

IPERINSULINEMIA-INSULINORESISTENZA E CARDIOVASCOLOPATIA: OLTRE L'IPERINSULINEMIA-INSULINORESISTENZA.

*(Un particolare ringraziamento a
Willa A. Hsueh and Ronald E. Law*
per il loro articolo (2), che ha
suggerito questo scritto).*

Introduzione.

La resistenza insulinica è definita come un difetto della capacità del muscolo scheletrico di assorbire glucosio dal sangue in risposta allo stimolo dell'insulina (1). Infatti, il muscolo scheletrico rappresenta il maggiore tessuto-bersaglio entro il quale l'insulina promuove il trasporto di glucosio.

Il glucosio ematico viene naturalmente assorbito anche dal fegato e dal tessuto adiposo, i cui recettori insulinici possono mostrare una alterata sensibilità allo stimolo ormonale in modo altamente differenziato.

Questa azione dell'insulina è regolata da fattori *genetici* e ambientali, dalla *flow-motion*, sostanze circolanti e dalla via dei segnali dell'insulina (2).

Dal punto di vista semeiotico-biofisico e microangiologico clinico l'iperinsulinemia-insulinoresistenza (IIR) è caratterizzata dalla manovra di Ferrero Marigo (3) *patologica* e dalla dissociazione tra l'attività microcircolatoria pancreatica, da un lato, e quella del fegato (normale soltanto nella sindrome di Reaven "variante") (17), del tessuto adiposo centrale e del muscolo scheletrico, dall'altro, sia nell'*absorptive state* che nel *post-absorptive state*, naturalmente con comportamenti differenti (V. sito HONCode, ID., N° 233736, <http://digilander.libero.it/semeioticabiofisica> e <http://digilander.libero.it/microangiologia>).

Notoriamente, numerose patologie sono associate con l'IIR, come il NIDDM, l'ipertensione arteriosa, l'obesità, specialmente quella viscerale, dove si osserva una correlazione diretta tra resistenza insulinica e BMI (4). Inoltre, numerose sostanze provenienti dal tessuto adiposo sembrano sopprimere l'assorbimento di glucosio mediato dall'insulina: acidi grassi liberi (FFA), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), e forse la leptina (6). Nell'animale normale, infatti, la somministrazione di queste sostanze riduce intensamente l'assorbimento tissutale di glucosio, mentre nell'animale obeso gli anticorpi anti-TNF- α migliorano l'*uptake* glucidico mediato dall'insulina (7).

Nel presente articolo sono illustrati i rapporti esistenti tra IIR e cardiopatia ischemica, esaminati specialmente dal punto di vista semeiotico-biofisico.

Comportamento delle cellule muscolari lisce vascolari nel sano e nell'IIR.

Un dato, osservato clinicamente con la **Semeiotica Biofisica** (8, 9), apparsomi subito assai interessante ai fini della relazione tra IIR e CAD, è la compromissione della risposta "vasodilatatrice" arteriosa di fronte allo stimolo insulinico, già osservato nell'IIR da altri autori, di cui allora ignoravo i risultati (10).

E' bene innanzitutto ricordare che l'IIR insorge *esclusivamente* sulla base dell'Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica, una citopatologia mitocondriale (V. sito citato e l'ampia bibliografia).

Nel sano, il *test del picco acuto della secrezione insulinica* (siti citati), cioè la stimolazione dei *trigger-points* pancreatici (= la cute dell'epigastrio subito sotto l'emiarcata costale, all'interno della linea emiclaveare, a ds. e/o sn) mediante pizzicotto cutaneo persistente per 12-14 sec., provoca

secrezione insulinica e la “vasodilatazione” arteriosa, per esempio l’arteria brachiale: la pressione digitale intensa applicata sopra l’arteria causa il riflesso ureterale “in toto” di 0,5-1 cm.; valutato una seconda volta dopo il *test del picco acuto della secrezione insulinica* l’intensità appare nettamente aumentata: 1,5-2 cm. (7, 8).

In realtà, dal punto di vista microangiologico clinico, gli eventi sono assai più complessi, articolati ed affascinanti di quanto il termine “vasodilatazione” lascia intendere: fisiologicamente, infatti, il picco acuto insulinemico, accanto alla dilatazione arteriosa, attiva la microcircolazione, inclusa quella dei *vasa vasorum* – tipo I, associata – mettendo in atto la Riserva Funzionale Microcircolatoria, a cui segue nel miocardio, per esempio, un netto incremento dell’O₂ tessutale (V. il sito <http://digilander.libero.it/microangiologia>).

