

Oltre l'Iperinsulinemia-Insulinoresistenza nella lotta all'Arteriosclerosi ed al Diabete Mellito tipo II.

Parole chiave.

Iperinsulinemia; Insulinoresistenza. Arteriosclerosi Coronarica. Diabete Mellito Non-Insulino-Dipendente.

Abbreviazioni.

DEB: Dispositivi Endoarteriolar di Blocco; RFM: Riserva Funzionale Microcircolatoria; tl.: Tempo di Latenza; IIR: Iperinsulinemia-Insulinoresistenza.

Riconoscimenti.

Ringrazio i professori Willa A. Hsueh e Ronald E. Law, Division of Endocrinology, Diabetes, and Hypertension, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles, California 90033 per l'essenziale aiuto offertomi con il loro articolo.

Riassunto.

Nell'articolo, l'autore suggerisce che nella lotta contro la cardiovascolopatia e un gran numero di altre patologie umane di natura metabolica, incluso il diabete mellito tipo II, noi dobbiamo procedere "oltre" l'iperinsulinemia-insulinoresistenza per comprendere meglio la natura delle malattie cardiovascolari, condizione inevitabile per una prevenzione primaria ricca di successo. Studi clinici accurati, condotti con l'aiuto della nuova semeiotica fisica, cioè la Semeiotica Biofisica, e le diverse costituzioni semeiotico-biofisiche (V.il sito HONCode 233736, www.semeioticabiofisica.it) hanno aperto vie nuove e promettenti nella prevenzione primaria dell'arteriosclerosi e della cardiopatia ischemica, del diabete mellito tipo II e di altre malattie metaboliche, come l'ipercolesterolemia, di differente natura.

Introduzione.	3
Comportamento delle cellule muscolari lisce nel sano e nell'IIR.	3
Iperinsulinemia-insulinoresistenza rischio essenziale di NIDDM.	5
Iperinsulinemia-Insulinoresistenza, Dislipidemia e Trombofilia.	6
Iperinsulinemia-Insulinoresistenza e Dispositivi Endoarteriolar di Blocco.	6
Conclusioni.	10
Bibliografia.	12

Introduzione.

L'insulinoresistenza è definita come un difetto della capacità del muscolo striato di assorbire zucchero in risposta all'insulina (1). Infatti, il muscolo striato è il maggior tessuto nel quale l'insulina stimola il trasporto di glucosio.

Il glucosio ematico, ovviamente è assorbito anche sia dal fegato che dal tessuto adiposo, i cui recettori insulinici mostrano una patologica sensibilità verso l'ormone in un modo altamente differenziato.

Questa azione dell'insulina è regolata da fattori genetici, ambientali, flusso ematico, sostanze circolanti nel sangue, vie di segnalazione dell'insulina (2).

Dal punto di vista semeiotico-biofisico e microangiologico-clinico, l'iperinsulinemia-insulinoresistenza (IIR) è caratterizzata, da un lato, dai risultati *patologici* della manovra di Ferrero-Marigo (V. Glossario nel sito) e dalla attivazione microcircolatoria dissociata, tipo II, e, dall'altra parte, dal fatto che il fegato (esclusa la forma "variante" della sindrome di Reaven) (3), il tessuto adiposo, centrale e periferico, ed il muscolo scheletrico, sia nell' *absorptive state* che nel *post-absorptive state*, mostrano, ovviamente, un differente comportamento (3,4).

E' noto che un grande numero di malattie sono associate con l'IIR, per esempio l'obesità, in particolare di tipo viscerale, dove si osserva un legame diretto con l'insulinoresistenza, il diabete mellito non-insulinodipendente (NIDDM), la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa (5).

Inoltre, numerose sostanze di derivazione dal tessuto adiposo, inclusi gli acidi grassi, il tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) e verosimilmente la leptina (6), sembrano sopprimere la captazione di glucosio mediato dall'insulina. La somministrazione e.v. di questi fattori ad animali normali sopprime l'assorbimento tissutale di glucosio insulino-mediato (7,8).

In questo articolo, è illustrata la relazione tra IIR e cardiovascolopatia e NIDDM, esaminandola in modo particolare dal punto di vista semeiotico-biofisico (9).

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

Un risultato di mie precedenti ricerche (9,10), che mi sembrò subito di grande importanza per comprendere la relazione tra IIR e la patologia cardiovascolare, è rappresentato dall'anomala "vasodilatazione" arteriosa allo stimolo insulinico in caso di IIR, già riferita nelle identiche condizioni da altri autori con differenti metodiche, che io allora ignoravo (11).

Innanzitutto, bisogna ricordare che l'IIR appare *esclusivamente* sulla base della Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica, una citopatia mitocondriale da me descritta in precedenza (V. nel sito e la vasta letteratura)

Nel sano, il *test del picco acuto di secrezione insulinica* (4) (V. Glossario nel sito), cioè la stimolazione dei *trigger-points* pancreatici (= la cute dell'epigastrio subito sotto l'arco costale, all'interno della linea emiclavare), mediante un pizzicotto persistente per 12-14 sec., provoca il picco acuto della secrezione insulinica e la "vasodilatazione" arteriosa, per esempio, dell'arteria

brachiale: subito dopo il *test*, l'intensa pressione digitale applicata sopra questa arteria provoca il riflesso ureterale "in toto" di 0,5-1 cm.di intensità (4,5).

