



Teoria Microcircolatoria Semeiotico-Biofisico-Quantistica dell'Aterosclerosi. Evidenza Sperimentale del Ruolo Centrale dei Vasa Vasorum.

Sergio Stagnaro

"L'endotelio microvasale deve essere concepito come un organo a se stante, di notevole dimensione, disseminato in tutto il nostro corpo."
(Franco Pratesi)

All'inizio degli anni '80, per la prima volta "clanicamente", ho dimostrato che la funzione endoteliale si estende ben oltre quella di provvedere ai vasi sanguigni uno strato liscio non trombogeno a protezione della loro superficie interna a diretto contatto con il sangue (V. Bibliografia in www.semeioticabiofisica.it ed in particolare il sito collegato Microangiologia). Successivamente, in numerosi lavori ho riferito i risultati delle mie ricerche cliniche sulle attività dell'organo endoteliale, corroborando la produzione endoteliale di sostanze vasoattive, tali da mantenere l'endotelio nelle condizioni fisiologiche di superficie liscia, non-infiammata, che modula i processi coagulativi, la funzione delle sottostanti cellule muscolari parieto-vasali, *smooth muscle cells*, l'attività delle piastrine e dei leucociti nel sangue, ed infine i meccanismi fibrinolitici nel plasma, fattori essenziali nell'insorgenza dell'arteriosclerosi, conservando le fisiologiche condizioni emoreologiche (ibidem).

Sempre dal punto di vista clinico, andavo sostenendo che l'endotelio svolge le seguenti essenziali attività: mantenimento del tono vascolare e quindi regolazione della *compliance arteriosa*, intervenendo sulla reattività vasale a vari stimoli; regolazione dell'aggregabilità piastrinica e della coagulazione ematica, armonizzando i processi emocoagulativi; modulazione della fibrinolisi e dissoluzione dei trombi intravasali; controllo dell'adesione e attivazione leucocitaria e della sintesi di chemochine, intervenendo sui processi infiammatori.

Solo tardivamente gli Autori hanno dimostrato interesse per l'endotelio e le cellule progenitrici circolanti, sia endoteliali sia muscolari lisce vasoparietali, in conseguenza di un loro possibile ruolo nell'aterogenesi.

Sono passati 31 anni da quando, al Congresso della Società Italiana di Microangiologia-Microcircolazione, all'Università Le Scotte di Siena, invitato da un grande Clinico, il Prof. Tullio Di Perri, illustrai per la prima volta il senso e il significato della citopatia mitocondriale da me scoperta, denominata Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica, che rappresenta la componente genetica fondamentale della disfunzione endoteliale, ereditata dalla madre, *conditio sine qua non* delle più comuni e gravi malattie umane, incluso il diabete e il cancro (1).

Infatti, la concentrazione del glucosio, lipidi ed altre numerose sostanze – per esempio, ormoni come l'insulina – l'eventuale resistenza insulinica, l'ipertensione, il fumo di sigaretta, etc. (esistono oltre 300 fattori di rischio per l'arteriosclerosi!) contribuiscono all'aterogenesi, accelerandola ed aggravandola, ma non ne sono certamente la causa: non tutti i diabetici-dislipidemici-fumatori soffrono per cardiopatia ischemica. Inoltre, le principali malattie umane, come il diabete e i tumori maligni, possono insorgere solo in individui colpiti da questa patologia mitocondriale ereditata, fondamento dell'alterazione funzionale endoteliale e di tutte le costituzioni semeiotico-biofisiche-quantistiche (1-17).

STRUTTURA E FUNZIONI DELL'ORGANO ENDOTELIALE

L'endotelio, un vero sistema biologico, è la sottile lamina di cellule che riveste i vasi sanguigni e

linfatici, particolarmente abbondante nei capillari nutrizionali. Fin quasi al termine del XIX secolo l'endotelio era considerato erroneamente un inerte rivestimento interno dei vasi sanguigni, una specie di barriera tra sangue e tessuti. Lentamente è diventato chiaro che le cellule endoteliali svolgono numerosi e complessi ruoli all'interno del corpo, come vado suggerendo sulla base di dati "clinici", raccolti dalla fine degli anni '70 e descritti in modo particolareggiato in numerosi articoli (1-20).