In pratica, nell’applicazione della **Semeiotica Biofisica**, per quanto concerne la valutazione delle coronarie, si procede nel modo seguente, in verità, facilmente eseguibile: nel soggetto sano, a riposo e psicofisicamente rilassato, si valuta il tempo di latenza (tl) del riflesso cardio-gastrico aspecifico (= pressione digitale di “media” intensità sopra il precordio), che informa sulla ossigenazione miocardica (NN = tl **8 sec.**, durata del riflesso > 3 sec. < 4 sec., durata della sua scomparsa > 3 sec. < 4 sec., corrispondente alla dimensione frattalica del locale caos deterministico, calcolata in modo più sofisticato (Fig. 1 e 2).

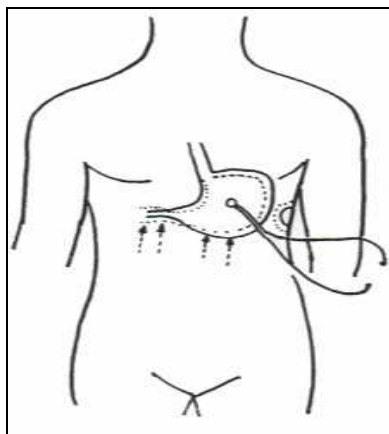


Fig.1

Riflesso gastrico aspecifico di tipo vagale: dilatazione del fondo e del corpo dello stomaco e contrazione del giunto antro-pilorico. Le frecce indicano le linee su cui applicare la percussione digitale, direttamente e dolcemente sopra la cute, procedendo dall'esterno in direzione del tamburo del fonendoscopio. Quando la percussione cade direttamente sopra la proiezione cutanea dello stomaco, il suono diventa più chiaro ed intenso e “sembra nascere vicino all'orecchio di chi ascolta”.

Successivamente, dopo 3 sec. esatti dal termine del *test del picco acuto della secrezione insulinica*, si ripete una seconda volta la valutazione dei parametri riferiti sopra (in pratica è sufficiente la valutazione del solo tl), confrontando i nuovi dati con i precedenti: nel sano il tl sale a **10-12 sec.**, evidenziando l'incremento dell'O₂ miocardico, a seguito dell'attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM) coronarica attuata dall'aumento dell'insulinemia (13).

Infatti, i risultati sono identici a quelli ottenuti con stimolazione della RFM coronarica mediante il *test delle due pressioni* (nella seconda valutazione è applicata una pressione digitale “intensa” sopra la proiezione ventricolare) o la manovra di Valsalva (Fig. 2).



Fig. 2
Spiegazione nel testo.

Al contrario, in caso di IIR, dove i valori parametrici del riflesso cardio-gastrico aspecifico di base (in pratica, il tl) sono ancora normali, almeno nella fase iniziale, nella seconda valutazione o restano immutati oppure appaiono alterati (= tl normale o ridotto), in rapporto allo stadio e alla gravità dell'IIR ma, soprattutto, della compromissione della reattività macro- e micro-vascolare, *geneticamente* mediata nei confronti di stimoli "vasodilatatori", con conseguente riduzione del flusso ematico tessutale nell'IIR e del pH tessutale (V. nel sito: Costituzioni Semeiotico-Biofisiche).

Infatti, negli individui *non ancora* colpiti da IIR ma portatori della "costituzione arteriosclerotica", dove è osservabile la disfunzione congenita dei Dispositivi di Blocco Endoarteriolariali (DEB) (V. avanti) a livello dei *vasa vasorum* e del sistema microvascolotessutale parenchimale, dove la reattività arteriosa e dei microvasi è più o meno compromessa, si ottengono identici risultati nelle condizioni sperimentali sopra descritte.

Da quanto precede si comprende che l'IIR, che segue alla precedente fase o **Stadio Zero** della **Zona Grigia** o *Stadio pre-morboso, pre-metabolico* (V. i siti citati), accentua una situazione di patologica reattività macro- e micro-vascolare pre-esistente geneticamente trasmessa.

