolazione dei *trigger-points* pancreatici (= la stimolazione della cute all’epigastrio sotto l’arcata costale, a ds o a sn, subito all’interno della linea emiclavare) mediante un pizzicotto cutaneo persistente per 15 sec., provoca il picco acuto della secrezione insulinica, così come la “dilatazione arteriosa”, per es., dell’arteria brachiale: la pressione digitale “intensa”, applicata sopra questa arteria, provoca un riflesso ureterale “in toto” di 0,5-1 cm. di intensità; quando è valutato successivamente una seconda volta, subito dopo l’esecuzione del *test del picco acuto di secrezione insulinica*, l’intensità risulta chiaramente aumentata: 1,5-2 cm. (20).

In realtà, dal punto di vista microangiologico-clinico, questi eventi sono più complessi, articolati, affascinanti di quanto generalmente si ammette, che il termine “vasodilatazione” non permette di comprendere: in condizioni fisiologiche, infatti, il picco acuto insulinemico, accanto alla dilatazione arteriosa, attiva la microcircolazione, inclusi i *vasa vasorum* – tipo I, associato – e quindi la Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM) a cui consegue, per es., nel miocardio, un netto aumento del livello istagico di O<sub>2</sub> (V. il sito <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>).

In pratica, per quanto concerne la valutazione coronarica, il medico può procedere come di seguito descritto, in un modo veramente facile: nel sano, a riposo e psico-fisicamente rilassato, si valuta il tempo di latenza (tl) del riflesso cardio-gastrico aspecifico (= pressione digitale di “media” intensità sopra il precordio), che offre utili informazioni sull’ossigenazione miocardica (NN = tl **8 sec.**, durata del riflesso > 3 sec. < 4 sec. e tempo della sua scomparsa > 3 sec. < 4 sec., che corrisponde alla dimensione frattalica del locale caos deterministico, calcolato in un modo più sofisticato (Fig.2 e 3).

Inoltre, in presenza di **calcificazioni coronariche**, nelle condizioni di stimolazione dei *trigger-points* cardiaci, sopra descritte, dopo un breve tempo di latenza (3 sec.) appare rapidamente un riflesso gastrico aspecifico e subito dopo si riduce di un terzo della sua massima intensità, analogamente a quanto si osserva in simili condizioni, come nella colelitiasi, facilitando *bed-side* una diagnosi finora impossibile clinicamente

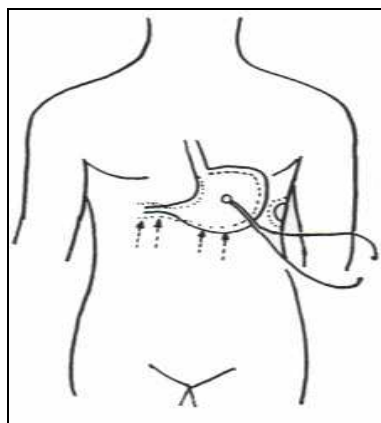


Fig.2

*Riflesso gastrico aspecifico: nello stomaco il fondo ed il corpo sono dilatati mentre il giunto antro-pilorico è contratto. Le frecce indicano la sede di applicazione della percussione digitale, diretta e delicata, sopra la cute, procedendo dalle aree esterne in direzione del tamburo del fonendoscopio. Quando la percussione è applicata direttamente sulla proiezione cutanea dello stomaco, il suono è percepito più chiaro ed intenso a “sembra nascere vicino alle orecchie del medico”.*

In seguito, esattamente dopo 3 sec. Dalla fine del *test del picco acuto insulinemico*, il medico procede ad una seconda valutazione dei parametri sopra riferiti (in pratica è sufficiente la sola quantificazione del tl), confrontando i nuovi risultati con quelli precedenti: nel sano, il tempo di latenza sale a **10-12 sec.**, espressione di una aumentata ossigenazione miocardica, secondaria all'attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM) coronarica, provocata dall'insulinemia.

Infatti, questi risultati sono identici a quelli osservati mediante stimolazione della RFM coronarica con il *test delle due pressioni* (durante la seconda valutazione è impiegata una pressione digitale sopra il precordio, o sopra il ventricolo sn, “intensa”) oppure mediante manovra di Valsalva (Fig.3).