In realtà, dal punto di vista microangiologico-clinico, questi eventi sono più complessi, articolati ed affascinanti di quanto generalmente ammesso, e il termine "vasodilatazione" consente di esprimere: in condizioni fisiologiche. Infatti, il picco acuto insulinemico, oltre alla vasodilatazione arteriosa, attiva la microcircolazione – inclusa quella dei *vasa vasorum* – e, pertanto, la Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM), seguita, per esempio nel miocardio, da un significativo aumento del livello di O₂ tessutale (12).

In pratica, con l'applicazione della Semeiotica Biofisica, per quanto riguarda la valutazione coronarica, il medico può procedere in modo facile, come segue: nel sano, a riposo e psicofisicamente rilassato, si valuta il tempo di latenza del riflesso cardio-gastrico aspecifico (= pressione digitale di "media" intensità sopra il precordio), che informa sull'ossigenazione miocardica (NN = tl **8 sec.**, durata del riflesso > **3 sec.** < **4 sec.**, tempo della scomparsa del riflesso > **3 sec.** < **4 sec.**, che corrisponde esattamente alla dimesione frattalica del locale caos deterministico, calcolata in modo più sofisticato (Fig.1 e 2).

In seguito, dopo precisamente 3 sec.dalla fine del *test del picco acuto del secrezione insulinica*, il medico valuta una seconda volta i parametri sopra riferiti (in pratica è sufficiente valutare soltanto il tl), confrontando i nuovi risultati con quelli precedenti: nel sano, il tempo di latenza sale a **10-12 sec.**, indicando l'aumentato livello miocardico di O₂, secondario all'attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM), provocata dall'aumento dell'insulinemia (13).

In realtà, i risultati osservati sono identici a quelli ottenuti con la stimolazione della RFM coronarica mediante il *test delle due pressioni* (= durante la seconda stimolazione, una pressione digitale "intensa" è applicata sopra la proiezione cutanea del ventricolo sn e poi ds) o mediante manovra di Valsalva (Fig.2).

Al contrario, in caso di IIR, quando i valori parametrici basali del riflesso gastrico aspecifico (in pratica, il tl) sono ancora nella norma, almeno nella fase iniziale, durante la seconda valutazione i valori dei parametri o risultano immutati oppure appaiono alterati, cioè, il tl è normale o ridotto in relazione allo stadio ed alla gravità dell'IIR, ma specialmente all'anomalia della reazione macro- e micro-circolatoria, *geneticamente* indotta, di fronte alla stimolazione "vasodilatatrice", seguita in questa circostanza dalla riduzione del flusso ematico al tessuto e dalla riduzione del pH (V. nel sito: Costituzioni Semeiotico-Biofisiche:

<http://www.semeioticabiofisica.it/constitutions.htm>).

Infatti, in individui *non ancora* colpiti da IIR ma dalla sindrome pre-metabolica: http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Eng/A_Zona_Grigia_eng.doc, e dalla "costituzione arteriosclerotica", in cui è presente una ereditata disfunzione dei Dispositivi Endoarteriolarli di Blocco (DEB) (V. Avanti) sia nei *vasa vasorum* che nel sistema microvascolotessutale parenchimale, dove la reattività microvascolare è alterata, noi osserviamo gli stessi risultati ottenuti nelle condizioni sperimentali sopra-descritte.

Da quanto precede, il lettore comprende che l'IIR, che fa seguito alla precedente fase o **Stadio Zero** o *Stadio pre-morbo*, *pre-metabolico*, **Zona Grigia** (V. sopra), accentua una reattività macro- e micro-vasale anormale, patologica, geneticamente diretta.

A questo punto noi dobbiamo ricordare che l'aumentato apporto ematico ai tessuti, per esempio, al muscolo striato, aumenta l'*up-take* di insulina e glucosio, rendendo ragione del 40% dell'assorbimento di glucosio mediato dall'ormone (14).

Nel sano, l'insulina provoca "vasodilatazione" attraverso la stimolazione della produzione di NO radicalico endoteliale; questa azione ormonale è ridotta o bloccata nella "costituzione arteriosclerotica", a partire dalle prime due decadi di vita, e negli individui affetti da obesità e/o NIDDM (15).

Riassumendo, nei pazienti con IIR possono essere presenti anomalie delle coronarie e di altri vasi arteriosi, naturalmente, in rapporto alla selettiva localizzazione dell'ereditata alterazione funzionale-

strutturale dei DEB verso la risposta a sostanze che fisiologicamente causano “vasodilatazione”, come l’insulina.

Sulla base di queste reazioni vasali anomale, che svolgono un ruolo di primo piano nell’insorgenza della cardiovascolopatia, presenti dalle due prime decadi di vita in individui a rischio “reale” di CAD, è presente il malfunzionamento dei DEB dei *vasa vasorum coronarici* e dei microvasi miocardici.

Infatti, è facile riconoscere e valutare questa interessante e sconosciuta situazione di modificata reattività, per esempio, delle arterie coronarie, sia macro-che micro-vasali, osservabile fin dai primi due decenni di vita, mediante il *precondizionamento cardiaco* (13), oppure, in modo più raffinato, cioè, valutando direttamente la funzione dei DEB coronarici, come ho illustrato precedentemente (16).

Iperinsulinemia-insulinorestenza rischio essenziale di NIDDM.

Tutti gli autori sono d’accordo che l’insulinorestenza è il maggiore fattore di rischio del NIDDM (15), dove frequente è la CAD.