A questo proposito bisogna ricordare che l'incremento dell'apporto ematico ai tessuti, per esempio, al muscolo scheletrico, aumenta il rifornimento parenchimale di insulina e glucosio, spiegando l'assorbimento del 40% di glucosio mediato dall'ormone (11).

Nel sano, l'insulina induce la "vasodilatazione" mediante la stimolazione della sintesi di NO radicalico endoteliale, azione questa dell'ormone che risulta ridotta o abolita nella "costituzione arteriosclerotica" a partire dai primi due decenni di vita, nell'obesità e nel NIDDM (12).

Per riassumere, nell'IIR sono documentate patologiche alterazioni della reattività delle coronarie e di altri vasi arteriosi, ovviamente, in rapporto alla selettiva localizzazione della congenita alterazione funzionale-strutturale dei DEB, nei confronti di sostanze che fisiologicamente provocano "vasodilatazione", come l'insulina. Alla base di queste patologiche reazioni vasali, che recitano un ruolo di primo piano nell'insorgenza della coronaropatia e che sono presenti a partire dai primi anni di vita degli individui a rischio, vi è la malfunzione dei DEB dei *vasa vasorum* coronarici e dei microvasi miocardici.

Infatti, è facile riconoscere e valutare questa interessante e sconosciuta situazione di modificata reattività coronarica, macro- e microvasale, presente nei primi due decenni di vita, mediante la semplice manovra del *precondizionamento* cardiaco (13) (V. sito citato: "Cardiopatia Ischemica").

Iperinsulinemia-Insulinoresistenza importante fattore di rischio del NIDDM.

Tutti gli autori sono d'accordo nel considerare l'IIR come il più importante fattore di rischio per il NIIDM (12), dove frequente è la cardiopatia ischemica.

In una esperienza clinica di 45 aa., infatti, ho "sempre" osservato l'insorgenza del DM tipo 2 in individui con IIR (3), in cui il pancreas incrementa la secrezione di insulina, finalizzata al superamento del difetto dell'azione ormonale.

Dal punto di vista semeiotico-biofisico si osserva, sia nell'*absorptive state* che nel *post-absorptive state*, un aumento dell'attività microcircolatoria più accentuata nel pancreas nel primo caso, ma minore, nel secondo caso, di quella dei tessuti periferici, con l'eccezione della microcircolazione epatica nella sindrome di Reaven "variante", in cui i recettori insulinici dell'epatocita sono normo-funzionanti. Pertanto, in questa condizione ormonale-metabolica caratteristica della litiasi, attivazione pancreatica ed epatica sono costantemente sovrapponibili per intensità (V articolo N° 3 della Rubrica in www.katamed.it).

Solo quando la produzione pancreatica di insulina non rimane elevata in modo da superare il difetto recettoriale dei tessuti periferici, magari con l'esclusione di quelli epatici in caso di sindrome di Reaven "variante", risulta l'iperglicemia, che insorge dopo anni o decenni dall'inizio dell'IIR. Inoltre, esclusivamente nella forma classica di sindrome di Reaven, ma non in quella "variante", si osserva una accentuata produzione epatica di glucosio nel NIDDM, come è stato segnalato da Reaven, che ha correttamente interpretato la responsabilità della componente *genetica* dell'alterazione metabolica, ma che non ne ha potuto comprendere completamente il meccanismo patogenetico, ignorando la forma "variante" (14).

In altre parole, individui a rischio reale per il DM, cioè portatori di *costituzione diabetica* (V. sito citato e www.piazzetta.it, ProfessioneMedica), mostrano un difetto nell'assorbimento glucidico tissutale precedente allo sviluppo dello stesso diabete (3, 15, 16, 17), mentre l'eccessiva secrezione glucidica da parte del fegato nel *post-absorptive state* è presente esclusivamente nella forma "classica" della sindrome polimetabolica, ma non in quella "variante", caratterizzata appunto dalla normale funzionalità dei recettori insulinici epatici (17).

Accanto al fattore *genetico* del DM, da noi individuato nell'ICAEM- α , recenti studi suggerirebbero l'esistenza dell'influenza *genetica* sull'azione insulinica (18, 19). Importante appare, comunque, il fatto che solo raramente anomalie del recettore per l'insulina sono state correlate all'insulinoresistenza (20), mentre appare più verosimile che il contributo maggiore al difetto nell'attività insulinica nel muscolo scheletrico interessi le tappe della cascata dei segnali, innescate in seguito all'unione dell'insulina al suo recettore, sebbene il luogo del difetto resti sconosciuto (1): ne consegue una ridotta mobilizzazione di GLUT-4 dalle vescicole citoplasmatiche verso la superficie cellulare al fine di trasportare il glucosio dentro la cellula (2).