Al contrario, in caso di IIR, quando i parametri basali del riflesso gastrico aspecifico (in pratica, il tl) sono ancora normali, almeno nella fase iniziale, durante la seconda valutazione o risultano immutati oppure del tutto alterati (= tl normale o ridotto), in rapporto alla gravità dell'IIR ed allo stadio della malattia, ma specialmente alla reazione anomala dei macro- e micro-vasi, *geneticamente* indotta, di fronte a stimoli “vasodilatatori”, con conseguente riduzione del flusso ematico tessutale e del pH istagico (V. nel mio sito Costituzioni Semeiotico-Biofisiche).





Fig. 3  
*Spiegazione nel testo.*

Infatti, in individui *non ancora* colpiti dalla IIR, ma portatori della “costituzione arteriosclerotica”, in cui è presente la disfunzione ereditaria dei Dispositivi di Blocco Endoarteriolari (DEB) (Vedere avanti) nei *vasa vasorum* e nel sistema microvascolotessutale parenchimale, dove la reattività arteriale e microvasale è patologica, noi osserviamo gli stessi risultati che abbiamo valutato sopra, in differenti condizioni sperimentali.

Da quanto precede, il lettore comprende che la IIR, che segue alla fase iniziale o **Stadio Zero** o *Stadio pre-metabolico, pre-morbo*, aggrava un’anomala, patologica reattività macro- e micro-vascolare, geneticamente mediata.

A questo punto, noi dobbiamo ricordare che l’incrementato rifornimento ematico ai tessuti, per es., al muscolo scheletrico, aumenta l’apporto di insulina e glucosio al parenchima, rendendo conto del 40% dell’assorbimento di glucosio mediato dall’ormone.

Nel sano, l’insulina causa una “vasodilatazione” stimolando la produzione endoteliale di NO.; questa azione ormonale è ridotta o soppressa nella “costituzione arteriosclerotica”, ad iniziare dai due primi decenni di vita, nell’obesità e nel NIDDM.

Per riassumere, nei pazienti con IIR, sempre portatori di ICAEM- $\alpha$  (100%), sono presenti anomalie delle coronarie e delle altre arterie, naturalmente, particolarmente correlate con la sede precisa delle alterazioni ereditarie strutturali-funzionali dei DEB e con la conseguente modificata reazione a sostanze che fisiologicamente inducono “vasodilatazione”, come l’insulina.

Sulla base di una siffatta anomala reattività vascolare, che svolge un ruolo di primaria importanza nella insorgenza della CAD, presente a partire dai primi due decenni di vita, in individui a rischio “reale” per la coronaropatia ischemica, è osservabile la malfunzione dei DEB coronarici a livello sia di *vasa vasorum* che dei microvasi miocardici.

Infatti, è facile osservare e valutare questa interessante e sconosciuta situazione di reattività coronarica modificata, sia a livello macro- che micro-vascolare, presente nelle prime decadi di vita, a mezzo del *precondizionamento* (37) (V. i siti citati: Cardiopatia ischemica) oppure in modo più raffinato, cioè, valutando direttamente la funzione dei DEB coronarici, come ho illustrato in precedenti lavori nel sito <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>: EBD.

## Conclusioni.

Sono completamente d'accordo con gli autori che correttamente affermano che "They are no direct environmental causes of disease, like smoking, but they may be seen as biochemical or biophysical variables, under partial genetic control, that are intermediates between environmental factors and disease itself " (29), in accordo con quanto sostiene SB Harrap, che ho ripetutamente citato in questo articolo (1), e come ho ampiamente illustrato nel mio sito HONCode ID. N°233736, [www.semeioticabiofisica.it](http://www.semeioticabiofisica.it) : "Costituzioni Semeiotico-Biofisiche" (30, 31, 32).

Infatti, fumatori senza "costituzione oncologica", cioè negativi per il Terreno Oncologico, non sono sicuramente, e non saranno mai in futuro, colpiti da nessuna forma di tumore maligno, come pazienti senza costituzione arteriosclerotica non soffriranno mai di CAD, come mi permette di affermare l'evidenza clinica, raccolta in una esperienza di 45 anni al letto del malato.

Senza dubbio alcuno, gli interventi per abbassare i livelli pressori, il colesterolo ematico e gli altri comuni fattori di rischio [come l'IIR (!)], riducono il rischio di malattie cardio-vascolari, indipendentemente dal loro iniziale valore, magari riducendoli quanto è possibile. Tuttavia, secondo il mio parere, noi dobbiamo procedere "oltre i comuni fattori di rischio", sia congeniti che ambientali, nella lotta contro le più gravi e comuni patologie umane.