In una esperienza clinica di 45 anni, infatti, abbiamo osservato “sempre” l’insorgenza del diabete mellito tipo II in individui con IIR (4) e portatori di costituzione sia dislipidemica che diabetica (V. il sito citato sopra), in cui il pancreas endogeno aumenta, per lungo tempo, la produzione di insulina per superare il difetto recettoriale della attività insulinica.

Dal punto di vista semeiotico-biofisico, sia nell’ *absorptive state* che nel *post-absorptive state*, si osserva l’aumento della attività microcircolatoria più intenso nel pancreas nel primo caso, ma meno intenso nel secondo, di quanto è presente nei tessuti periferici, con l’eccezione della sola microcircolazione epatica in modo caratteristico nella sindrome di Reaven, o metabolica, “variante”, in cui i recettori epatici dell’insulina sono normalmente funzionanti. Pertanto, in questa singolare situazione metabolica-ormonale, **tipica della litiasi**, l’attivazione microcircolatoria sia epatica che pancreatica è costantemente identica come intensità (3, 17).

Tuttavia, se la secrezione pancreatica d’insulina non persiste elevata al fine di superare questo deficit recettoriale, cioè, la resistenza insulinica, a causa appunto della ridotta sensibilità recettoriale nei tessuti periferici, magari con l’eccezione dei recettori insulinici del fegato in caso di sindrome di Reaven “variante”, ne consegue iperglicemia, che si manifesta dopo anni o decenni dopo l’inizio dell’IIR.

Inoltre, soltanto nella classica forma di sindrome di Reaven, ma non in quella “variante”, noi osserviamo un’aumentata produzione epatica di glucosio, come riferì Reaven, che interpretò correttamente il ruolo svolto dalla componente *genetica* dell’anomalia metabolica, ma fu incapace di capirne in modo completo i meccanismi fisiopatologici, a causa della sua mancata conoscenza della forma “variante” della sindrome, da me descritta in precedenza (3).

In altre parole, i soggetti a rischio “reale” di DM, cioè colpiti dalle costituzioni *dislipidemica e diabetica* (19,20), mostrano un alterato assorbimento tissutale di glucosio, che precede di molti anni l’insorgenza del diabete (4, 21, 22, 23), mentre c’è un’incrementata produzione di glucosio da parte del fegato nel *post-absorptive state* soltanto nella forma “classica” di sindrome di Reaven, ma non nella “variante”, caratterizzata appunto dal fisiologico funzionamento dei recettori epatici dell’insulina (3). (V. i precedenti tre articoli nel sito: Diabete Mellito)

Accanto ai fattori *genetici* del DM, che noi abbiamo accertato e descritto in precedenti lavori con il termine di ICAEM- α , studi recenti hanno dimostrato che l’iperinsulinemia, un *marker* dell’insulinorestenza, è ereditabile nei Caucasiche, Indiani Pima e nei Messicani, suggerendo che i geni influenzano l’azione insulinica (18,19). Tuttavia, appare interessante il fatto che solo raramente presentano anomalie dei recettori insulinici stessi, associati con l’insulinorestenza (24).

Un contributo maggiore ai difetti nell’azione dell’insulina nel muscolo striato verosimilmente è dato dalle vie di segnali insulinici che sono attivati in seguito al legame dell’insulina col suo recettore

(1). Il sito specifico del difetto è sconosciuto, ma esso esita nella diminuita mobilitazione del trasportatore di glucosio, GLUT-4, dalle vescicole citoplasmatiche alla superficie cellulare per trasportare il glucosio dentro la cellula (2).

Iperinsulinemia-Insulinoresistenza, Dislipidemia e Trombofilia.

Accanto all'intolleranza al glucosio ed all'ipertensione, l'iperinsulinemia e l'insulinoresistenza sono associate ad altre caratteristiche forme morbose, che sono esse stesse fattori di rischio per la cardiovascolopatia. Queste comprendono la dislipidemia, che consiste nella riduzione delle HDL, nell'aumento dei trigliceridi e delle LDL di piccole dimensioni, facilmente ossidate (21, 22).

In realtà, nella mia esperienza clinica, la dislipidemia si manifesta "sempre" in pazienti colpiti dalla "costituzione dislipidemica" (V. il sito citato sopra: Costituzioni Semeiotico-Biofisiche) e, quindi, dall'IIR.

Nel sano, la pressione della mano, di "media" intensità, applicata sopra la proiezione cutanea del fegato, provoca, dopo un tl variabile da **5 a 8 sec.**, il riflesso gastrico aspecifico di 1 cm; dopo **> 3 sec < 4 sec.** il riflesso scompare "completamente" e successivamente o non ricompare oppure si ripresenta con una intensità veramente minima: **≤ 1 cm.**

Al contrario, in caso di **dislipidemia**, il tl del riflesso epato-gastrico aspecifico risulta più breve di quello fisiologico (in generale **< 5 sec.**), l'intensità è **> 1 cm.**, la durata è di **4-5 sec.** e, fatto interessante caratteristico, il riflesso non scompare totalmente, ma persiste con una intensità correlata con l'aumento del colesterolo-LDL.

Inoltre, persistendo la stimolazione dei *trigger-points* epatici, in caso di incremento dei TG, il medico osserva un ulteriore, secondo riflesso, la cui intensità è direttamente correlata con i livelli ematici dei trigliceridi (25).

Un fatto realmente interessante, illustrato nei particolari nel lavoro appena citato, è il malfunzionamento dei Dispositivi di Blocco Endoarteriolariali nel tessuto adiposo (V. avanti), che permette di riconoscere la "costituzione dislipidemica" e, quindi, la selezione razionale dei soggetti a "rischio reale" di dislipidemia, magari "sani" al momento.