Iperinsulinemia-Insulinoresistenza, Dislipidemia e Trombofilia.

L'IIR, accanto all'IGT e all'ipertensione arteriosa, è associata con altre fattori di rischio per la cardiovascolopatia. In realtà, la dislipidemia con ridotti livelli ematici di HDL, incremento dei TG e delle LDL, facilmente ossidabili (21, 22), è sempre insorta, nella mia esperienza clinica, in soggetti con "costituzione dislipidica" (V. sito citato) ed IIR.

Nel sano, la pressione manuale di "media", applicata sopra la proiezione cutanea del fegato, provoca – dopo un tempo variabile tra i 5 e gli 8 sec. – il riflesso gastrico aspecifico di 1 cm. di intensità; dopo > 3 sec. e < 4 sec. il riflesso scompare "completamente" e non si ripresenta oppure riappare ma di intensità ≤ 1 cm.

Al contrario, in caso di dislipidemia, il tempo del riflesso epato-gastrico aspecifico appare ridotto (in genere < 5 sec.), l'intensità è > 1 cm., la durata di 4-5 sec. e, fatto interessante e caratteristico, "non" scompare del tutto, ma residua un riflesso la cui intensità è correlata all'incremento dell'LDL-colesterolo.

Inoltre, persistendo la stimolazione dei *trigger-points* epatici, in caso di aumento dei TG compare un secondo riflesso, la cui intensità è correlata direttamente con il loro livello ematico.(Per

ulteriori informazioni: V. il sito citato e l'articolo N° 11 della Rubrica, Semeiotica Biofisica, su www.katamed.it).

Un dato di estremo interesse, ampiamente descritto nei lavori citati, è rappresentato dalla disfunzione dei dispositivi di blocco endoarteriolari (V. il capitolo successivo), che consentono di riconoscere la “costituzione dislipidica” e, quindi, di individuare i soggetti a “rischio reale” di dislipidemia, anche se al momento sani.

Più recentemente, l'IIR è stata considerata come una condizione predisponente alla trombosi: soggetti con IIR presenterebbero elevati livelli ematici di inibitore del PAI (PAI-I) ed aumentata fibrinogenemia (23) su base genetica, che spiegherebbe anche la correlazione di queste alterazioni della coagulazione con l'aumento della frequenza di infarto del miocardio e NIDDM (24).

Iperinsulinemia-Insulinoresistenza e Dispositivi Endoarteriolari di Blocco.

Le alterazioni, *geneticamente* provocate, delle anastomosi arteriolo-venulari (AVA), funzionalmente intese, inclusi i dispositivi endoarteriolari di blocco, svolgono un ruolo di primo piano nelle differenti “costituzioni semeiotico biofisiche” e, quindi, nell'IIR, che segue a partire dallo **Stadio Zero** della *Zona Grigia*, come altrove riferito (V. sito citato: Zona Grigia).

I dispositivi endoarteriolari di blocco (DEB), strutture ubiquitarie di differente morfologia derivate dalla media arteriolare, si trovano in un solo punto della parete vascolare con due o più strati di cellule muscolari lisce e sono aggettanti nel lume in forme diverse: cuscinetti a larga base d'impianto, formazioni allungate o polipoidi, generalmente peduncolate (Curri 25, 26) formazioni sfinteriche, architetture intimali contrattili (Fig. 2).