Infatti, la Prevenzione Primaria delle più frequenti e pericolose malattie dell'uomo, per es. la CAD, chiaramente dipende dal riconoscere, rapidamente, facilmente e in modo *clinico*, gli individui a "rischio reale", per es., colpiti da ben definite costituzioni semeiotico-biofisiche, valutate *bed-side* "quantitativamente" (33).

Per definire clinicamente una "particolare" costituzione, che però non esclude la co-presenza di altre, naturalmente, è necessario pensare oltre le attuali possibilità di raccogliere al letto del malato dati semeiotico-biofisici, ricchi di informazioni biologiche e biologico-molecolari sui vari organi, tessuti e sistemi biologici umani. Tutti questi dati biologici, che indicano la convergenza dell'interazione tra fattori di rischio genetici e ambientali, consentono al medico di riconoscere numerosi tipi di costituzioni semeiotico-biofisiche, anche dal punto di vista "quantitativo".

Inoltre, la **Semeiotica Biofisica** permette al medico di localizzare con precisione la sede del rischio, con la possibilità non solo di riconoscere e quantificare la presenza della costituzione arteriosclerotica, ma anche di precisarne la sede del maggiore rischio (V. sito citato).

Senza dubbio alcuno simili dati non possono essere raccolti solo con l'aiuto della tradizionale semeiotica fisica, non adatta a portare eventi biologico-molecolari a livello clinico, che rappresenta veramente l'aspetto più originale e fertile della **Semeiotica Biofisica**. Per non parlare, ovviamente, delle semeiotiche sofisticate, costose e non applicabili su vasta scala.

Andare "oltre i comuni fattori di rischio", sia genetici che ambientali, e ricercare il punto della loro convergenza biologica, rappresenta un'originale "Weltanschauung" nel campo della prevenzione primaria, che richiede però medici con mente aperta nelle "peer-reviews", purtroppo, oggi, difficili da trovare.

Vedere, a questo proposito, la mia Rapid Response "settimanale sul BMJ.com.:", <http://bmj.com/cgi/eletters/325/7355/56#23838>, CAD Primary Prevention: it is necessary a new Weltanschauung. 12 July 2002.

## Bibliografia.

- 1) Harrap SB, Wong ZYH, Stebbing M, Lamantia A, Bahlo M. Blood pressure QTLs identified by genome-wide linkage analysis and dependence on associated phenotypes. *Physiol Genomics* 2002;8:99-105.

- 2) Chagnon YC, Pérusse L, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C. The human obesity gene map: The 1999 update. *Obes Res* 2000;8:89-117.
- 3) Almasy L, Hixson JE, Rainwater DL, et al. Human pedigree-based quantitative-trait-locus mapping: Localization of two genes influencing HDL-cholesterol metabolism. *Am J Hum Genet* 1999;64:1686-93.
- 4) Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, et al. A genome-wide search for human non-insulindependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 1996;13:161-66.
- 5) Broeckel U, Hengstenberg C, Mayer B, et al. A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. *Nature Genetics* 2002;30(2):210-14.
- 6) Franz WM, Muller OJ, Katus HA. Cardiomyopathies: From genetics to the prospect of treatment *Lancet* 2001;358(9293):1627-37.
- 7) Lusis A. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
- 8) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., La sindrome dispeptica funzionale da discinesia delle vie biliari. *Diagnosi percusso-ascoltatoria. Atti. XII Settim. It. Dietol., Merano, 1987 e. Clin. Ter.* 127, 363 **(Pub-Med indexed for Medline)**
- 9) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica condizione necessaria non sufficiente della oncogenesi. XI Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolaz. Abstracts, pg 38, 28 Settembre-1 Ottobre, 1983, Bellagio.
- 10) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. Atti, 61. 6-7 Novembre, 1981, Siena.
- 11) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. Una Patologia Mitocondriale Ignorata. *Gazz Med. It. – Arch. Sci. Med.* 144, 423,1985 **(Infotrieve)**
- 12) Phillips R.L., Lilienfeld A.M., Kagan A. Frequency of coronary heart disease and cerebrovascular accidents in parents and sons of coronary heart disease index cases and controls. *Am. J. Epidemiol.* 100, 87-100, 1974.
- 13) Friedlander Y., Siscovic D.S., Weinmann S. et al Phillips R.L., Lilienfeld A.M., Kagan A. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation.* 97, 155-60, 1998.
- 14) De Bacquer D., De Backer G., Kornitzer M., Blacburn H. Parental history of premature coronary heart disease mortality and signs of ischemia on the resting electrocardiogram. *J.Am.Coll.Cardiol.* 33, 1491-8, 1999.
- 15) Kaprio J., Norio R., Pesonen E, Sarna S. Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease. *Circulation.* 87, 1960-8,1993.
- 16) Gaeta G., De Michele M., Cuomo S., et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.* 343,840-45,2000.
- 17) Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of arteriosclerosis. *Lancet.* 340, 1111-8,1992.
- 18) Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A., et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 129, 111-8, 1997.
- 19) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Il diagramma venoso nelle arteriopatie obliteranti periferiche. Atti Congr. Naz. Soc. It. Flebologia Clinica e Sperimentale. Firenze 10-12 Dicembre 1990. A cura di G. Nuzzaci, pg. 169, Monduzzi Ed. Bologna, 1990.
- 20) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della iperinsulinemia-insulino resistenza. *Acta Med. Medit.* 13, 125, 1997.

21) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Il test della Apnea nella Valutazione della Microcircolazione cerebrale in Cefalalgici. Atti, Congr. Naz. Soc. Ita. Microangiologia e Microcircolazione. A cura di C. Allegra. Pg. 457, Roma 10-13 Settembre 1987. Monduzzi Ed. Bologna, 1987.

22) Stagnaro S., Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale. Atti, XII Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. 13-15 Ottobre, Salerno, e Acta Medit. 145, 163, 1986.

23) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Aneurisma Aortico Addominale: una Diagnosi clinica con la Semeiotica Biofisica. Acta Cardiol. Medit. 14, 17, 1986.

24) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Microangiologia clinica della ipertrofia prostatica benigna. Ruolo patogenetico delle modificazioni del sistema microlovascolotessutale valutate con la Semeiotica Biofisica. Acta Cardiol. Medit. 14, 21, 1986.

25) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. Acta Med. Medit. 5, 141, 1989.

26) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Modificazioni della viscosità ematica totale e della riserva funzionale microcircolatoria in individui a rischio di arteriosclerosi valutate con la percussione ascoltata durante lavoro muscolare isometrico. Acta Med. Medit. 6, 131-136, 1990.

27) Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A, et al. Endothelial function and common carotid artery thickening in patients with essential hypertension. Hypertension. 32, 25-32, 1998.

28) Enderle M.D., Schroeder S., Ossen R., et al. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. Heart. 80, 349-54, 1998.

29) Law MR., Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. BMJ 2002;324:1570-1576 ( 29 June ).

30) Stagnaro S., Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):297-298, letter, [PubMed -indexed for MEDLINE].

31) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., La "Costituzione Colelitiasica": ICAEM- a, Sindrome di Reaven variante e Ipotonia-Ipocinesia delle vie biliari. Atti. XII Settim. It. Dietol. ed Epatol. 20, 239, 1993.

32) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Diagnosi Clinica Precoce dell'Osteoporosi con la Percussione Ascoltata. Clin.Ter. 137, 21-27, 1991 [Pub-Med indexed for MEDLINE].

33) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Cancro della mammella: prevenzione primaria e diagnosi precoce con la percussione ascoltata. Gazz. Med. It. - Arch. Sc. Med. 152, 447, 1993.

34) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica Biofisica: valutazione della compliance arteriosa e delle resistenze arteriose periferiche. Atti del XVII Cong. Naz. Soc. Ital. Studio Microcircolazione, Firenze Ott. 1995, Biblioteca Scient. Scuola Sanità Militare, 2, 93, 1995.

35) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Basi microcircolatorie della semeiotica biofisica. Atti del XVII Cong. Naz. Soc. Ital. Studio Microcircolazione, Firenze ott. 1995, Biblioteca Scient. Scuola Sanità Militare, 1995, 2, 94.

36) Laakso M., Edelman SV., Brechtel G., Brown AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men. J. Clin. Invest. 85, 1844-52, 1990.

37) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Deterministic Chaos, Preconditioning and Myocardial Oxygenation evaluated clinically with the aid of Biophysical Semeiotics in the Diagnosis of ischaemic Heart Disease even silent. Acta Med. Medit. 13, 109, 1997.

38) Stagnaro S., Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):297-298. letter [PubMed -indexed for MEDLINE].