Più recentemente, è stata descritta l'accentuata tendenza alla formazione di trombi nell'IIR: soggetti con insulinoresistenza hanno mostrato di possedere un elevato livello ematico di inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) ed incrementata fibrinogenemia, *geneticamente-orientata* (26). Questi risultati spiegano la correlazione esistente tra IIR e l'anomalia della coagulazione e l'aumentata frequenza di infarto miocardico, correlata col NIDDM (27)

Iperinsulinemia-Insulinoresistenza e Dispositivi Endoarteriolariali di Blocco.

Di seguito, è illustrata la microangiologia clinica semeiotico-biofisica delle più importanti strutture microcircolatorie, per esempio, i dispositivi endoarteriolariali di blocco (DEB) perchè essi sono localizzati in tutti i sistemi biologici, dove recitano un ruolo primario nella regolazione della locale *flow-motion*, come dimostra la seguente evidenza clinica: se "geneticamente" anormali, magari solo funzionalmente, i DEB causano una alterata attivazione della Riserva Funzionale Microcircolatoria (RFM), che rappresenta la condizione necessaria del "rischio reale" delle malattie il cui esordio avviene dopo anni o decenni, come ci consente di affermare una esperienza clinica di 45 aa. con l'originale semeiotica fisica (Per ulteriori informazioni V.

[http:// www.semeioticabiofisica.it/microangiologia](http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia)).

Individuo sano

DEB (= riflesso ureterale medio durante stimolazione di “media” intensità dei *trigger-points* pancreatici): Durata di apertura 20 sec., Intensità $\geq 1,5$ cm. ≤ 2 cm. \Rightarrow Chiusura (= scomparsa del riflesso) 6 sec. (ciclo successivo).

Questi eventi microcircolatori, ai quali ritorneremo in seguito con insistenza, anche in altri articoli, a causa della loro importanza fisiopatologica, hanno permesso di definire, per la prima volta “ clinicamente”, il legame esistente tra il fattore *genetico* e il *fenotipo*.

Infatti, lo studio clinico dei dispositivi endoarteriolarali di blocco ha concesso di osservare in modo “quantitativo” le anomalie genetiche nei vari sistemi biologici, permettendo di riconoscere gli individui a rischio “reale” delle più frequenti e pericolose malattie umane e di descrivere le differenti *costituzioni semeiotico-biofisiche*.

Per questi motivi, illustrati in modo completo dal punto di vista semeiotico-biofisico, noi sosteniamo il valore essenziale della descrizione, sia dell’anatomia che della fisiologia, di siffatte strutture microcircolatorie, al momento ignorate dalla maggior parte dei clinici, al fine di comprendere l’importanza di studiare la *Microangiologia Clinica*, in particolare per quanto concerne il medico di medicina generale del domani (V. il sitosopra citato

www.semeioticabiofisica.it/microangiologia).

I dispositivi di blocco endoarteriolarali (DEB), strutture ubiquitarie di diversa morfologia, derivati dalla media arteriolare, sono localizzati in un singolo punto della parete dei vasi con due o tre strati di cellule muscolari lisce e protrudono nel lume, mostrando una forma molteplice: piccoli cuscinetti a larga base di impianto, formazioni polipoidi, generalmente peduncolati (28,29), formazioni sfinteriche, architetture contrattili dell’intima (Fig.1).

I DEB, infatti, sono localizzati in piccole arterie, sec. Hammersen, con una media caratterizzata da due o più strati di *smooth muscle cells*, cioè, prima o a monte delle arteriole.

La contrazione ed il rilassamento di queste strutture di blocco, che si manifestano simultaneamente con la “sistole” arteriolare, ma in modo più intenso di queste ultime, a causa dell’abbondanza di cellule muscolari, se confrontate con lo strato medio arteriolare, rendono possibile una efficace regolazione del flusso microcircolatorio locale in direzione delle arteriole e di *nutritional capillaries*, come consente di affermare la **Semeiotica Biofisica**.

Le cellule muscolari dei DEB, immerse in un ambiente di glucosaminoglicani e fibrille di collagene, a disposizione circolare verso il lume e spirali all’esterno, sono contenute nella fessurazione della lamina elastica interna, coperta da cellule endoteliali.

A differenza di tutte le altre strutture anastomotiche, come le AVA tipo A e B, secondo Bucciantè, i DEB, che debbono essere considerati anastomosi dal punto di vista funzionale, sono ampiamente rappresentati in ogni sistema biologico (28,29), come abbiamo dimostrato in un precedente articolo (16).

Ne consegue che, in un grande numero di tessuti, per esempio, nel **miocardio** e nel **tessuto adiposo della mammella**, la regolazione del flusso ematico verso i capillari nutrizionali è regolato *esclusivamente* dai DEB, che Bucciantè definì “strutture intimali contrattili”. Esse corrispondono ai “cuscinetti endoarteriolarali” o “DEB tipo I”, secondo Curri (28,29), ed infine alle “*Polsterarterien*”, secondo Bucher (30).

I DEB possono essere isolati oppure opposti uno all’altro, in modo più o meno preciso, nella parete arteriolare. Talvolta, sono presenti in gran numero nella stessa arteriola, simili morfologicamente a “cuscinetti”, aggettanti nel lume del vaso, riducendone il calibro. Sebbene le forme dei DEB sono veramente differenti tra loro, la struttura e la funzione sono identiche.

