

OLTRE LA GLICEMIA: VALUTAZIONE SEMEIOTICA-BIOFISICA DEL METABOLISMO GLICIDICO.

A cura di Sergio Stagnaro

Introduzione	1
Metodi	1
Diagramma fisiologico dell'Unità Microvascolo-Tessutale.....	3
Il diagramma dell'unità microvascolotessutale nella RTG.....	4
Il diagramma dell'unità microvascolotessutale nel DM, NIDDM ed IDDM.....	5
Discussione e Conclusione.....	8
Bibliografia.....	Errore. Il segnalibro non è definito.

Introduzione

In precedenti lavori, pubblicati sia su carta stampata (1) sia messi in rete (V. il sito HONCode 233736, www.semeioticabiofisica.it URL. http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/Diagnosi_Semeiotico-Biofisica_del_Diabete_Mellito.doc), ho descritto la valutazione semeiotico-biofisica del diabete mellito a partire dagli stadi veramente iniziali, incluse la “costituzione diabetica” (V.URL http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/Costituzioni_DM.doc) e la Zona Grigia, ampiamente illustrata, dal punto di vista microangiologico-clinico, nel sito <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>, URL: http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Ita/A_Zona_Grigia.doc).

Numerosi lavori sono stati dedicati alla descrizione particolareggiata della valutazione semeiotico-biofisica della lenta evoluzione diabetica della sindrome metabolica, o di Reaven, classica e “variante”, da me descritta e caratterizzata dalla normale sensibilità dei soli recettori epatici dell'insulina (2,3) (V.

http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/Diagnosi_DM_amiloide.doc;
http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/A_IIR_Lipids_Sem_Biof_it.doc;
http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/Beyond_Hyperinsulinemia_it.doc;
http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/A_CD_DM_PPAR.doc).

Di seguito, è presentata in modo semplice l'indagine “clinica” semeiotico-biofisica del metabolismo glicidico, compresi i valori glicemici attuali, resa possibile per la prima volta clinicamente dalla **Semeiotica Biofisica**.

Metodi.

La **Semeiotica Biofisica** consente al medico di studiare l'intero metabolismo glicidico: secrezione insulinica, utilizzazione dell'ormone (= sensibilità dei recettori insulinici), assorbimento e, rispettivamente, dismissione epatica del glucosio, nell'*absorptive state* e nel *post-absorptive state*, il metabolismo lipidico ed infine la glicemia attuale.

I valori glicemici, infatti, condizionano la permeabilità capillare, alterandoli già negli stadi *diabetici* iniziali, per es., nell'iperinsulinemia-insulinoreistenza, e notoriamente nel diabete manifesto, i cui meccanismi patogenetici sono variamente interpretati dagli autori (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) (V. http://www.medicalcrossfire.com/debate_archive/2002/Aug02/BloodSugar.htm, http://www.merck-pharma.ch/deutsch/arzt/inhalt/produkte/gluco/met_study.htm).

A mio parere, alla base dell'aumentata permeabilità capillaro-venulare – fenomeno oltremodo complesso (8) – è di fondamentale importanza il ruolo svolto dall'ipossia istagica

indotta dall'ICAEM- α , sempre presente nel diabete (1), come dimostra chiaramente la seguente evidenza clinica e sperimentale: nel sano, ma ICAEM- α positivo, il tempo di latenza (tl) del riflesso linfatico-gastrico aspecifico, causato dalla pressione digitale "lieve" applicata sopra la superficie interna del braccio (= compressione selettiva dei soli vasi linfatici superficiali: **Riflesso linfatico-gastrico aspecifico**) è di **10 sec.** (NN = 10 sec.); il successivo rinforzo del riflesso è osservato dopo altri **10 sec.** (Fig. 1). (V. i miei lavori sul diabete e la Zona Grigia nei siti citati).

In realtà, come ho dimostrato "cl clinicamente" in un precedente lavoro del 1986 (1) (V. Avanti), la permeabilità capillare è alterata molto tempo prima dell'insorgenza della iperglicemia, in accordo con altri autori che hanno impiegato metodiche differenti (10, 11), a causa dell' ICAEM- α che colpisce sia gli endoteli sia le cellule della sostanza perivasale, deputate alla sintesi dei glucosaminoglicani (7, 8). L'ICAEM- α rappresenta la *conditio sine qua non* del diabete mellito stesso (1) (V. i 5 lavori nei miei due siti negli URL citati).

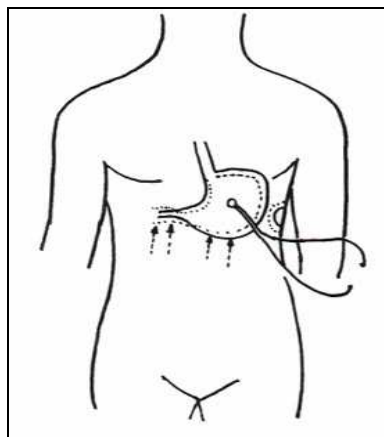


Fig. 1)
Riflesso gastrico aspecifico.

