

## DALLE COSTITUZIONI SEMEIOTICO-BIOFISICHE DIABETICA E DISLIPIDEMICA AL DIABETE MELLITO TIPO 2.

Introduzione. ....	1
Le costituzioni dislipidemia e diabetica. ....	1
Precondizionamento del tessuto adiposo e del pancreas nella diagnosi clinica delle costituzioni dislipidemia e diabetica. ....	2
Valutazione dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco (DEB) del Tessuto Adiposo e del Pancreas, sia nel sano che nel malato. ....	4
Lipidi e Insulino-Resistenza.....	6
Genetica delle malattie complesse. ....	6
Regolazione della Bilancia Energetica. ....	6
Il Ruolo della Leptina nell'Obesità e il Bilancio energetico.....	7
Lipidi, Insulino-Resistenza nel Muscolo Scheletrico e Diabete Mellito tipo 2. ....	8
Costituzioni diabetica e dislipidemia, Accumulo tessutale di Lipidi, Iperinsulinemia-Insulinoresistenza, Sindrome Metabolica, classica e “variante”, e Diabete mellito tipo 2: il punto di vista semeiotico-biofisico. ....	9
Conclusione: “Elliot P Joslin aveva ragione”. ....	11
References. ....	13

### Introduzione.

Indipendentemente dalla loro natura infiammatoria, infettiva, degenerativa, metabolica, neoplastica, le malattie insorgono ed evolvono in relazione alla costituzione individuale, perché i fattori *ambientali*, sicuramente importanti e determinanti, interagiscono con i fattori *genetici*, come dimostra l'evidenza clinica.

Come estremo esempio, consideriamo la patologia “traumatica”: se il traumatizzato non muore, ovviamente, la frattura evolve e si conclude in rapporto alla costituzione del paziente. Infatti, casi perfettamente uguali, per quanto concerne la gravità del trauma e delle sue conseguenze, seguono destini completamente differenti: alcuni guariscono in modo rapido e perfetto, mentre altri vanno incontro a morbidità e mortalità, provocate da complicazioni correlate chiaramente con l'efficacia riparativa dei tessuti, formazione di callo osseo, riproduzione tessutale, etc., eventi tutti *geneticamente* orientati.

Il ruolo primario svolto dalla (e) **costituzione(i)** risulta chiaro nelle malattie infettive, come le comuni malattie dell'infanzia, di origine virale, che evolvono specialmente, ma non esclusivamente, in rapporto con la situazione psico-fisica dell'individuo, accanto alla risposta al trattamento, naturalmente, dove oggi giorno i vaccini specifici si sono rivelati coronati da successo, che dipende, ancora una volta, dalla risposta anticorpale, geneticamente orientata.

Il **fattore costituzionale**, inoltre, recita il suo ruolo di primo piano nelle malattie degenerative, metaboliche, nelle infiammazioni croniche e nei tumori maligni, come ho dimostrato in precedenti lavori (V. il sito HONCode, N° 233736, [www.semeioticabiofisica.it](http://www.semeioticabiofisica.it), Costituzioni Semeiotico-Biofisiche).

### Le costituzioni dislipidemia e diabetica.

L'evidenza clinica dimostra che la **costituzione dislipidemia** esiste *necessariamente*: tra individui confrontabili per età, sesso, stato sociale stile di vita, dieta, etc., alcuni sono dislipidemici mentre altri mostrano normali livelli ematici dei lipidi.

Inoltre, tra i figli di genitori dislipidemici, alcuni soltanto hanno alte concentrazioni ematiche di colesterolo (Col. Totale e/o LDL) e di trigliceridemia, naturalmente, nelle identiche condizioni, per es., quando la dieta, etimologicamente parlando, è la stessa.

Infine, tra pazienti con identici valori della concentrazione ematica di lipidi la gravità delle note complicazioni risulta chiaramente differente. Ne consegue che il “reale” rischio della dislipidemia, basato su alterazioni *genetiche*, sicuramente esiste, come mi consente di affermare l’evidenza clinica riferita, in accordo con i risultati delle attuali indagini genetiche.

La **Semeiotica Biofisica** permette al medico di riconoscere rapidamente, in pochi minuti, al letto del malato ed in modo “quantitativo”, sia la presenza della **costituzione dislipidemica** che di quella **diabetica**, mediante numerosi metodi, che richiedono naturalmente una differente conoscenza di questa originale semeiotica.

Nell’interesse del lettore non ancora esperto nella originale diagnostica, illustrerò di seguito due modi di facile applicazione, sicuramente affidabili nel riconoscere **situazioni dislipidemiche**, ancorchè in stadio iniziale, finora non diagnosticabili clinicamente. Successivamente descriverò l’analoga metodica per la diagnosi della **costituzione diabetica**.

Infatti, nella mia esperienza clinica di 45 anni, ho osservato che il **prediabete**, quando è presente l’insulino-resistenza ormai da lungo tempo, e le cellule  $\beta$  delle isole di Langherans secernono una quantità maggiore di insulina e amilina, sostanza amiloidogena, in accordo con P. Hayden (27, 28), nonostante la glicemia normale, da anni o decenni era già presente la alterazione della regolazione del metabolismo lipidico, o più precisamente la **costituzione semeiotico-biofisica dislipidemica**, magari non accompagnata dall’aumento della lipidemia, ma complicata dal deposito lipidico *dentro* le cellule muscolari ed epatiche (V. avanti).

## **Precondizionamento del tessuto adiposo e del pancreas nella diagnosi clinica delle costituzioni dislipidemica e diabetica.**

### 1) Precondizionamento del tessuto adiposo addominale.

E’ nota la grande differenza anatomo-funzionale esistente tra il tessuto adiposo “centrale”, per es., il tessuto adiposo viscerale ed addominale, e quello “periferico”, per es. delle cosce. L’insulino-resistenza interessa esclusivamente il tessuto adiposo centrale, come da noi dimostrato clinicamente (21, 25).