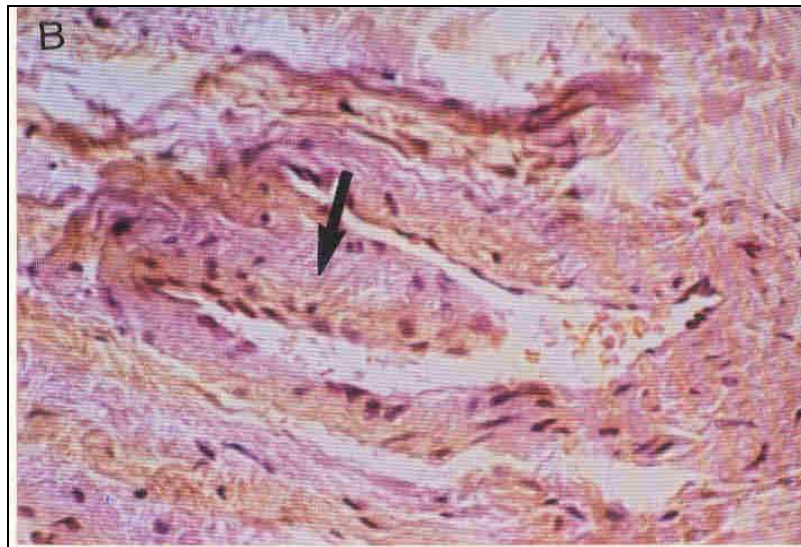


Fig. 2.

*Dispositivo endoarterioso di blocco, peduncolato ed aggettante nel lume arteriolare, di tipo proboscide, indicato dalla freccia, osservato nella cute della gamba.
(Riprodotta per gentile concessione del Prof. S.B. Curri, ai cui magistrali lavori devo il mio interesse alla microangiologia e microcircolazione).*

I DEB sono localizzati nelle piccole arterie con media formata da due o più strati di cellule muscolari lisce, cioè a monte delle “arteriole”, secondo Hammersen.

La contrazione e la decontrazione di questi dispositivi di blocco, che avvengono in sintonia con i movimenti analoghi, autonomi e autoctoni, arteriolari sebbene più intense per la maggiore

ricchezza di cellule muscolari nei confronti della media arteriolare, permettono una sicura regolazione del flusso microcircolatorio distrettuale diretto alle arteriole ed ai capillari nutrizionali, come consente di affermare la **Semeiotica Biofisica**.

Le cellule muscolari dei DEB, immerse in un “ambiente” di glucosaminoglicani e fibrille collagene disposte in senso spiraliformi all'esterno e circolare all'interno verso il lume, sono contenute dentro lo sdoppiamento della lamina elastica interna, ricoperta da endotelio.

A differenza di altre strutture anastomotiche, come le AVA tipo II, gruppo A e B, secondo Bucciante, i DEB, che dal punto di vista funzionale devono essere considerati come AVA, sono ampiamente rappresentati e diffusi in quasi tutti i sistemi biologici (25, 26), come da noi altrove dimostrato clinicamente (V. Bibliografia nel sito citato: 36, 39, 53, 86).

Ne consegue che in moltissimi tessuti, per esempio il **miocardio** e il **tessuto adiposo della mammella**, la regolazione del flusso sanguigno diretto alle reti capillari è affidata *esclusivamente* ai DEB, definiti da Bucciante “architetture intimali contrattili”; essi corrispondono ai “cuscinetti endoarteriosi” o al tipo I dei dispositivi di blocco di Curri (25, 26) e, infine, alle “*Polsterarterien*” di Bucher (27).

I DEB possono essere isolati o contrapposti, in modo più o meno esatto, nella parete arteriolare. Talvolta, sono presenti in numero maggiore nella stessa arteriola, in forma di “cuscinetti”, che sporgono nel lume riducendone il calibro. Anche se la forma dei DEB è differente, la struttura è costante con un funzionamento di chiusura del lume arterioso quando i DEB sono rilasciati o decontratti, e di apertura fisiologica allorchè le cellule muscolari lisce si contraggono, il che avviene ciclicamente.

Per motivi di chiarezza diciamo subito che l'*apertura* delle AVA tipo I e II, gruppo A e B, provoca derivazione del sangue dal “letto” capillare. Detto altrimenti, meno sangue fluisce attraverso i capillari nutrizionali.

Al contrario, l'*apertura* dei DEB favorisce la *flow-motion*. Poichè noi trattiamo insieme l'attività di queste strutture derivate, in quanto le consideriamo tutte come AVA “funzionalmente” intese, il termine *apertura* deve essere inteso come causa di deviazione del sangue verso i *shunts* locali. In realtà, in questo caso, i DEB sono *chiusi*. Ne consegue che il termine *apertura*, quando applicato alle AVA in generale, indica la *chiusura* dei DEB, a cui fa seguito il fenomeno della **centralizzazione del flusso microcircolatorio locale**.

