

## LA VALUTAZIONE SEMEIOTICO-BIOFISICA DELL'AMILOIDE INSULARE NELLA DIAGNOSI DEL DIABETE MELLITO TIPO II, ancorchè iniziale.

(Questo articolo è tratto da: **Semeiotica Biofisica. Microangiologia Clinica** in avanzata preparazione. Per ulteriori informazioni V: <http://digilander.iol.it/semeioticabiofisica>)

Il diabete mellito tipo II è una patologia eterogenea e multifattoriale, caratterizzata da alterazioni dell'azione insulinica (insulino-resistenza) e della secrezione di questo ormone (insufficienza delle cellule  $\beta$ -insulari), preceduta per anni o decenni da ipersecrezione, silente sul piano clinico.

Il relativo contributo alla tipologia della sindrome diabetica da parte di queste anomalie, sempre sostenute da errori genetici (ICAEM- $\alpha$ ), evidenziabili *bed-side* come “**costituzione diabetica**”, varia da paziente a paziente e nel corso stesso della sindrome.

Notoriamente, la dieta e lo stile di vita, quando instaurate precocemente, influenzano favorevolmente l'iperinsulinemia-insulinoreistenza.

E' tuttoggi oggetto di discussione se il fattore patogenetico principale è rappresentato dall'insulino-resistenza oppure dalla alterata secrezione dell'ormone. Secondo il personale parere, i due fattori sono indissolubilmente legati tra loro, come dimostra il fatto che la secrezione insulinica fisiologicamente è regolata dalla stessa insulinemia, mediante meccanismo a *feed-back* negativo, attuato attraverso i propri recettori con sede nella membrana delle cellule  $\beta$ -insulari: l'interconnessione tra i due fattori ha luogo a multipli livelli.

Per questi motivi il diabete mellito tipo II si manifesta tardivamente sul piano clinico, dal momento che l'insulino-resistenza nel fegato, nelle cellule adipose “centrali” e nei muscoli scheletrici inizialmente può essere compensata dalla aumentata secrezione insulinica.

Entrambi queste interessanti fenomeni, valutati con la **Semeiotica Biofisica**, sono discussi in precedenti articoli (V. nel sito: Bibliografia).

E.L. Opie nel 1901 (1) descrisse la “degenerazione ialina” delle isole di Langherans nel pancreas di paziente iperglicemici, suggerendo una relazione con il diabete mellito, sebbene in quel tempo la proteina (amiloide) non era stata ancora riconosciuta come prodotto di origine insulare. Soltanto nel 1986 fu identificata la proteina di origine  $\beta$ -cellulare, denominata polipeptide amiloide insulare (2).

L'amiloide, materiale proteico composto da un denso intreccio di fibrille rigide e non, ramificanti, si colora con il rosso Congo ed è birfrangente alla luce polarizzata. Le fibrille sono costituite da 20 proteine e molte sono state associate a specifiche malattie. L'amiloide insulare, presente nel 90 % dei casi di diabete tipo II, è composta da comuni proteine, come la componente dell'amiloide P serica, e proteoglicani tipo eparansolfato, presenti nel siero e nei tessuti sani. La componente dell'amiloide P serica, correlata con le proteine della fase acuta, può legarsi a tutte le forme di fibrille amiloidi, che vengono in tale modo protette dalla proteolisi.

Evidenze sperimentali, inoltre, dimostrano l'importanza di questa proteina nell'amiloidosi *in vivo*: nei topi, dove il gene per la sintesi di questa proteina è inattivato o *knocked-out*, l'esordio dell'amiloidosi sistemica è ritardato e la sua gravità è ridotta.

L'amiloidosi insulare è correlata con la perdita di circa il 40-50 % della massa  $\beta$ -insulare.