Il precondizionamento semeiotico-biofisico è il metodo basato sul confronto dei valori parametrici di alcuni riflessi, valutati “quantitativamente”, in un primo tempo, *a riposo* (valore basale), e, quindi, in una seconda valutazione, eseguita dopo *esattamente 5 sec.* di intervallo dalla prima: nel sano, i valori parametrici aumentano in modo statisticamente significativo.

Dal punto di vista microangiologico clinico, con questo strumento clinico il medico valuta con precisione sia la struttura che la funzione del locale sistema microvascolotessutale e, quindi, la Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM) del tessuto adiposo locale.

Dal punto di vista tecnico, è inevitabile la conoscenza, per lo meno, della semplice percussione ascoltata dello stomaco (Fig.1) ([www.semeioticabiofisica.it](http://www.semeioticabiofisica.it), Pagina Tecnica N° 1).

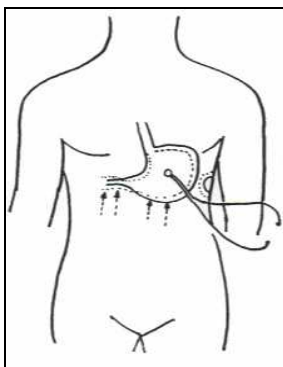


Fig. 1

*La figura mostra sia la precisa localizzazione del tamburo del fonendoscopio che le linee centripete, su cui deve essere applicata la percussione ascoltata, diretta e delicata, per delimitare appropriatamente la grande curvatura gastrica, in pratica soltanto un suo breve tratto.*

In un individuo, supino e psico-fisicamente rilassato, il pizzicotto cutaneo persistente della cute addominale (la regione addominale laterale, a ds oppure a sn, o vicino all'ombelico) provoca *fisiologicamente* il riflesso gastrico aspecifico (Fig.1): nello stomaco, sia il fondo che il corpo sono dilatati, mentre il giunto antro-pilorico si contrae, dopo un tempo di latenza di **8 sec. esatti**.

Nel sano, inoltre, immediatamente dopo il *precondizionamento*, il tl aumenta nettamente salendo a **≥ 10 sec.**

Al contrario, nei soggetti con **costituzione dislipidemica** e ovviamente nei **pazienti dislipidemici**, il tl basale risulta **≤ 8 sec.** e dopo il *precondizionamento* appare o lo stesso oppure ridotto, in relazione inversa con la gravità della sottostante malattia.

Tralasciando di discutere la fisiopatologia, certamente interessante, di questi eventi, al momento è sufficiente sapere che il comportamento dei parametri dei vari riflessi è in funzione della locale Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM), che, a sua volta, è strettamente correlata con la struttura e la funzione di importanti strutture microcircolatorie, essenziale nel convogliare il flusso del sangue nei capillari nutrizionali.

**Anomalie microcircolatorie, geneticamente provocate, accompagnano sempre le alterazioni parenchimali, di identica origine, in accordo col concetto Tischendorfiano di Angiobiotopie. Pertanto, la Semeiotica Biofisica consente di studiare “ clinicamente ” le seconde mediante la valutazione qualitativa-quantitativa delle prime.**

Tra queste strutture microvascolari, noi consideriamo, in seguito, soltanto gli ubiquitari Dispositivi Endoarteriolarli di Blocco (DEB). Infatti, in accordo con le nostre ricerche (V. la Bibliografia nel sito <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>), informazioni “genetiche” alterate influenzano sia la struttura-funzione del parenchima, oggi passibile di valutazione clinica grazie alla **Semeiotica Biofisica**, che ha permesso la nascita della *Microangiologia Clinica*.

Per quanto riguarda la diagnosi della **costituzione diabetica**, il medico la riconosce in modo semplicissimo mediante il *precondizionamento pancreatico*: nel sano, il pizzicotto persistente, a livello del VI dermatomero toracico (= cute dell'epigastrio, subito sotto l'emiarcata costale di ds. o sn.), provoca il riflesso gastrico aspecifico dopo un tempo di latenza di **12 sec.-13 sec.** (in rapporto al periodo della valutazione), che aumenta a **≥ 14 sec.** immediatamente dopo il *precondizionamento*.

Al contrario, in caso di iperinsulinemia-insulino resistenza, il riflesso pancreatico-gastrico aspecifico di base risulta **13 sec. – 14 sec.;** dopo il *precondizionamento* sale a **> 14 sec.** in presenza

di cellule  $\beta$ -insulari ancora funzionanti efficacemente. Invece, negli individui con compromissione iniziale funzione delle cellule  $\beta$  delle isole di Langherans (= *lenta evoluzione diabetica*), il tl basale può essere nei valori normali, ma dopo il preconditionamento o persiste invariato oppure si riduce, in relazione alla gravità della **costituzione diabetica** ormai in lenta evoluzione verso il diabete tipo 2. Per ulteriori informazioni, V. il mio sito HONCode 233736, [www.semeioticabiofisica.it](http://www.semeioticabiofisica.it) Costituzioni Semeiotico-Biofisiche.

## Valutazione dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco (DEB) del Tessuto Adiposo e del Pancreas, sia nel sano che nel malato.

Prima di procedere oltre, il lettore deve ricordare che i DEB (Fig. 3) (2, 3), presenti in tutti i tessuti, sono strutture microvascolari differenti per forma, costituite da cellule muscolari lisce, collocate in modo differente e coperte da endoteli. Localizzate in due stazioni (prima e seconda stazione) lungo le piccole arterie, secondo Hammersen, cioè con media è formata da 2 o più strati di *smooth muscle cells*. La funzione dei DEB è quella di dirigere in modo appropriato il flusso ematico verso il letto capillare relativo.

Il meccanismo d'azione di queste strutture ubiquitarie è ovvio, in quanto la loro contrazione provoca incremento del volume di sangue circolante in loco, mentre il rilassamento dei DEB causa ostruzione, più o meno intensa, del lume arteriolare; questi parametri sono valutati rispettivamente come intensità e durata della dilatazione del terzo ureterale medio e, rispettivamente, della sua scomparsa (Fig.2).