Dal punto di vista microangiologico-clinico la vera *chiusura* dei DEB è rivelata dalla presenza del riflesso ureterale medio (NN = 20 sec. di durata a riposo) durante stimolazione di “media” intensità di determinati *trigger-points*: immediatamente valutata, l'ossigenazione istangica appare ai limiti superiori della norma, nel fine gioco delle oscillazioni fisiologiche del pH tissutale causato dalla *disomogeneità temporale*. La valutazione dell'ossigenazione tissutale è resa possibile, per esempio, dalla quantificazione del tempo di latenza (tl) del riflesso gastrico aspecifico e/o ciecale.

Quando i miociti del cuscinetto sono *rilassati*, cioè a dire completamente *decontratti*, il loro volume aumenta in modo consistente, occupando una porzione più o meno rilevante del lume, con conseguente ostacolo meccanico al flusso ematico microcircolatorio distale. Il meccanismo di chiusura del lume arteriolare potrebbe essere differente nel caso che la architettura intimale fosse disposta circolarmente nelle parete arteriolare, provvista di fibre disposte circolarmente all'esterno e longitudinalmente all'interno.

Importante è il fatto che i DEB sono *ubiquitari* e che, come tutti i microvasi, vanno incontro a processi di involuzione senile fisiologica e subiscono delle modificazioni patologiche nelle varie istangiopatie: dissociazione dei fasci di fibre muscolari (edema interstiziale, imbibizione plasmatica), miocitolisi, iperplasia e ipertrofia del sarcolemma con dissociazione miofibrillare, connettivizzazione e fibrosclerosi completa con retrazione del dispositivo.

Inoltre, fatto di fondamentale importanza per la **Microangiologia Clinica**, le alterazioni funzionali dei DEB sono frequentissime e precoci nel corso di malattie di varia natura e in particolare nelle più gravi patologie umane, a partire dallo stadio iniziale, come diremo in seguito.

Si tratta di un aspetto fondamentale nella patogenesi delle malattie umane più frequenti e pericolose, mai trattato prima dal punto di vista clinico, che sarà ampiamente affrontato e discusso ai fini della *prevenzione primaria*. Noi attribuiamo alla iniziale disfunzione dei DEB il ruolo principale nell'insorgenza e progressione dello *stato pre-morbo*, come diremo nel relativo articolo.

Dal punto di vista semeiotico-biofisico queste alterazioni, assai precoci nel confronto di quelle di altre strutture microcircolatorie, possono essere funzionali, reversibili, o strutturali, quasi sempre irreversibili. Sulla base di sicuri dati istologici, la reattività e la modalità di risposta dei dispositivi endoarteriosi di blocco di fronte alle numerose cause patogene, sono caratterizzate da una certa monotonia ed uniformità delle lesioni di tutta la parete(25, 26).

La **Semeiotica Biofisica** consente lo studio del modo di essere funzionale e strutturale dei DEB, in qualsiasi loro localizzazione. Le alterazioni dei DEB, molto "precoci", come più volte ricordato, causano modificazioni emodinamiche a livello capillare e venulare post-capillare, cioè quella condizione che Curri definisce "insufficienza dei dispositivi di blocco" (25), con conseguente sofferenza tessutale.

In realtà, secondo noi, molto più frequente in clinica è l' "insufficienza funzionale" dei DEB, presente *ab initio* – prima dell'IIR – in tutte le malattie, acute e croniche, queste ultime precedute, per anni o decenni (**Zona Grigia**), dalle alterazioni dei DEB, che ne rappresentano l'evento semeiotico-biofisico *caratteristico* di notevole valore nella prevenzione e nella diagnosi.

La valutazione semeiotico-biofisica dei DEB, in condizioni fisiologiche e patologiche, si realizza mediante stimolo di "media" intensità (pizzicotto cutaneo o pressione digitale), applicato direttamente (polpastrello digitale, mammella, tessuto adiposo addominale, ecc.) e, molto più frequentemente, in modo indiretto mediante pizzicotto cutaneo prolungato dei *trigger-points* del corrispondente dermatomero (nostri lavori: Bibliografia nel sito).

Dopo tl di 3 sec., nel sano, il terzo *medio* ureterale si dilata con una intensità $\geq 1,5 \text{ cm.} \leq 2 \text{ cm.}$, per la durata di **20 sec.** esatti e con un riflesso residuo di appena 0,5 cm. (= interstizio).