Le cellule endoteliali svolgono infatti un gran numero di attività, come sopra ricordato. Esse agiscono da barriera selettiva al passaggio di molecole e cellule tra il sangue e i circostanti parenchimi. Fatto importante, formano la barriera emato-encefalica, tra il sistema nervoso centrale ed il resto del corpo. Inoltre, gli endoteli svolgono un ruolo essenziale nel reclutare e catturare i leucociti nelle sedi di flogosi e nel regolare la bilancia emostatica. Infine, recitano una parte essenziale nei meccanismi emodinamici ed emoreologici del flusso ematico macro- e soprattutto micro-circolatorio, mediante la sintesi di numerose sostanze vasoattive, tra cui l'NO radicalico, un vasodilatatore denominato in passato EDRF, e d'altra parte l'angiotensina, un potente vasocostrittore.

Nelle sedi di traumi le cellule endoteliali regolano la coagulazione del sangue e, inoltre, dirigono la mobilitazione, duplicazione e crescita delle cellule muscolari lisce vascolari. A questo proposito ricordo il ruolo di primo piano svolto dagli endoteli colpiti da ICAEM nel rimodellamento microvascolare, un nuovo concetto nella Medicina Clinica, espressione del Reale Rischio oncologico e di tutte le altre patologie umane (15).

Gli endoteli controllano la contrazione e la dilatazione dei vasi sanguigni macro- e micro-scopici (piccole arterie ed arteriole, sec. Hammersen), secernono numerose sostanze e modificano molte molecole-segnali a livello venoso.

Fondamentale il ruolo svolto dall'endotelio nel sistema immunitario, forse, il più importante nelle malattie autoimmuni. Nella sede di una infezione, le cellule del sistema immunitario, già presenti localmente, secernono molecole-segnali, chiamate citochine, che migrano verso le cellule endoteliali dei circostanti vasi ematici. Le cellule endoteliali che ricevono questi segnali esprimono sulla loro superficie alcune molecole di adesione, le quali attraggono e "fissano" le molecole del complemento presenti sopra la superficie dei leucociti e si comportano come ligandi, arrestando *in loco* i globuli bianchi facendo abbandonare dal sangue circolante.

Molte e differenti molecole di adesione sono espresse dalle cellule endoteliali, selectine, integrine, Inter-Cellular Adhesion Molecules (ICAMs), Vascular Cellular Adhesion Molecules (VCAMs) e altre ancora. La chemiotassi, cattura dei leucociti e loro interazione con le citochine, è un insieme di eventi estremamente complessi, ampiamente studiati oggi da ricercatori attivi in questo campo (comunicazioni personali).

Tra le funzioni endoteliali, dal punto di vista semeiotico-biofisico-quantistico, desidero ricordare il ruolo primario svolto dall'endotelio nell'attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria nelle emergenze circolatorie, valutata oggi quantitativamente al letto del malato con la Semeiotica Biofisica Quantistica (V il sito Microangiologia, collegato alla Home Page di www.semeioticabiofisica.it).

La valutazione clinica distrettuale della funzione endoteliale recita un ruolo essenziale dal punto di vista diagnostico, del monitoraggio terapeutico e della ricerca: i sistemi biologici hanno l'età dei loro endoteli. In verità, per la valutazione della RFM esistono numerosi metodi semeiotico-biofisico-quantistici di differente raffinatezza e difficoltà tecnica, tutti comunque utili ed affidabili (V. nel sito citato, Fisiologia del Microcircolo).

Evidenza Clinica dell'importante Ruolo svolto dai Vasa Vasorum nell'Aterogenesi.

Erroneamente si pensa ancora oggi che i Vasa Vasorum provvedono esclusivamente alla nutrizione dei 2/3 esterni della parete arteriosa, mentre l'intima riceve materia-informazione-energia dal sangue circolante nel lume dell'arteria. In realtà, i materiali del catabolismo dell'intima sono allontanati dai vasa vasorum così che una loro disfunzione si ripercuote dannosamente sui meccanismi nutrizionali dell'intima.

Se nel sano, disteso supino, il medico esercita una pressione medio-intensa sopra la femorale comune all'inguine, simultaneamente risulta attivato, secondo l'attivazione di tipo I, associata, il microcircolo a monte, per esempio, nel polpastrello digitale del piede omolaterale. L'attivazione microrcircolatoria è finalizzata ad eliminare l'acidosi istangica provocata dall'alterato smaltimento dei prodotti del catabolismo. In questa condizione, il Riflesso polpastrello del piede –gastrico aspecifico mostra i caratteristici valori parametrici dell'acidosi istangica: Tempo di Latenza ancora normale o ridotto, Durata del riflesso = 4 sec. o più, e quindi ridotta la fractal Dimension.