La valutazione "clinica" semeiotico-biofisica dei DEB consiste, di conseguenza, nella valutazione del riflesso ureterale "medio" (dilatazione del terzo medio dell'uretere), causato dal pizzicotto cutaneo persistente di *media* intensità del tessuto adiposo che noi indaghiamo (V. sopra) (Fig.2).

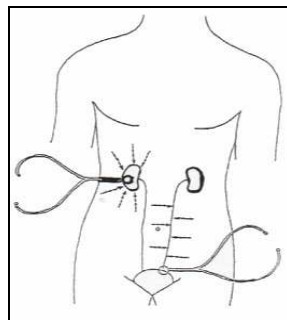


Fig. 2

*Nella figura sono indicate chiaramente le sedi del tamburo del fonendoscopio e le linee orizzontali su cui bisogna applicare la percussione ascolata, in modo diretto e delicato, per delimitare con precisione i reni e gli ureteri.*

Dopo un tempo di latenza di 3-4 sec., appare la dilatazione (< 1 cm. = interstizio) del terzo ureterale medio, o riflesso ureterale medio, che nel sano persiste per **20 sec.** esatti e, quindi, scompare esattamente per **6 sec.**

E' interessante il fatto che, nel sano, il *preconditionamento* allunga la durata di apertura del microvaso, che aumenta fino a circa **22 sec.**, mentre provoca la riduzione della durata della

chiusura, che si riduce a  $\leq 5$  sec., in relazione alla efficacia della Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM).

Al contrario, in presenza di **costituzione dislipidemica** e **dislipidemia**, naturalmente, la durata di base del riflesso (= contrazione dei DEB) risulta  $\leq 19$  sec. (NN = 20), e la sua scomparsa persiste per 7 sec. (NN = 6 sec. precisi).

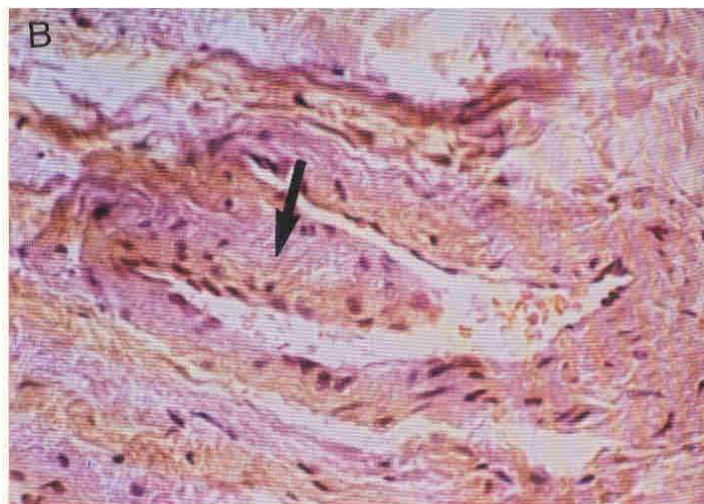


Fig. 3

La figura mostra, in modo elegante, un caratteristico DEB del tipo a “proboscide di elefante”, a larga base di impianto.

(da: S.B. Curri, “mio Maestro” di Microangiologia, Le Microangiopatie, Ed. Inverni della Beffa, per gentile permesso)

Inoltre, subito dopo il *precondizionamento*, questi valori anormali restano immutati, cioè identici a quelli di base, oppure la contrazione dei DEB – durata del riflesso ureterale medio – appare ridotta in modo statisticamente significativo, mentre la sua scomparsa, “chiusura” o rilassamento dei DEB, è maggiore di prima (**7-8 sec.**), in relazione alla gravità del sottostante **dismetabolismo lipidico**, indipendentemente dalla presenza di alterati valori della lipidemia.

In modo analogo, il medico può valutare i DEB del *microcircolo pancreatico* mediante stimolazione dei *trigger-points* del VI dermatomero toracico impiegando un pizzicotto cutaneo di “media” intensità.

In conclusione, la precisa valutazione della microcircolazione del tessuto adiposo “centrale” permette, in maniera veramente facile, di valutare la locale RFM e, quindi, di riconoscere la **costituzione dislipidemica** iniziando dalle prime decadi di vita, quando i livelli ematici dei lipidi (Colest. Totale, LDL, HDL, non-HDL, ecc.) sono ancora nei normali valori.

Un grande numero di altre valutazioni semeiotico-biofisiche, certamente più eleganti, la cui attuazione richiede naturalmente una sicura conoscenza dell’originale semeiotica fisica, permette al medico di raccogliere molte informazioni sulla locale situazione metabolica e conseguentemente sulla risposta ai vari ormoni, inclusa l’insulina (V. *Stato Post-Assorbimento*, nel sito citato sopra <http://www.semeioticbiofisica.it/microangiologia>).

## Lipidi e Insulino-Resistenza.

Sebbene studi genetici e fisiologici non abbiano ancora accertato le cause dell'**obesità** e/o del **diabete**, l'adipocita è considerato oggi il maggior colpevole di un grande numero di malattie croniche associate all'obesità.

Quando gli adipociti accumulano eccessivamente sostanze grasse e si riduce l'ossidazione lipidica o è compromessa la sintesi lipidica, il sovrafflusso di grasso via via si accumula nei tessuti non destinati al suo immagazzinamento, come il muscolo scheletrico, il fegato ed il pancreas (1).

Recentemente, una nuova conoscenza è emersa sui meccanismi molecolari alla base dell'influenza negativa sulla risposta dei recettori insulinici da parte del deposito ectopico di grasso (1,2). Questa informazione certamente porterà a nuovi mezzi farmacologici atti ad incrementare l'ossidazione lipidica in tessuti insulino-dipendenti, riducendo, pertanto, l'insulino-resistenza.