Numerosi meccanismi sono stati considerati implicati nella citotossicità dei polipeptidi amiloidi insulari dell'uomo, che formano le fibrille amiloidi e possono subire processi di glicosilazione. L'iperglicemia promuove la formazione di amiloide non soltanto stimolando la produzione di polipeptidi amiloidi insulari, ma anche incrementando la loro capacità fibrillopoietica (3).

Per quanto ci riguarda, il deposito molto *precoce*, osservabile nel 90 % dei casi di diabete mellito tipo II (2, 3), si traduce in un ampliamento dell'interstizio locale, valutabile clinicamente

con la **Semeiotica Biofisica** e, di conseguenza, utilizzabile per la prevenzione e la diagnosi anche precoce della patologia.

Un punto importante è la *precocità* del deposito dell'amiloide nelle isole pancreatiche, che consente di corroborare la diagnosi di RTG, fatta con altri segni semeiotico-biofisici, in quanto noi abbiamo riscontrato l'aumento del volume interstiziale (= intensità del riflesso pancreatico-ureterale "in toto") a partire dallo stadio di iperinsulinemia-insulinoreistenza in una percentuale di individui *superiore* a quella ammessa da altri autori, sopra riferita (3).

Questi due fatti, su cui ritorneremo, sono meritevoli di attenta riflessione e corroborano quanto da noi scritto a proposito del ruolo primario svolto dal riflesso pancreatico-ureterale "in toto".

Dal punto di vista della pratica applicazione, durante la stimolazione cutanea "intensa" del VI dermatomero toracico (la cute soprastante le emiarcate costali all'incrocio con l'emiclaveare), prima si valuta l'entità del riflesso ureterale "in toto", il cui tl 3 è sec., e poi quella del tl del riflesso gastrico aspecifico e/o ciecale (NN = 12 sec.). Procedendo in questa maniera si ottengono utili informazioni ai fini dell'indagine del modo di essere e di funzionare delle cellule  $\beta$ -insulari pancreatiche.

A questo proposito, ricordiamo il notevole valore diagnostico della *durata* del riflesso gastrico aspecifico e ciecale: mentre normalmente la durata è 3-4 sec., un valore  $\geq 4$  sec., *anche se il tl è fisiologico* (NN = tl 12 sec.), indica la presenza di RTG, successivamente corroborata mediante il fenomeno del *precondizionamento*.

Uno dei *segni precoci* della patologia diabetica e, persino, del **rischio "genetico"** del dismetabolismo glicidico, è l'aumento del volume interstiziale pancreatico, correlato alla disfunzione del microcircolo insulare, come accade per tutte le altre patologie umane di differente natura. Infatti, nei soggetti "sani" con **rischio reumatico**, per esempio, la stimolazione intensa dei *trigger-points* del *sinovium* provoca un riflesso ureterale "in toto" superiore alla norma (NN  $\leq 1$  cm.), in rapporto diretto con la gravità del rischio stesso.

In caso di iperinsulinemia-insulinoreistenza, a partire dallo stadio iniziale, la stimolazione dei *trigger-points* pancreatici causa un riflesso ureterale "in toto", la cui intensità è in relazione con la gravità della secrezione ed attività insulinica, valutata clinicamente mediante le note procedure, illustrate nel sito. La correzione della disfunzione provoca la normalizzazione dei segni semeiotico-biofisici, in accordo ai criteri di Henle-Kock.

L'entità della dilatazione ureterale è soprattutto in funzione del deposito amiloideo insulare, "caratteristico" del diabete mellito tipo II (> 90 % dei casi nella nostra esperienza).

Infatti, nel *diabete mellito insulino-dipendente, tipo I*, dove manca il deposito di amiloide, il riflesso pancreatico-ureterale "in toto" è nei *limiti della norma*.

Da quanto precede si comprende la possibilità di accertare e quantizzare, a partire dagli stadi iniziali ed asintomatici fino ad oggi non passibili di riconoscimento "clinico", l'iperinsulinemia-insulinoreistenza anche mediante la semplice e rapida ricerca del riflesso pancreatico-ureterale "in toto" mediante stimolazione "intensa" del VI dermatomero toracico.