Analogamente, la pressione digitale lieve-media applicata, per esempio, sopra un tratto di arteria femorale comune all'inguine, finalizzata ad alterare la funzione dei soli Vasa Vasorum locali, dopo un minuto provoca la netta compromissione della *locale compliance* arteriosa, dove essenziale è l'integrità dell'endotelio, a dimostrazione del ruolo primario svolto dalla disfunzione dei Vasa Vasorum nell'aterogenesi e della sofferenza intimale secondaria (20).

1) Nel sano, il tempo di latenza (= ossigenazione tessutale, energia libera endocellulare, pH istangico) del riflesso polpastrello digitale-gastrico aspecifico (= dilatazione del corpo e fondo dello stomaco; contrazione della regione pilorica), provocato dalla pressione digitale di "media" intensità, applicata sopra un polpastrello digitale di un soggetto in posizione supina, rilassato e con occhi aperti (= inibizione della secrezione melatoninica) è 8 sec. esatti e, dato di estremo valore diagnostico, la durata del riflesso è inferiore a 4 sec. (= attività della Riserva Funzionale Microcircolatoria, RFM, e quindi dimensione frattalica delle dinamiche micro vasali fisiologica).

Nel sano, si osserva un valore del tempo di latenza raddoppiato quando è valutato immediatamente dopo *tre* atti respiratori profondi: Prova Dinamica di Ossigenazione Ematico-Polmonare –PDOEP (21).

Al contrario, in pazienti affetti da ATS, ancorchè iniziale ed asintomatica, e/o da dislipidemia, e/o da diabete e/o da ipertensione arteriosa e/o cardiopatia scompenzata magari iniziale, in discendenti di madri diabetiche, etc., il tempo di latenza basale è o normale (= fasi iniziali) o inferiore al normale (= malattia conclamata, anche se silente, senza fenomenologia clinica al momento) (NN = 8 sec.), ma la durata è sempre di 4 sec. o più (NN = inferiore a 4 sec., essenziale valore parametrico). Inoltre, nei tests di postura, valutati immediatamente una volta raggiunta la posizione nuova, il tempo di latenza si riduce perché la RFM, valutata con la Semeiotica Biofisica, è sempre compromessa in modo statisticamente significativo. Si comprende la possibilità di eseguire una identica indagine, ricca di informazione, subito dopo prove da sforzo, come il test dell'apnea (= ipertono simpatico), la Manovra di Restano (= test del pugile e test dell'apnea) o la manovra di Valsalva (= ipertono vagale: l'esaminando, dopo aver inspirato profondamente, espira a glottide "chiusa", gonfiando le guancie). La PDOEP risulta patologica.

2) Nella personale lunga esperienza clinica, il seguente test, basato sulla dilatazione arteriosa flusso-mediata, si è rivelato utile, affidabile e di assai facile esecuzione: prima di tutto, il medico valuta nell'esaminando a riposo il tempo di latenza del riflesso polpastrello digitale-gastrico aspecifico, descritto sopra, utilizzando una pressione digitale di "media" intensità (NN = 8 sec.).

A questo punto, viene applicata una pressione digitale ostruente il flusso sanguigno nell'arteria brachiale, al di sopra del gomito, per la durata di 5-7 sec.

Interrotto l'ostacolo al flusso ematico, immediatamente si rivaluta il tempo di latenza del riflesso sopra descritto, che nel sano raddoppia, come nella PDOEP: coerenza interna ed esterna della teoria semeiotico-biofisica.

Nelle patologie sopra ricordate, causa di alterazioni sia vasoparietali, sia dell'ossigenazione ematica, il tempo di latenza aumenta in modo non significativo, in relazione alla gravità della sottostante malattia. Ricordo che questa valutazione, eseguita oggi con la semeiotica strumentale (= eco-doppler) è costosa, impiegata raramente, richiede tempo lungo di esecuzione ed è eseguibile esclusivamente su alcuni vasi arteriosi.

3) Valutazione della funzione endoteliale mediante la Manovra di Valsalva. Si tratta di una interessante valutazione endoteliale dinamica in condizioni di ipertonìa vagale: una volta attuata la manovra descritta al punto 1), cioè quantificata l'attività funzionale endoteliale di 'base' mediante il tempo di latenza (NN = 8 sec.) e la durata del riflesso (NN < 4 sec.), inversamente correlata con la RFM, l'esaminando viene invitato ad effettuare la Manovra di Valsalva (= profonda inspirazione, seguita da espirazione a bocca chiusa), durante la quale notoriamente viene liberata acetil-colina.