Una rassegna delle recenti strategie che mirano alla prevenzione o al ritardo dello sviluppo del diabete tipo 2 in soggetti a rischio lascia sperare che mutamenti nello stile di vita (modificazioni dietetiche ed aumentata attività fisica) possono essere efficaci nella prevenzione diabetica.

Il problema essenziale da risolvere oggi è stabilire linee guida coronate da successo per strategie finalizzate a mutare nel pubblico il presente modo di vivere ed un ambiente che predilige il consumo eccessivo di cibi insani e la vita sedentaria. Soltanto una nuova politica sanitaria, associata ad un mutamento nella produzione di alimenti che prediliga quelli più sani da parte delle numerose industrie alimentari, potrebbe essere d'aiuto nel frenare l'allarmante aumento della prevalenza delle patologie collegate al benessere (1).

## Genetica delle malattie complesse.

Alcuni lavori si sono occupati dei risultati ottenuti in indagini genetiche condotte al fine di identificare nuovi geni suscettibili per l'obesità e/o il diabete tipo 2 (2, 3, 4). Tuttavia, nonostante le nuove informazioni, c'è ancora insuccesso nella identificazione di nuovi geni per patologie complesse, con la eccezione della identificazione della calpaina 10 per i diabetici Americo-Messicani (5, 6).

I vari dati sottolineano l'importanza di potenziali reperti *falsi-positivi* e *falsi-negativi* negli studi sul genoma e la necessità di replicare i risultati nelle stesse e/o differenti popolazioni. Ancora più significativo è il fatto che gli autori affermarono che, dalla scoperta e conferma di nuovi geni con loci genetici di suscettibilità, c'è una veramente enorme mole di lavoro per precisarne ed interpretarne correttamente le relazioni, attraverso strategie di *linkage disequilibrium* ed altre tecniche (7).

Molti gruppi lavorano attualmente alla clonazione di questi nuovi geni utilizzando metodiche differenti, variamente associate: *positional cloning*, strategie di espressione genica.

La natura poligenica delle malattie complesse rende certamente molto complicata la ricerca di nuovi geni. Il progresso in questa ricerca sarà accelerato se fondi per lo studio verranno diretti verso l'analisi QTLs (*quantitative trait loci*) nell'animale: topi e ratti (7).

Secondo il mio parere, tutte le alterazioni del mit-DNA, in verità poco considerato dagli autori, e del n-DNA convergono verso ben definite modificazioni *biologiche* sia nel parenchima che nei relativi microvasi; oggi, questi ultimi possono essere oggetto di indagini da parte della **Semeiotica Biofisica**.

## Regolazione della Bilancia Energetica.

Una ormai vasta letteratura ci ricorda che l'obesità è sempre il risultato di una positiva bilancia, una condizione in cui l'assunzione di cibo eccede la spesa calorica. Tuttavia, la crescente

evidenza indica che alcuni modelli animali di obesità e parimenti l'uomo sono predisposti ad acquistare peso a causa di una compromessa ossidazione del grasso e della dispendio energetico.

Non deve quindi sorprendere che le specie che si evolvono in un ambiente piuttosto limitato di energie possano aver sviluppato meccanismi di sopravvivenza in cui il dispendio energetico e la ossidazione lipidica erano contratti al massimo. Noi tutti dobbiamo tenere presente l'importanza del lavoro del dottor Dennis McGarry Jr., che scoprì e mise in evidenza il ruolo primario del malonil-CoA quale meccanismo di rilevamento del combustibile al momento disponibile, in grado di spostare la bilancia lipidica verso la lipogenesi oppure verso la ossidazione lipidica (8, 9, 10).

I ruoli fondamentali, svolti dalle carbossilasi dell'acetil-CoA e dal carnitina-palmitoil-transferasi I per la bilancia lipidica dei tessuti, erano ancora una volta messi in risalto e proposti come potenziali bersagli per la terapia farmacologica. In questo gruppo di presentazioni, i risultati di studi fisiologici classici erano forniti a sottolineare che il 40% dell'insulino-resistenza può essere dovuta alla compromissione del trasporto dell'insulina nelle cellule sensibili all'ormone e che il restante 60% era conseguenza di difetti intracellulari. L'accento era portato, quindi, sulla importanza del grasso viscerale. In altre parole, veniva evidenziata la base per lo studio di un nuovo asse, cioè, l'asse epato-viscerale.

In paragone a precedenti simposi, molta minore importanza veniva attribuita agli acidi grassi liberi circolanti ed al circolo di Randle (11) in ricerche più recenti (12, 13), secondo cui, il ruolo principale sarebbe svolto dal grasso e dai metaboliti lipidici accumulanti nelle cellule (12, 13). Degno di sorpresa il fatto che l'assunzione del cibo, ma non il metabolismo lipidico, è generalmente misurato nei roditori (1). Il contrario, tuttavia, è vero nell'uomo. E' ora importante che ricercatori interessati negli studi della regolazione del peso corporeo si rendono conto del valore di indagare entrambe le parti della bilancia dei macronutrienti. Alcune moderne tecniche dell'immagine possono dimostrarsi molto importanti nel disegnare il destino dei substrati energetici dalla ingestione e dall'assorbimento nell'apparato digerente fino alla loro ossidazione e al deposito nei tessuti.

## **Il Ruolo della Leptina nell'Obesità e il Bilancio energetico.**

Un alterazione minore e cronica nell'equilibrio tra assunzione energetica e dispendio energetico può condurre all'obesità. Sia il soggetto magri che quelli obesi sono in grado di raggiungere eventualmente l'equilibrio energetico e la regolazione del loro peso corporeo implica che la massa di tessuto adiposo è "sensibilizzata", portando a risposte appropriate di assunzione energetica e di dispendio energetico.

La clonazione del gene *ob* e l'identificazione della proteina da esso codificata, la leptina, hanno fornito un sistema di segnali della quantità di energia disponibile per il cervello. La leptina un ormone secreto dalle cellule adipose, agisce nei roditori mediante recettori ipotalamici che conducono all'inibizione dell'alimentazione ed aumentano la temogenesi.