Secondo nostre ricerche, nella quasi totalità dei casi di diabete mellito tipo II, ad iniziare dagli stadi precocissimi, l'intensità del riflesso pancreatico-ureterale "in toto" è  $\geq 1$  cm. (NN  $\leq 1$  cm.), in relazione alla gravità del deposito amiloideo, che raggiunge il massimo valore (intensità del riflesso = 2-3 cm.) nella malattia conclamata. Identici risultati offre la valutazione della intensità del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico e pancreatico-ciecale (NN  $\leq 1$  cm.).

Come abbiamo riferito altrove (Glossario), in pazienti affetti da *emocromatosi*, questo valore parametrico corrobora la presenza di depositi interstiziali (amiloidei nel diabete), poichè soltanto nelle malattie da "deposito" eccessivo di materiale estraneo è possibile osservare simili ampliamenti dello spazio interstiziale, espressione della coerenza interna ed esterna della teoria semeiotico-biofisica. Infatti, nel diabete mellito tipo I, insulino-dipendente, dove manca il deposito di amiloide insulare, non è documentabile l'ampliamento interstiziale, per cui, dal punto di vista

microangiologico-clinico, non si osserva un riflesso ureterale “in toto” accentuato, ma di normale intensità ( $\leq 1$  cm.).

Per quanto riguarda la pratica valutazione di questo interessante ed utile segno bisogna ricordare che, una volta quantizzato questo riflesso, successivamente, durante la stessa applicazione del metodo, si procede con la indagine dei parametri del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico o ciecale, che notoriamente consentono di raccogliere preziose informazioni a proposito dell'attività funzionale attuale delle cellule  $\beta$ -insulari (tl dei due riflessi = 12 sec. ; Intensità  $\leq 1$  cm. ).

Ricordiamo, infine, la possibilità di esecuzione del *precondizionamento* anche del riflesso pancreatico-ureterale “in toto”, che offre identiche informazioni sulla funzione delle stesse cellule: la fisiologica intensità di questo segno e il normale esito del *precondizionamento* permettono di escludere il diabete mellito.

A conclusione di questo importante capitolo, è bene sottolineare che il facile, rapido, quantitativo ed affidabile riconoscimento “clinico” del rischio *diabetico* e del diabete mellito in atto, ovviamente, senza dubbio alcuno rappresenta un *momento epocale nella diabetologia*.

L'insorgenza della fenomenologia clinica diabetica, è preceduta notoriamente per la durata di anni o decenni dallo *stadio pre-morboso, pre-metabolico*, asintomatico e, quindi, pericoloso, dove iniziano le temute complicazioni, che si aggravano col passare del tempo se non sono riconosciute tempestivamente e conseguentemente trattate.

In realtà, una volta diagnosticato il rischio diabetico (**costituzione diabetica**), è auspicabile che la pronta attuazione delle opportune misure, prima di tutto dietetiche in senso etimologico, consegua la prevenzione *primaria* della sindrome diabetica in un gran numero di casi, evitando, in tale modo, l'insorgenza e la progressione delle note complicazioni – macro- e micro- vascolari, retiniche, renali, coronariche, ecc. – tutte passibili oggi della precoce diagnosi e del monitoraggio terapeutico con l'aiuto della **Semeiotica Biofisica**.

#### Biografia.

- 1) Opie E. L. *The relation of diabetes mellitus to lesions of pancreas: hyaline degeneration of the islands of Langerhans*. J.Exp.Med. 5, 52-40, 1901).
- 2) Westermarck P., Wernstedt C., Wilander E., Sletten A. *A novel peptide in the calcitonin gene related peptide family as an amyloid fibril protein in the endocrine pancreas*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 140, 827-831, 1986).
- 3) Hoepfner V. W.M., Ahren B. *Islet Amyloid and Type 2 Diabetes Mellitus*. N.Engl.J.Med. 6, 411-419, 2000.