Nel sano, il tl. del riflesso polpastrello-gastrico aspecifico (o di altro tessuto 'sano', ovviamente), se la stimolazione dei relativi trigger-points è di media intensità, passa da 8 sec. a 12 sec., evidenziando un comportamento fisiologico dell'arteria, correlato direttamente con la quantità di cellule endoteliali progenitrici migranti. Infatti, la liberazione di NO 'radicalico' dall'endotelio è in relazione al livello funzionale endoteliale e, quindi, alle cellule endoteliali progenitrici presenti nel sangue.

Al contrario, nelle condizioni patologiche ricordate sopra, il tl. o resta immutato (= iniziale disfunzione endoteliale) oppure risulta accorciato dopo la M. di Valsalva, in rapporto alla gravità della sottostante malattia. Ulteriori informazioni sulla valutazione distrettuale della funzione endoteliale, valutazione della compliance arteriosa, dell'ispessimento intimale arterioso, della vasomozione locale, etc.) (8, 10, 22).

Una ormai lunga esperienza clinica mi permette di affermare che quando la condizione microcircolazione descritta in un determinato sistema biologico appare fisiologica, cioè la RFM locale risulta normale, sia di base sia nelle prove dinamiche, il tessuto studiato sicuramente non è colpito da processi morbosi e non sarà mai interessato da nessuna patologia degenerativa o neoplastica, esclusa ovviamente quella traumatica ed infettiva.

Ne consegue che la semplice manovra svolge un ruolo di primo piano nella prevenzione primaria. Infatti, quando attraverso queste metodiche il centro neuronale per il SST-RH offre dati di normale attivazione della RFM, il fisiologico risultato del test delle due pressioni permette al medico, in pochi secondi, di escludere la presenza del Terreno Oncologico (23).

Nel 1989 fu scoperta la famiglia di enzimi che sintetizzano l'ossido nitrico (NOS) ed oggi sappiamo che esistono tre distinte isoforme dell'enzima: neuronale, NOS-1 (nNOS); la forma inducibile NOS-2 (iNOS), e quella endoteliale NOS-3 (eNOS). Queste varie isoforme sono state scoperte nell'ordine dal 1991 al 1994. Ogni enzima NOS possiede una sua propria struttura amino-acidica, condividendo con le altre un 50% dell'insieme; questa omologia strutturale indica una comune base ancestrale. Inoltre, ogni isoforma NOS è trascritta da un gene separato. La produzione endoteliale di NO radicalico è correlato con il livello delle cellule endoteliali migranti progenitrici ed inversamente all'analogo tipo di cellule muscolari vasoparietali, proaterogene. E' stato dimostrato che l'ossido nitrico radicalico rappresenta un importante molecola-segnaie nel sistema cardiovascolare e nel 1998 Furchgott RF, Ignarro LJ, e Murad F. rievettero il Premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia "for their discoveries concerning nitric oxide [radicalico, ndr.] as a signaling molecule in the cardiovascular system".

La relativamente breve e recente storia dei NOS e dell'NO radicalico è in contrasto con la lunga storia dell'arteriosclerosi iniziata, in modo documentato, nei tempi degli antichi Egizi. Sono legioni le teorie sull'arteriosclerosi, inclusa quella personale, microangiologica (20), la sola che rende ragione delle 'minimal lesions' parieto-vasali, della presenza degli endoteli cosiddetti HP (= alta probabilità di ATS) e LP (= bassa probabilità) in individui nel primo decennio di vita, e della differente evoluzione dell'arteriosclerosi nello stesso individuo e tra individuo e individuo.

Le cellule endoteliali svolgono un ruolo centrale in molti processi morbosi, come l'arteriosclerosi, perché svolgono un ruolo fondamentale nel rimodellamento microvascolare, dove la neoformazione-patologica dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco, tipo I, sottotipo b), da me descritti, recitano un ruolo essenziale (8,12,15,19).

In conclusione, da quanto sopra riferito è evidente che la valutazione semeiotico-biofisica-quantistica della disfunzione endoteliale e di quella dei Vasa Vasorum, permette di riconoscere la presenza dell'anomala attività dell'enzima eNOS ed il suo possibile disaccoppiamento, che esita nella produzione di superossido anziché di eNO radicalico, noto protettore della parete vasale, dimostrando che la disfunzione dei Vasa Vasorum è causa di danno anche a livello intimale.