E' stato descritto un meccanismo di regolazione a *feed-back* con re distinti stadi: (1) un sensore (la leptina prodotta dalle cellule adipose) provvede al monitoraggio della dimensione della massa di tessuto adiposo; (2) centri ipotalamici ricevono ed integrano l'intensità del segnale leptinico attraverso recettori specifici (LRb); (3) sistemi effettori, incluso il sistema nervoso simpatico, controllano le due principali determinanti della bilancia energetica, l'introduzione di energia e il consumo energetico.

Mentre questo sistema di regolazione a *feed-back* è bene definito nei roditori, molti sono i punti da chiarire a proposito della sua applicabilità alla regolazione del peso corporeo nell'uomo (14). La quantità di produzione della leptina è in rapporto all'obesità, ma una ampia porzione di variabilità interindividuale della concentrazione di leptina plasmatica è indipendente dalla adiposità corporea. Il sesso è un fattore importante nel determinare la leptina plasmatica, poiché le donne presentano concentrazioni di leptina significativamente maggiori di quelle degli uomini per ogni dato grado di massa adiposa. L'espressione del mRNA del gene *ob* è regolato verso l'alto dai

glucocorticoidi, mentre la stimolazione del sistema nervoso simpatico inibisce la secrezione leptinica. Inoltre, nell'uomo la leptina non è un fattore di sazietà perché cambiamenti nella introduzione del cibo non induce a breve termine aumento dei livelli ematici di leptina.

Dopo il suo legame ai rispettivi recettori LRb nel ipotalamo, la leptina stimola una specifica catena di segnali che esita nell'inibizione di alcuni neuropeptidi stimolanti l'appetito, mentre vengono contemporaneamente stimolati peptidi anoressigeni.

I neuropeptidi stimolanti l'appetito, regolati verso il basso dalla leptina sono il neuropeptide Y (NPY), l'ormone concentrante la melanina (MCH), l'orexina e il peptide agouti-correlato (AGRP). I neuropeptidi anoressigeni, regolati verso l'alto dalla leptina, sono l'ormone-a stimolante i melanociti (α-MSH), che agisce sul recettore melanocortina-4 (MC4R), il trascrittore regolato dalla cocaina e dall'anfetamina (CART) e l'ormone di rilascio per la corticotropina (CRH) (14).

Uomini obesi mostrano alte concentrazioni ematiche di leptina correlate con l'intensità del tessuto adiposo, ma questi elevati livelli di segnale leptinico non inducono le attese risposte, cioè, la riduzione dell'assunzione di cibo e l'incremento del dispendio energetico. Questi fatti suggeriscono che gli obesi sono resistenti agli effetti della leptina endogena. Una siffatta resistenza è rivelata anche dal mancato effetto della leptina esogena somministrata agli obesi, che in essi non provoca perdita di peso. Il meccanismo che spiega la resistenza alla leptina nell'uomo obeso include una limitazione del sistema di trasporto attraverso la barriera emato-encefalica per la leptina e la inibizione delle vie di segnalazione della leptina in neuroni ipotalamici leptina-resistenti.

Nei periodi di deficit energetici, la riduzione dei livelli plasmatici della leptina eccede la percentuale del livello al quale i depositi di grasso diminuiscono. La riduzione del segnale leptinico provoca alcune risposte neuro-endocrine tendenti a limitare la perdita di peso, come la fame, il comportamento alimentare e la soppressione dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei.

Viceversa, è poco probabile che la leptina si è sviluppata per prevenire l'obesità quando cibi appetibili sono disponibili, perché gli elevati livelli di leptina a seguito dell'aumento della massa di tessuto adiposo non previene l'obesità (14).

In conclusione, nell'uomo, il sistema di segnali leptinici sembra essere principalmente interessato a mantenere un adeguato deposito energetico finalizzato alla sopravvivenza nei periodi di deficit energetico. Il suo ruolo nell'eziologia dell'obesità umana è dimostrato soltanto in situazioni veramente eccezionali di assenza di leptina (mutazione del gene per la leptina o del gene per i suoi recettori), che provoca una sensazione interna di estrema fame ed esita in una cronica stimolazione di intensa assunzione di cibo (14).

## **Lipidi, Insulino-Resistenza nel Muscolo Scheletrico e Diabete Mellito tipo 2.**

Sono numerose le evidenze per, e i meccanismi sospettati dell'insulino-resistenza muscolare (15). L'incremento acuto degli acidi grassi liberi provoca l'insulino-resistenza in poche ore, con un deposito accumulato lipidico nel muscolo come si osserva nella insulino-resistenza causata da un più prolungato apporto lipidico con la dieta nei roditori. Sebbene relazioni causali non sono così nette negli stati di insulino-resistenza umana, come obesità e diabete tipo 2, ora si ammette che anche in queste situazioni c'è accumulato lipidico nel tessuto muscolare, come consente di affermare la **Semeiotica-biofisica** (= i movimenti dei riflessi ureterali superiori ed inferiori sono più lenti del normale).

Il classico ciclo acidi grassi-glucosio di Randle rappresenta *soltanto uno* dei numerosi meccanismi attraverso cui gli acidi grassi possono influenzare il metabolismo glicidico e l'azione dell'insulina. Tra gli altri, un fattore chiave è considerato l'accumulo di acil-CoAs a catena lunga, che possono alterare l'azione insulinica per mezzo di numerosi meccanismi, inclusa l'attivazione cronica dell'isoforma della protein-chinasi Co l'accumulo di ceramide (15). Queste interazioni sono fondamentali per la comprensione degli effetti metabolici dei nuovi "sensibilizzatori" dell'insulina, per es., i tiazolidindioni, che modificano il metabolismo lipidico e migliorano la sensibilità della



cellula muscolare all'insulina nelle condizioni di insulino-resistenza. Un recente studio ha messo in evidenza un possibile ruolo dei lipidi nel deterioramento della cellula beta ("lipotossicità") associata al diabete tipo 2.