Infatti, quando sono rilassati, I DEB ostruiscono il lume vascolare, mentre, se le loro cellule muscolari lisce si contraggono, i DEB aprono fisiologicamente il lume arteriolare, e questo avviene ciclicamente.

Per motivi di chiarezza espositiva, prima di tutto dobbiamo dire che l'apertura delle AVA tipo I e II, gruppo A e B, provocano sottrazione di sangue – *blood shunting* – nel senso che una quantità di sangue non affluisce più nei *nutritional capillaries*.

Al contrario, L'apertura dei DEB, cioè la loro contrazione, incrementa la *flow-flux-motion*. Dal momento che noi illustriamo insieme l'attività di queste strutture emoderivative, perchè noi le consideriamo tutte AVA in senso "funzionale", il termine *apertura* deve essere inteso come *blood shunting*, furto ematico, dai locali capillari. In siffatti casi, i DEB in realtà sono *chiusi*.

Di conseguenza, il termine *apertura*, quando è riferito alle AVA, in generale, indica in verità *chiusura* dei DEB e, pertanto, il medico osserva il fenomeno della cosiddetta **centralizzazione del flusso ematico microcircolatorio** locale.

Dal punto di vista microangiologico clinico, la reale *chiusura* dei DEB è rivelata dalla presenza del riflesso ureterale medio (NN = 20 sec. di durata) provocato dalla stimolazione di "media" intensità di ben definiti *trigger-points*: la rapida valutazione dell'O₂ tessutale evidenzia i più alti livelli normali, per un fisiologico e raffinato meccanismo di controllo fisiologico del pH tessutale, secondo la *inomogeneità temporale*, precedentemente descritta (V. sito citato). Noi valutiamo l' O₂ tessutale, per esempio, mediante il tempo di latenza del riflesso gastrico aspecifico o ciecale (Fig.2)

Quando i miociti dei cuscinetti sono *rilassati*, cioè completamente privi di contrazione, il loro volume aumenta chiaramente, occupando la maggior parte del lume vascolare e, di conseguenza, bloccando il flusso microcircolatorio distale in grado variabile.

I meccanismi sottostanti la chiusura del lume arteriolare possono essere molto differenti se l'architettura intimale fosse localizzata in maniera circolare nella parete arteriolare, formata realmente da fibre circolari nella parte esterna, mentre la disposizione è longitudinale in quella interna.

Fatto interessante, i DEB sono *ubiquitari* e, come tutti i microvasi, sono colpiti dalla fisiologica (senile) involuzione, mostrando patologiche modificazioni nelle diverse istangiopatie: dissociazione delle fibrille muscolari (edema interstiziale, accumulo di plasma), miocitolisi, iperplasia e ipertrofia del sarcolemma con dissociazione miofibrillare, produzione di tessuto connettivo e completa fibrosclerosi e, infine, retrazione dei DEB.

Inoltre, evento di fondamentale importanza nella Microangiologia Clinica, le anomalie funzionali dei DEB sono molto frequenti e precoci nel corso di patologie di differente natura ed in particolare nelle più gravi malattie umane, iniziando dallo stadio iniziale, come diremo tra poco.

Questo è realmente un interessante aspetto, essenziale nella patogenesi delle più comuni e gravi malattie umane, di cui non ci si è ancora occupati dal punto di vista clinico e che affronteremo e discuteremo in modo dettagliato per quanto concerne la *prevenzione primaria*.

Noi sosteniamo che le iniziali disfunzioni dei DEB recitano un ruolo di primo ordine nell'insorgenza e nello sviluppo dello *stadio pre-morboso*, come dimostrato nei capitoli relativi.

Dal punto di vista semeiotico-biofisico, queste anomalie, più precoci di quelle di tutte le altre strutture microcircolatorie, possono essere funzionali, reversibili, o strutturali, per lo più irreversibili, imm modificabili. Basata sulla documentazione istologica affidabile, la responsività dei DEB e i modelli di risposta di fronte a numerose cause patogene sono caratterizzati dalla uniformità e dalla monotonia delle lesioni dell'intera parete (1,2).

La **Semeiotica Biofisica** permette di studiare clinicamente i DEB, dal punto di vista sia funzionale che strutturale, in qualsivoglia localizzazione. Anomalie dei DEB, assai "precoci", come abbiamo detto più volte, causano modificazioni emodinamiche nei capillari e nelle venule post-capillari, cioè a dire la condizione che Curri ha definito come "insufficienza dei dispositivi endoarteriolar di blocco" (28).

In realtà, secondo noi, nella pratica è assai più frequente la "*insufficienza funzionale dei DEB*", sempre presente a partire dall'inizio di ogni patologia, acuta e cronica, che in seguito, dopo anni o decenni, (= *zona grigia* a cui abbiamo dedicato ampio spazio nel sito) si manifesta, preceduta sempre dall'anomalia dei DEB, descritta più avanti.

La valutazione semeiotico-biofisica dei DEB, in condizioni fisiologiche e patologiche, è attuata mediante stimolazione “medio-intensa”, esercitata direttamente – polpastrello digitale, seno, tessuto adiposo addominale, ecc., – e, più frequentemente, indirettamente col pizzicotto cutaneo persistente dei *trigger-points* dei rispettivi dermatomeri (V. i nostri lavori: Bibliografia nel sito).

Dopo un tempo di latenza di 3 sec. il terzo medio dell’uretere si dilata mostrando una intensità $\geq 1,5 \text{ cm.} \leq 2 \text{ cm.}$, per 20 sec. esatti, seguito da un riflesso residuo di appena 0,5 cm. (= interstizio). Dopo altri 6 sec. dalla fine del riflesso – tempo di latenza della scomparsa del riflesso o durata della chiusura dei DEB – il medico osserva un successivo ciclo.