Dopo ulteriori **6 sec.** dalla cessazione del riflesso – tempo della scomparsa del riflesso o della chiusura dei DEB – si osserva l'inizio del ciclo successivo. In realtà, subito dopo l'applicazione dello stimolo sui relativi *trigger-points* compare un riflesso medio ureterale $< 1 \text{ cm.}$ (= interstizio), seguito dopo 2 sec. dal riflesso appena descritto.

A questo punto anticipiamo la importanza diagnostica della veloce realizzazione del primo riflesso ureterale (= interstizio): un riflesso instauratosi rapidamente è espressione di locali condizioni fisiologiche dei DEB.

INDIVIDUO SANNO.

DEB: Apertura – Durata 20 sec., Intensità $\geq 1,5 \text{ cm.} \leq 2 \text{ cm.}$ \Rightarrow Chiusura 6 sec. (ripet. ciclo)

La valutazione "dinamica" dei parametri di questo riflesso (riflesso ureterale *medio*) è assai ricca di informazione: durante *stress tests* e la manovra di Valsalva, sono quantizzati i vari parametri, che vengono confrontati con i rispettivi valori di base.

Nel sano osserviamo: tl 3 sec., $I \geq 2 \text{ cm.}$, $D > 22 \text{ sec.}$, riflesso residuo 0,5 cm.e tempo della chiusura o scomparsa del riflesso **3-4 sec.** Contemporaneamente, il riflesso ciecale, provocato subito dopo con "intensa" stimolazione degli stessi *trigger-points*, mostra un tl aumentato significativamente, espressione di un netto incremento dell' O₂ tessutale.

Questi dati indicano chiaramente che la *flow-motion* aumenta (apertura "reale" dei DEB) in modo netto per rifornire i tessuti della quantità necessaria di materia-informazione-energia.

In riferimento a quanto scritto prima, a proposito del funzionamento attuale delle anastomosi arterio-venulari, considerando che contemporaneamente le AVA tipo I e II (dove sono presenti) partecipano alla regolazione del flusso microcircolatorio, in questa condizione parliamo di *chiusura* delle AVA anche se, in realtà, i DEB sono *aperti* ben oltre i valori fisiologici di apertura.

Infine, una valutazione dei DEB, ricca di informazione, è rappresentata dal *precondizionamento* di queste strutture microvasali (V. sito citato).

Dell'alterazione congenita dei DEB coronarici e miocardici, causa di acidosi istamica e dell'anomala risposta vasale all'insulina ho già riferito sopra nell'apposito capitolo.

Conclusioni.

I pazienti con IIR sono chiaramente a rischio di cardiopatia ischemica (2), come conferma una lunga esperienza clinica (incluso il mio personale caso: infarto miocardico acuto a 70 aa., insorto nella totale assenza dei noti fattori di rischio generalmente accettati, ma sulla base di una "costituzione semeiotico-biofisica" diabetica, dislipidica, ipertensiva, oncologica ed IIR, controllata da una corretta dieta, etimologicamente intesa: BMI < 25).

Gli autori pensano che l'aumentato rischio sia dovuto alla costellazione di fattori associati con la sindrome di iperinsulinemia-insulinoresistenza (Sindrome di Reaven, classica e "variante"), sebbene IIR di per sé può aumentare il rischio di CAD. Infatti, quattro ampi studi prospettici hanno dimostrato che l'IIR rappresenta un fattore indipendente di rischio di CAD nei maschi Caucasici, ma non nelle donne o in altri gruppi etnici (28-31).

I dati di ricerche cliniche personali (8, 9) mi autorizzano ad affermare che dobbiamo procedere "oltre" i noti fattori di rischio ed anche "oltre" l'iperinsulinemia-insulinoresistenza per comprendere meglio l'insorgenza della cardiovascolopatia, condizione inevitale per una auspicabile prevenzione primaria. Lo studio approfondito dei DEB in generale, e di quelli coronarici in particolare, possibile oggi clinicamente con la **Semeiotica Biofisica**, e le differenti costituzioni semeiotico-biofisiche certamente hanno aperto nuove e promettenti vie di prevenzione primaria dell'arteriosclerosi e della cardiopatia ischemica.