Numerosi autori hanno dimostrato (16-20) che a) l'incremento artificiale dei FFA circolanti può, nel corso di poche ore, esitare nella soppressione veramente significativa dell'assunzione di glucosio insulino-mediata (IMGU) nel muscolo in soggetti sani; b) questo effetto è correlato in senso temporale con l'accumulo di TG nelle cellule del muscolo striato; c) la dieta che riduce il livello tissutale di TG migliora la sensibilità all'insulina e, fatto di essenziale interesse, fa regredire il diabete nel modello animale di diabete tipo 2; d) l'aumento nell' IMGU sopra riferito in studi *cross-sectional* nell'uomo quasi certamente contribuisce nell'associato declino della sensibilità insulinica nel muscolo.

Tuttavia, non tutti i pazienti obesi, colpiti inizialmente dalla **costituzione dislipidémica** e successivamente dall'iperinsulinemia-insulino resistenza, alla fine soffrono di **diabete mellito**: tra questi individui, soltanto i portatori anche di **costituzione diabetica** (17, 21) (V. i siti citati sopra, Costituzioni Semeiotico-Biofisiche) possono lentamente soffrire di dismetabolismo glicidico.

### **Costituzioni diabetica e dislipidémica, Accumulo tissutale di Lipidi, Iperinsulinemia-Insulinoreistenza, Sindrome Metabolica, classica e "variante", e Diabete mellito tipo 2: il punto di vista semeiotico-biofisico.**

In modo analogo alla raccolta dei dati al letto del malato con la **Semeiotica Biofisica** in caso di epatosteatosi, in pazienti dislipidémici (**costituzione dislipidémica**) il medico oggi può valutare i depositi lipidici nel muscolo striato e nel fegato, perché la nuova semeiotica fisica permette di riconoscere questi eventi in modo preciso.

A questo punto, prima di tutto, noi dobbiamo considerare la differenza biologica del deposito lipidico tissutale, all'interno delle cellule, da quello interstiziale (22).

Il lavoro di numerosi laboratori ha dimostrato che negli uomini e nei roditori il contenuto tissutale dei TG, come risulta dalla valutazione mediante estrazione di Folch da campioni di tessuto e da successive analisi chimiche, presenta una relazione negativa nei confronti della sensibilità insulinica di tutto il corpo (22).

A questo proposito si ricordi lo studio di Pan e coll. (23) negli Indiani Pima, in cui ogni soggetto fu sottoposto a *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* per determinare la sensibilità insulinica di tutto il corpo – non selettiva – e, quindi, fornì una biopsia muscolare per il dosaggio chimico del contenuto totale di TG. Sebbene sia stata riscontrata una grossolana relazione negativa tra questi due parametri, persiste ancora incertezza sulla esatta localizzazione anatomica dei TG misurati.

In altre parole, quanti TG sono presenti dentro le cellule e quanti, invece, originano dal tessuto adiposo con sede nell'interstizio tra le fibre muscolari? Noi comprendiamo che variazioni nella componente di questi lipidi extra-miocellulari (EMCL) può certamente interferire con la misurazione dei lipidi intra-miocellulari (IMCL). Ci sono eleganti studi di Schick et al. (24) che suggeriscono che EMCL e IMCL possono essere distinti con metodiche non invasive, come la tecnica della spettroscopia a risonanza magnetica  $^1\text{H}$  ( $^1\text{H}$  MRS). Questo procedimento rileva le risonanze da parte dei protoni associati con i gruppi metilenici degli acidi grassi presenti nei TG tissutali. Fatto importante, questi segnali differiscono di  $\sim 0.2$  ppm a seconda che emergono dai TG all'interno delle cellule muscolari oppure dal circostante tessuto adiposo, permettendo la separata quantificazione dei due depositi.

Altri autori reclutarono un gruppo di volontari sani con normale tolleranza al glucosio (NGT), che furono sottoposti a *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* per valutarne la sensibilità dell'insulina di tutto il corpo, seguita dalla  $^1\text{H}$  MRS del muscolo soleo per la misurazione della quantità di IMCL. Fu osservata una notevole stretta relazione tra i due parametri, indicante che *soltanto* i IMCL peggioravano la sensibilità insulinica ma non i EMCL (22).

A questo punto, io desidero sottolineare un fatto interessante: l' *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* è utile ed affidabile per la valutazione della *sola* sensibilità dei recettori insulinici di tutto il corpo, ma non consente di esprimere giudizi su eventi *locali*.

Al contrario, come sopra riferito, la **Semeiotica Biofisica** permette al medico di quantizzare, con varie modalità cliniche, sia la *locale sensibilità insulinica* (che ha permesso la scoperta della sindrome di Reaven "variante") che i lipidi intra-cellulari da quelli extra-cellulari, in maniera separata nel fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo (V. il sito <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>, Zona Grigia) (25).

Ovviamente il medico deve conoscere come osservare e analizzare le fluttuazioni del terzo superiore (= *vasomotility*) e del terzo inferiore (= *vasomotion*) dell'uretere o riflessi ureterali (Fig. 4), causati dalla pressione digitale mediaapplicata sopra il muscolo scheletrico, il tessuto adiposo e la proiezione cutanea del fegato, rispettivamente. Il medico che possiede sicure conoscenze di microangiologia clinica degli stadi dell'assorbimento e del post-assorbimento (*absorptive* and *post-absorptive state*) è in grado di comprendere facilmente quanto segue in modo completo

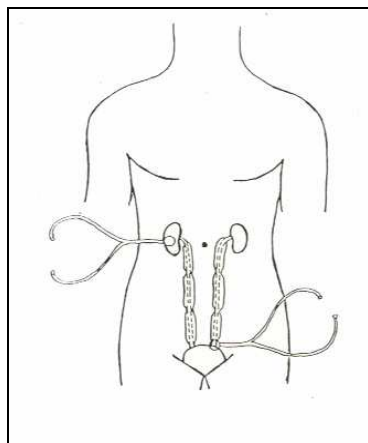


Fig. 4

Nel sano, infatti, la stimolazione "lieve-moderata" (= pressione digitale sopra la proiezione cutanea epatica o muscolare o il pizzicotto persistente dell'adipe addominale, ecc.) provoca i riflessi ureterali superiore, medio ed inferiore, che fluttuano in modo caotico-deterministico (Fig.4).