In realtà, subito dopo l’inizio della stimolazione dei relativi *trigger-points*, si manifesta un riflesso ureterale medio $< 1 \text{ cm.}$ (= interstizio), seguito dopo 2 sec. dal riflesso illustrato sopra.

A questo punto, è importante dire che la rapidità della comparsa del riflesso interstiziale indica che le condizioni istangiche sono normali: in altre parole, la rapidità del riflesso è espressione del fisiologico comportamento dei DEB

L’evoluzione dinamica dei parametri del riflesso ureterale “medio”, che informano sui DEB, forniscono utili dati: durante manovra di Valsalva e altri stress *test*, i differenti parametri possono essere quantificati e paragonati con i relativi valori basali.

Nel sano, durante queste prove, osserviamo: $t_l 3 \text{ sec.}$, $I \geq 2 \text{ cm.}$, $D > 22 \text{ sec.}$, e chiusura o scomparsa del riflesso ureterale medio di 3-4 sec. Contemporaneamente, il riflesso ciecale, provocato subito dopo mediante intensa stimolazione degli stessi *trigger-points*, mostra un tempo di latenza significativamente aumentato ($NN = 8 \text{ sec.}$), espressione dell’incremento del livello tessutale di O_2 .

Questi dati clinici indicano in modo evidente l’incrementata *flow-motion* locale (“reale” apertura dei DEB), finalizzata al rifornimento tessutale della necessaria materia-energia-informazione.

Per quanto riguarda la nostra affermazione, sopra riferita, concernente l’attuale funzionamento delle anastomosi arteriolo-venulari, considerando che contemporaneamente le AVA tipo I e II (dove esse sono presenti, naturalmente) partecipano alla regolazione del flusso microcircolatorio, in queste condizioni parliamo di *chiusura* delle AVA, sebbene, in realtà, i DEB sono *aperti* in modo molto più accentuato di quanto si osserva fisiologicamente a riposo.

Infine, un’altra valutazione dei DEB, che offre una grande quantità di informazioni, è rappresentata dal *precondizionamento* di queste strutture microcircolatorie.

in caso di malattie acute si osserva la modificazione funzionale dei DEB iniziando dal primo stadio, ancorchè asintomatico. Per esempio, nella comune **influenza**, quando la SISRI è di tipo “incompleto” (V. Glossario nel sito citato prima) è ancora assente, si può già osservare l’attivazione funzionale dei DEB: $t_l 3 \text{ sec.}$ (durante questo tempo compare il riflesso ureterale *interstiziale* $< 1 \text{ cm.}$), $I > 1,5$, $D > 20 \text{ sec.}$ ($NN = 20 \text{ sec.}$), riflesso residuo $> 0,5 \text{ cm.}$, tempo di scomparsa del riflesso $< 6 \text{ sec.}$ ($NN = 6 \text{ sec.}$), e *precondizionamento* ancora fisiologico. Contemporaneamente è presente il tipico *diagramma influenzale dell’unità microvascolotessutale del polpastrello digitale* (A questo argomento è dedicato un intero capitolo in questo sito: Diagrammi).

Pertanto, è possibile prevedere l’insorgenza dell’*influenza* alcune ore prima, mostrando una positiva ripercussione sul malato e sui suoi familiari (e sul medico, ovviamente), nel caso che vomito, febbre, vertigine, cefale, diarrea, ecc. esordiscono successivamente, anche nell’anziano o nel bambino.

Precoci e sensibili, le disfunzioni dei DEB sono a talmente significative dal punto di vista clinico, da consentire al medico di escludere senza dubbio alcuno qualsiasi patologia, se i parametri descritti sopra sono dentro i valori normali, per quanto riguarda il sistema biologico esaminato

Inoltre, se queste interessanti strutture microcircolatorie, cioè i DEB, sono fisiologicamente ben funzionanti anche durante i *test* dinamici, il medico può escludere il “rischio reale” di future malattie, metaboliche o neoplastiche, in quel preciso sistema biologico, ovviamente a patto che la dieta, etimologicamente parlando, e le condizioni ambientali non cambino affatto, restando cioè le stesse.

Dai dati appena riferiti, bisogna dedicare una discussione fondamentale al ruolo recitato dai DEB nella prevenzione primaria delle principali patologie croniche umane, come il diabete (4), artrosi, le varie connettiviti, dislipidemia, gotta (in cui il *trigger-point* è rappresentato dall'elice), glaucoma, tumori maligni (V.nel sito Terreno Oncologico) e le "Costituzioni Semeiotico-Biofisiche"), ecc., oltre a quanto già detto a proposito delle diagnosi cliniche.

Infatti, le informazioni raccolte con la valutazione dei cinque parametri del riflesso ureterale "medio" sono in perfetto accordo con altri dati, che, tuttavia, sono presenti dopo un tempo maggiore, correlati con la *vasomotility*, *vasomotion*, RFM, pH tissutale, funzionamento delle AVA tipo I e II, gruppo A e B, O₂ istagico e, da ultimo ma non meno importante, i parametri del *precondizionamento semeiotico-biofisico*.