Bibliografia.

- 1) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. Atti, 61. 6-7 Novembre, 1981, Siena.
- 2) ibidem; Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica. Gazz Med. It. – Asch. Sci, Med. 144, 423, 1985.
- 3) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Valutazione percusso-ascoltatoria del Diabete Mellito. Aspetti teorici e pratici. Epat. 32, 131, 1986.
- 4) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004.
http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm
- 5) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Le Costituzioni Semeiotico- Biofisiche. Strumento clinico fondamentale per la prevenzione primaria e la definizione della Single Patient Based Medicine. Travel Factory, Roma, 2004.
http://www.travelfactory.it/libro_costituzionisemeiotiche.htm
- 6) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory, Roma, 2005.
http://www.travelfactory.it/libro_singlepatientbased.htm
- 7) Stagnaro S. Pivotal role of Biophysical Semeiotic Constitutions in Primary Prevention. Cardiovascular Diabetology, 2:1, 2003
<http://www.cardiab.com/content/2/1/13/comments#5753>
- 8) Stagnaro S. Stagnaro Sergio. Newborn-pathological Endoarteriolar Blocking Devices in Diabetic and Dislipidaemic Constitution and Diabetes Primary Prevention. www.fce.it,
http://www.fceonline.it/index.php?option=com_content&task=view&id=3736&Itemid=47
- 9) Stagnaro S., West PJ., Hu FB., Manson JE., Willett WC. Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):297-298. [MEDLINE]
- 10) Stagnaro Sergio. New bedside way in Reducing mortality in diabetic men and women. Ann. Int. Med. 2007. <http://www.annals.org/cgi/eletters/0000605-200708070-00167v1>
- 11) Stagnaro Sergio. Single Patient Based Medicine: its paramount role in Future Medicine. Public Library of Science. <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=read-response> 2005
- 12) Stagnaro Sergio. Teoria Patogenetica Unificata, 2006, Ed. Travel Factory, Roma.
- 13) Stagnaro Sergio. Il test Semeiotico-Biofisico della Osteocalcina nella prevenzione primaria del diabete mellito. www.fce.it,
http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=909&Itemid=47

- 14) Stagnaro Sergio e Paolo Manzelli. L'Esperimento di Lory. *Scienza e Conoscenza*, N° 23, 13 Marzo 2008. <http://www.scienzaeconoscenza.it/articolo.php?id=17775>
- 15) Stagnaro Sergio. *Reale Rischio Semeiotico Biofisico. I Dispositivi Endoarteriolar di Blocco neoformati, patologici, tipo I, sottotipo a) oncologico, e b) aspecifico*. Ediz. Travel Factory, www.travelfactory.it, Roma, Luglio 2009.
- 16) Sergio Stagnaro. *New Renaissance in Medicina. Prevenzione Primaria del Diabete Mellito tipo 2*. Sito del Convegno, <http://qbsemeiotics.weebly.com/atti-del-convegno.html>, 16 novembre 2010;
http://qbsemeiotics.weebly.com/uploads/5/6/8/7/5687930/report_stagnaro.pdf
- 17) Sergio Stagnaro. *Siniscalchi's Sign. Bedside Recognizing, in one Second, Diabetic Constitution, its Inherited Real Risk, and Type 2 Diabetes Mellitus*. 24 December, 2010, www.scivox.com, <http://www.sci-vox.com/stories/story/2010-12-25siniscalchi%27signi.bedside++diagnosing+type+2+dm.html>; www.sciphu.com;
<http://www.shiphusemeiotics.com-stagnaro.blogspot.com/>
- 18) Caramel Simone. *Primary Prevention of T2DM and Inherited Real Risk of Type 2 Diabetes Mellitus* <http://ilfattorec.altervista.org/T2DM.pdf>
- 19) 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, 29 April, 2009
<http://www.athero.org/commentaries/comm907.asp>
- 20) **Sergio Stagnaro and Simone Caramel** (2012) *Quantum Biophysical Semeiotics Microcirculatory Theory of Arteriosclerosis* – www.sisbq.org, *Journal of Quantum Biophysical Semeiotics*,
http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/ats_qbs_mctheory.pdf
- 21) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., *Semeiotica Biofisica del torace, della circolazione ematica e dell'anticorpopoiesi acuta e cronica*. *Acta Med. Medit.* 13, 25, 1997
- 22) **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.
- 23) Stagnaro S. *Inherited failure is solely in tumour cells*. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2007, 206, 3, 43