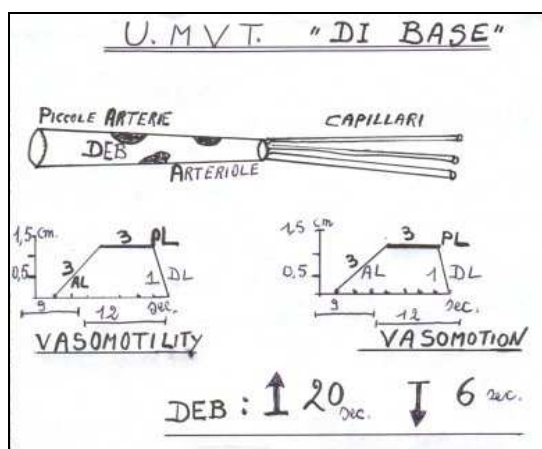


Fig. 5

Nella figura sono geometricamente rappresentati fenomeni microcircolatori, osservati a riposo, in un soggetto sano, in qualsiasi sistema biologico: fluttuazione caotico deterministica, associata sia

nella vasomotility che nella vasomotion; EBD normalmente funzionanti con durata di apertura ( $\uparrow$ ) di 20 sec. e durata di chiusura ( $\downarrow$ ) di 6 sec.

**Legenda:** U.MVT. = unità microvascolotessutale; AL = linea ascendente; PL plateau line e DL linea discendente delle oscillazioni del riflesso ureterale superiore ed inferiore, che informano sulla funzionalità della vasomotility e rispettivamente della vasomotion.

Nel sano, la durata di AL è generalmente 2 sec., età-dipendente; al contrario, in caso di accumulo lipidico (TG) intracellulare, AL risulta più lenta nella sua attuazione:  $> 2$  sec. E' interessante il fatto che la **Semeiotica Biofisica** permetta al medico di valutare in modo differenziato l'accumulo di lipidi intra-cellulare dal deposito lipidico interstiziale: soltanto nel secondo caso il riflesso ureterale "in toto", che appare per primo, cioè subito dopo l'applicazione dello stimolo sui "trigger points" relativi, risulta tipicamente più intenso del normale ( $NN \geq 0,5$  sec. nell'*absorptive state*).

Inoltre, in tutti i casi di accumulo di lipidi (ICL e ECL), AL, *ascending line*, appare caratteristicamente lenta ( $NN = 2-3$  sec., età-dipendente) (Fig. 6)

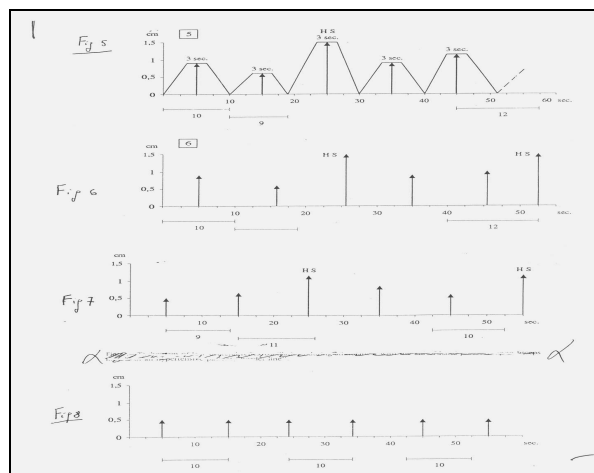


Fig.6

*Il diagramma superiore mostra la fisiologica vasomotility e/o la vasomotion, che risultano caratteristicamente caotico-deterministiche, come nel sistema biologico normale. Alè s rapida (2 sec.). Quando il sistema biologico è interessato da una patologia cronica, come il diabete, il tacogramma diventa lentamente più regolare ed il caos-deterministico appare progressivamente ridotto, come mostrano chiaramente i due tacogrammi inferiori.*

## Conclusione: "Elliot P Joslin aveva ragione".

Nella mia esperienza "clinica" durata 45 anni, per quanto riguarda il diabete mellito tipo 2, ho notato innanzitutto, fin dalla nascita, la presenza della **costituzione diabetica**, associata alla **costituzione dislipidemica**, accompagnata o meno dall'aumento della lipidemia, nelle varie forme, nei tempi successivi.

In un secondo stadio, caratterizzato dall'accumulo di lipidi *dentro* le cellule del muscolo scheletrico, degli epatociti, cioè la sindrome di Reaven classica e "variante", in cui non c'è deposito di grassi nell'epatocita (24), e nelle cellule del pancreas si manifesta la locale insulino-resistenza. In queste condizioni, il pancreas produce insulina in quantità maggiori e il substrato

amiloidogenetico, amilina, provoca la formazione di amiloide nelle isole di Langherans, in accordo con la teoria di P. Hayden (27, 28).