Tuttavia, il medico deve porre la massima attenzione al fatto che la disfunzione dei DEB, facile da accertare, talvolta con i *test* dinamici, inizia molto precocemente, precedendo di anni o decenni le ben note malattie, come il glaucoma, il diabete mellito, le emopatie, le varie forme reumatiche, ecc. Questi fatti, osservati in una ormai lunga e sicura esperienza, spiegano il perchè noi attribuiamo grande importanza al malfunzionamento dei DEB, a tale punto che **noi prevediamo la nascita di una futura branca della Microrangiologia Clinica, che studierà queste strutture microcircolatorie sia dal punto di vista anatomico che funzionale.**

A questo punto, dobbiamo chiederci quale sia il ruolo patologico (se esso esiste), svolto dalla disfunzione dei DEB. In altre parole, l'alterata funzione, iniziale e reversibile, per lo meno nel primo stadio, di queste strutture, riconoscibile quando la relativa *vasomotility* e *vasomotion* sono ancora normali a riposo, verosimilmente recita un ruolo essenziale nell'insorgenza delle patologie umane croniche, le cui numerose cause agiscono, dunque, in presenza dell'anomalia dei DEB, funzionale in un primo tempo, e, quindi, strutturale, provocando a loro volta la cosiddetta "*maldistribuzione microcircolatoria*", secondo Curri (22,29)..

Infine, bisogna ricordare che è possibile valutare la funzione dei DEB in qualsiasi sistema biologico con l'aiuto del *precondizionamento* di queste interessanti strutture microcircolatorie (16).

Conclusioni.

I pazienti con IIR sono chiaramente a "rischio reale" di cardiopatia ischemica (2) e di altre malattie metaboliche, compreso il DM tipo II, come ci permette di affermare una esperienza clinica di 45 anni (incluso il caso personale: infarto miocardico acuto all'età di 70 anni, avvenuto nella completa assenza dei ben noti fattori di rischio, generalmente ammessi da tutti gli autori, ma sulla base delle "costituzioni semeiotico-biofisiche diabetica, dislipidemia, ipertensiva, oncologica e IIR, tuttavia, controllata in modo corretto dalla dieta etimologicamente intesa, BMI < 25).

Gli autori pensano che l'aumentato rischio è in relazione con l'associazione di diversi fattori con la sindrome di iperinsulinemia-insulinoreistenza (sindrome di Reaven classica e "variante"), sebbene la IIR di per sè aumenta il rischio di CAD. Infatti, quattro ampi studi prospettici hanno dimostrato che l'iperinsulinemia è un importante, indipendente fattore di rischio per la coronaropatia nei maschi Caucasic; tuttavia, simili reperti non sono stati dimostrati in donne e non sono stati riscontrati in altri gruppi etnici (31,32).

I dati di mie ricerche cliniche (5,33) mi consentono di affermare che noi dobbiamo **andare "oltre l'iperinsulinemia-insulinoreistenza"** per meglio comprendere l'esordio sia della cardiovascolopatia che del diabete mellito tipo II, condizione inevitabile per una prevenzione primaria coronata da successo di un grande numero di malattie metaboliche (34,38). Studi accurati sui DEB in genere, ed in particolare di quelli coronarici, oggi sono resi possibile dalla **Semeiotica Biofisica**, e delle differenti costituzioni semeiotico-biofisiche, hanno aperto nuove e promettenti vie sia nella prevenzione primaria che nella migliore comprensione dell'arteriosclerosi, inclusa la CAD e del diabete mellito tipo II.

Infine, le personali ricerche cliniche completano le teorie affascinanti di P Hayden (39), che io condivido pienamente: “Ciò che è ancora più interessante è la possibilità che il diabete mellito tipo II può essere una malattia vascolare con un’anomalia genetica comune localizzata nel gene stesso dell’ossido nitrico endoteliale (eNOS), comune sia al DM tipo II che alla cardiovascolopatia” (comunicazione personale).

Bibliografia

- 1) Cheatham B. & Kahn CR. Insulin action and the insulin signaling network. *Endocr. Rev.* 1995; 16: 117-142.
- 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, 1997; Vol.827.
- 3) 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.* 1996; 6: 617 (Pub-Med indexed for Medline).
- 4) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della iperinsulinemia-insulino resistenza. *Acta Med. Medit.* 1997;13: 125-29.
- 5) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Stadio pre-ipertensivo e monitoraggio terapeutico della ipertensione arteriosa. *Omnia Medica Therapeutica. Archivio,* 1989-90; 1990:1-13.
- 6) 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.* 1997; 46: 63-69.
- 7) Hotamisligil GS., Shargill NS., Spiegelman BM. adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1995; 259 (5091): 87-91.
- 8) Kiesselbach A., Peiris AN., Evans DJ. Mechanisms associating body fat distribution to glucose intolerance and diabetes mellitus: window with a view. *Acta Med. Scand.* 1988; 723: 79-89.
- 9) Stagnaro S. Biophysical Semeiotics Constitutions
www.semeioticabiofisica.it/Biography.htm.
- 9) 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, 1995; 2: 93-5.*
- 10) 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: 94-9.*
- 11) Laakso M., Edelman SV., Brechtel G., Brown AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese men. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 1844-52.
- 12) Stagnaro S. Mayer's Grew Zone or Pre-morbid, Pre-Metabolic Stage.
www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/common_eng.htm.
- 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.* 1997; 13: 109-14.
- 14) Baron AD., Steinberg H., Brechtel G., Johnson A. Skeletal muscle blood-flow independently modulates insulin-mediated glucose uptake. *Am.I. Physiol.* 1990; 266: E248-253.
- 15) Olefsky JM., Kolterman OG., Scarlet A. Insulin action and resistance in obesity and non-insulin-dependent type II diabetes mellitus. *Am. J. Physiol.* 1982; 243: E15-E30.
- 16) Stagnaro S. Biophysical-Semeiotic Clinical Microangiology of Endoarteriolar Blocking Devices. www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/common_eng.htm.
- 17) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Diagnosi percusso-ascoltatoria dei calcoli biliari silenti. 6° Incontro Segusino di Medicina e Chirurgia. Susa 19 Maggio, 1990. *Atti,* pg. 79-80. Ed. Minerva Medica.
- 18) Reaven GM. Role of insulin resistance in human diseases. *Diabetes.* 1982; 37: 1595-1607.
- 19) Stagnaro S. Costituzione Semeiotico-Biofisica del Diabete a partire dagli stadi iniziali.
<http://digilander.libero.it/piazzetamedici/professione/professione.htm>.