*** Willa A. Hsueh and Ronald E. Law, Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, California 90033.**

Bibliografia.

- 1) Cheatham B. & Kahn CR. Insulin action and the insulin signaling network. *Endocr. Rev.* 16, 117-142, 1995.
- 2) Hsueh WA., Law ER. Pharmacological Treatment and Mechanisms of Insulin Resistance. In: *Lipids and Syndromes of Insulin Resistance. From Molecular Biology to Clinical Medicine.* Eds. I. Klimes, S.M. Haffner, E. Sebková, B.V. Howard and L.H. Storlien. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol.827, 1997.
- 3) 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.
- 5) Haffner SM., D'Agostino R., Jr., Saad MF. et al. Increased insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic African-Americans and Hispanics compared to non-Hispanic whites: The Insulin Resistance Atherosclerotic Study. *Diabetes.* 46, 63-69, 1997.
- 6) Kiesselbach A., Peiris AN., Evans DJ. Mechanisms associating body fat distribution to glucose intolerance and diabetes mellitus: window with a view. *Acta Med. Scand.* 723, 79-89, 1988.
- 7) Hotamisligil GS., Shargill NS., Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 259 (5091): 87-91, 1995.
- 8) 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.*

- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Baron AD., Steinberg H., Brechtel G., Johnson A. Skeletal muscle blood-flow independently modulates insulin-mediated glucose uptake. *Am. J. Physiol.* 266, E248-253, 1990.
- 12) Olefsky JM., Kolterman OG., Scarlett A. Insulin action and resistance in obesity and non-insulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am. J. Physiol.* 243, E15-E30, 1982.
- 13) 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.
- 14) Reaven GM. Role of insulin resistance in human diseases. *Diabetes.* 37, 1595-1607, 1988.
- 15) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Stadio pre-ipertensivo e monitoraggio terapeutico della ipertensione arteriosa. *Omnia Medica Therapeutica. Archivio*, 1-13, 1989-90, 1990.
- 16) Henning BN., Groop L.C. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. *J. Clin. Invest.* 94, 1714-17-21, 1994.
- 17) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Sindrome di Reaven, classica e variante, in evoluzione diabetica. Il ruolo della Carnitina nella prevenzione del diabete mellito. *Il Cuore.* 6, 617, 1996 (PubMed indexed for Medline).
- 18) Baier LJ., Sacchettini CJ., Knowler Wc., et al. An aminoacid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 95(3), 1281-1287, 1995.
- 19) Williams RR., Hunt SC., Hopkins PN., et al. Evidence for single gene contribution to hypertension and lipid disturbances: definition, genetics, and clinical significance. *Clin. Genet.* 73, 1158-1163, 1994.
- 20) Taylor SI., Accili A. Molecular genetics of insulin-resistant diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73, 1158-1163, 1991.
- 21) Zavaroni I., Bonora E., Pagliara M., et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 320, 702-706, 1989.
- 22) Reaven GM., Chen YDI., Jappasen j., et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J. Clin. Invest.* 92, 141-146, 1993.
- 23) Landin K., Stigendal L., Eriksson E., et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism.* 39, 1044-1048, 1990.
- 24) Panahloo A., Mohamed-Ali V., Lane A., et al. Determinants of plasminogen activator inhibitor-1 activity in non-insulin dependent diabetic patients-relationship with plasma insulin. *Thromb. Haemostasis.* 61, 370-373, 1995.
- 25) Curri S.B. *Le Microangiopatie.* Inverni della Beffa, Milano, 1986
- 26) Curri S.B. *Pannicolopatia Mammaria da Stasi, Parte seconda.* Inverni della Beffa, Milano, 1984.
- 27) Bucher O. *Polsterbildungen in den Arterien des Myocards (Polsterkissen und Polsterarterien).* *Schweiz. med. Wschr.* 47, 65-69, 1944.
- 28) Welborn TA., Wearne K. Coronary heart disease, incidence, cardiovascular mortality in Busselton with references to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care.* 2, 154-160, 1979.
- 29) Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to incidence of coronary artery disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care.* 2, 131-141, 1979.
- 30) Cucimetieri P, Eschwege E., Papoz L., et al. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in middle-aged population. *Diabetologia.* 19, 205-210, 1980.
- 31) Wingard DL., Barret-Connor EL., Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care.* 16, 1299-1304, 1995.