Infatti, in questo momento, dal punto di vista semeiotico-biofisico, l'interstizio delle isole pancreatiche appare chiaramente aumentato a causa del deposito insulare-interstiziale di amiloide: il riflesso pancreatico-ureterale "in toto" è incrementato in modo netto, precedendo ed accompagnando il diabete mellito tipo 2 (V. il mio sito citato sopra [www.semeioticabiofisica.it](http://www.semeioticabiofisica.it) Pratiche Applicazioni, Deposito di Sostanza Amiloide nel Pancreas). Infine dopo anni o decenni, come conseguenza dell'insufficiente secrezione insulinica, insorge il NIDDM, secondo il seguente schema:

**Costituzione diabetica associata alla costituzione dislipidemica ⇒ accumulo di lipidi all'interno delle cellule muscolari, negli epatociti (assente nella sindrome di Reaven "variante") e nelle cellule pancreatiche insulari ⇒ iperproduzione sia di insulina che di prodotti amiloidogenetici, amilina ⇒ sindrome metabolica o di Reaven classica o "variante"(26) ⇒ (dopo anni o decenni) diabete mellito tipo 2.**

Elliott P Joslin in un discorso tenuto all' American College of Physicians nel 1927 affermò, in modo genialmente profetico:

**"I believe the chief cause of premature development of arteriosclerosis in diabetes, save for advancing age, is due to an excess of fat, an excess of fat in the body, obesity, an excess of fat in the diet, and an excess of fat in the blood. With an excess of fat diabetes begins and from an excess of fat diabetics die, formerly of coma, recently of arteriosclerosis."** (29).

La **Semeiotica Biofisica** permette di affermare che "Elliot P Joslin aveva ragione": senza l'associazione della **costituzione diabetica** e della **costituzione dislipidemia** non c'è diabete mellito tipo 2, ma, in assenza soltanto della seconda, semplicemente si può osservare la sindrome di Reaven classica o "variante", mai seguita dal diabete mellito.

## References.

- 1) RAVUSSIN E., KLIMES I., SEBOKOVA E., HOWARD B.V. Lipid and Insulin Resistance: What We've Learned at the Fourth International Smolenice Symposium. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 967: 576-580 (2002)
- 2) GARCIA, C.K., et al. 2001. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 292: 1394-1398.
- 3) YAMAGATA, K., et al. 1996. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 384: 455-458.
- 4) RISCH, N. & K. MERIKANGAS. 1996. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273: 1516-1527.
- 5) DUGGIRALA, R., et al. 1999. Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans. *Am. J. Hum. Genet.* 64: 1127-1140.
- 6) HORIKAWA, Y, et al. 2000. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 26: 163-175.
- 7) PAJUKANTA, R, et al. 1998. Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21-q23. *Nat. Genet.* 18: 369-373.
- 8) McGarry JD: What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 258:766-770, 1992[Medline]
- 9) DOBBINS RL, SZCZEPANIAK LS, BENTLEY B, ESSER V, MYHILL J, MCGARRY JD: Prolonged inhibition of muscle carnitine palmitoyltransferase-1 promotes intramyocellular lipid accumulation and insulin resistance in rats. *Diabetes* 50:123-130, 2001
- 10) MCGARRY JD: Lilly Lecture 1978: new perspectives in the regulation of ketogenesis. *Diabetes* 28:517-523, 1979[Medline]
- 11) RANDLE PJ, KERBEY AL, ESPINAL J: Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab Rev* 4:623-638, 1988.
- 12) BODEN G, CHEN X, ROSNER J, BARTON M: Effects of a 48-h fat infusion on insulin secretion and glucose utilization. *Diabetes* 44:1239-1242, 1995.
- 13) RODEN M, PRICE TB, PERSEGHIN G, PETERSEN KF, ROTHMAN DL, CLINE GW, SHULMAN GI: Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 97:2859-2865, 1996(14)
- 14) JEQUIER E. Leptin Signaling, Adiposity, and Energy Balance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 967: 379-388 (2002)
- 15) KRAEGEN EW, COONEY GJ, YE JM, THOMPSON AL, FURLER SM. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S189-S201.
- 16) DRESNER A, LAURENT D, MARCUCCI M, GRIFFIN ME, DUFOUR S, CLINE GW,

- SLEZAK LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI: Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 103:253 259, 1999[Abstract/Full Text]
- 17) CLINE GW, PETERSEN KF, KRSSAK M, SHEN J, HUNDAL RS, TRAJANOSKI Z, INZUCCHI S, DRESNER A, ROTHMAN DL, SHULAN GI: Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 341:240 246, 1999
- 18) KELLEY DE, MINTUN MA, WATKINS SC, SIMONEAU J-A, JADALI F, FREDRICKSON A, BEATTIE J, THERIAULT R: The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity in glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest* 97:2705 2713, 1996
- 19) ROTHMAN DL, MAGNUSSON I, CLINE G, GERARD D, KAHN CR, SHULMAN RG, SHULMAN GI: Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:983 987, 1995
- 20) JACOB S, MACHANN J, RETT K, BRECHTEL K, VOLK A, RENN W, MAERKER E, MATTHAEI S, SCHICK F, CLAUSSEN C-D, HÄRING H-U: Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 48:1113 1119, 1999
- 21) 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**].
- 22) MCGARRY J.D. Banting Lecture 2001: Dysregulation of Fatty Acid Metabolism in the Etiology of type 2 diabetes mellitu.
- 23) PAN DA, LILLIOJA S, KRIKETOS AD, MILNER MR, BAUR LA, BOGARDUS C, JENKINS AB, STORLEIN LH: Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 46:983 988, 1997.
- 24) SCHICK F, EISMANN B, JUNG W-I, BONGERS H, BUNSE M, LUTZ O: Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue. *Magn Reson Med* 29:158 167, 1993
- 25) 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.
- 26) STAGNARO S.-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 (**Pub-Med indexed for Medline**)
- 27) HAYDEN P. Hayden MR, Tyagi SC. Islet redox stress: the manifold toxicities of insulin resistance, metabolic syndrome and amylin derived islet amyloid in type 2 diabetes mellitus. *JOP.* 2002 Jul;3(4):86-108.
- 28) HAYDEN MR. Islet amyloid, metabolic syndrome, and the natural progressive history of type 2 diabetes mellitus. *JOP.* 2002 Sep;3(5):126-38.
- 29) EP JOSLIN: Arteriosclerosis and Diabetes. *Annals of Clinical Medicine* 1927, 5 (13):1061-1079.