- 20) 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: 94-99.
- 21) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Stadio pre-ipertensivo e monitoraggio terapeutico della ipertensione arteriosa. *Omnia Medica Therapeutica. Archivio.* 1990; 1-13: 1989-90.
- 22) Henning BN., Groop L.C. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 17-21.
- 23) 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.* 1995; 95(3): 1281-1287.
- 24) Taylor SI., Accili A. Molecular genetics of insulin-resistant diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 73: 1158-1163.
- 25) Stagnaro S. Semeiotica Biofisica delle Epatiti, delle Dislipidemie e delle Epatosi. ftp://ftp.litoweb.com/katamed/sembiof_11.zip.
- 26) Landin K., Stigendal L., Eriksson E., et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism.* 1990; 39: 1044-1048.
- 27) 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.* 1995; 61: 370-373.
- 28) Curri S.B. *Le Microangiopatie. Inverni della Beffa, Milano, 1986*
- 29) Curri S.B. *Pannicolopatia Mammaria da Stasi, Parte seconda. Inverni della Beffa, Milano, 1984.*
- 30) Bucher O. Polsterbildungen in den Arterien des Myocards (Polsterkissen und Polsterarterien). *Schweiz. med. Wschr.* 1944; 47: 65-69.
- 31) Welborn TA., Wearne K. Coronary heart disease, incidence, cardiovascular mortality in Busselton with references to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care.* 1979; 2: 154-160.,
- 32) Wingard DL., Barret-Connor EL., Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care.* 1995; 16: 1299-1304.
- 33)) 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. 1995; 2: 93-95.
- 34) 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.* 1994; 73: 1158-1163.
- 35) 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.* 1989; 320: 702-706.
- 36) Reaven GM., Chen YDI., Jappasen j., et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J.Clin.Invest.* 1993; 92, 141-146.
- 37) Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to incidence of coronary artery disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care.* 1979; 2, 131-141.
- 38) 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.* 1980; 19: 205-210.
- 39) Hayden P. Intimal Redox Stress: Accelerated Atherosclerosis in Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *ATHEROSCLEROPATHY;Journal Cardiovascular Diabetology*: in press.

Legend to Figures

Figure 1. Vagal type aspecific gastric reflex: in the stomach both fundus and body are dilated, while antral pyloric region appears contracted. Arrows show lines upon which digital percussion must be applied, directly and gently, on the skin, moving from outer side in direction to the belt piece of stethoscope. When digital percussion is applied directly on stomach projection area, sound is perceived more clear and intense and “it seems to come from a site near to doctor’s ears”.

Figure. 2. Explanation in the text.

Figure 3. Endoarterial blocking device, pedunculate, proboscis-like and protruding into arterial lumen (arrow), observed in leg skin. (For kind permission of Prof. S.B.Curri)

Figure 1

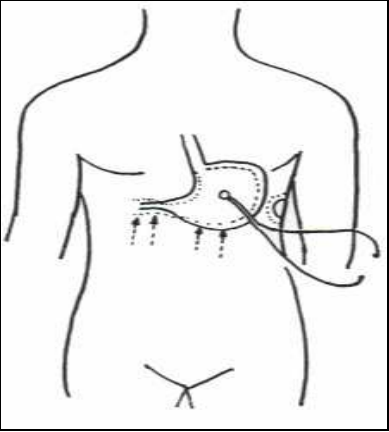


Figure 2

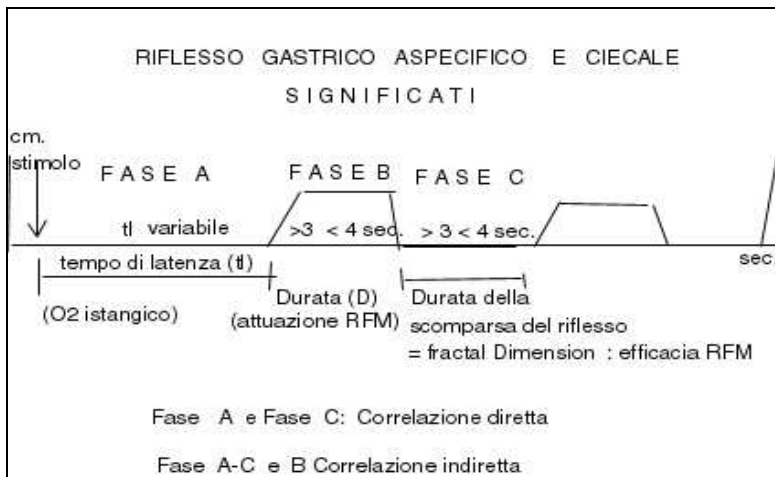


Figure 3