Al contrario, il tl del riflesso (= **Diagramma linfatico**. V. Avanti) scende a **5 sec.** NN = 10 sec.) sia nel DM scompensato, **Segno di Bilancini-Lucchi** (4), sia, nel sano ICAEM- α -positivo, ma dopo **> 10 sec.** di blocco della secrezione insulinica, per esempio, mediante stimolazione "intensa" (= pizzicotto cutaneo intenso e prolungato del VI derm.toracico) dei *trigger-points* pancreatici, oppure durante la stimolazione della secrezione della melatonina e/o del SST-RH. (13) (Tab.1).

**METODI SEMEIOTICO-BIOFISICI DI VALUTAZIONE
DELLA GLICEMIA**

DIAGRAMMA LINFATICO (SEGNO DI BILANCINI-LUCCHI)
di base e dopo stress tests

DIAGRAMMA DELL'UNITA' MICROVASCOLO-TESSUTALE DEL POLPASTRELLO
DIGITALE
di base e dopo stress tests

VALUTAZIONE DELLA SECREZIONE INSULINICA
E DELLA MICROCIRCOLAZIONE PANCREATICA E PERIFERICA

Tab.1

Sono in corso studi semeiotico-biofisici, assai promettenti, che mirano alla quantificazione della riduzione del tl del riflesso sopra illustrato dopo inibizione “standard” (10 sec.) della secrezione insulinica a) nel sano, senza ICAEM- α e ICAEM- α -positivo, b) nella “costituzione diabetica”, c) nella **Zona Grigia o pre-morbosa**, d) nella sindrome di Reaven con e senza evoluzione diabetica in atto.

Per ovvii motivi, questa valutazione deve essere preceduta dall’esclusione di una lesione edematosa dell’arto superiore di qualsiasi natura.

Nella definizione della glicemia attuale con l’originale semeiotica, un ruolo di primo piano è svolto dal “Diagramma dell’Unità Micro-Vascolo-Tessutale (UMVT) del Polpastrello Digitale” di seguito illustrato. (Per maggiori informazioni relative alla pratica applicazione ed al significato delle varie componenti di questo particolare tipo di diagramma: V.

<http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/applicazioni.htm>) (Fig.2).

Diagramma fisiologico dell’Unità Microvascolo-Tessutale.

La pressione “media” (NON intensa) applicata, per esempio con un dito, sopra un polpastrello digitale di un soggetto sano, supino e psicofisicamente rilassato, provoca un riflesso gastrico aspecifico dopo **6 sec.** di tempo di latenza (tl), che dura **6 sec. esatti** con identica intensità, ed è seguito da altri tre rinforzi con identiche caratteristiche. Compare, successivamente, la contrazione gastrica tonica (CGt) a lenta attuazione (> **2 sec.**).

Interrotta “rapidamente” la pressione digitale, subito si osserva un lieve riflesso gastrico-aspecifico, **onda Z.**, espressione della fisiologica riperfusione e della normale elasticità microvascolare. Se i valori di tutti i parametri sono riportati sopra un sistema di assi cartesiani, ancorchè mentalmente, si ottiene il diagramma dell’unità microvascolotessutale (u.mvt.), assai ricco di informazioni (Fig. 2).

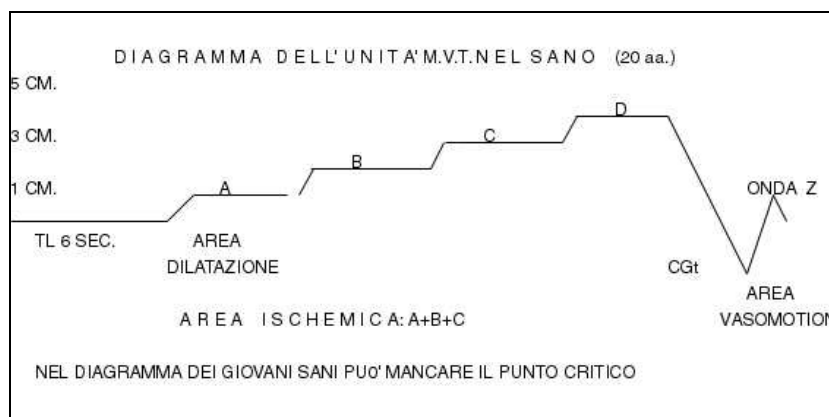


Fig. 2

Interessante il tempo di latenza di 6 sec., la linea orizzontale che delimita in alto l’Area della Dilatazione (AD), l’assenza del Punto di Critica Acidosi (PC) di 5 cm. e la evidente onda Z. Spiegazione nel testo.

Appare oltremodo interessante per la valutazione della glicemia con la **Semeiotica Biofisica** il fatto che tutte le prove che riducono transitoriamente la secrezione insulina trasformano il diagramma “fisiologico” in quello caratteristico delle varie fasi diabetiche (V. avanti), confermando l’affidabilità del metodo utilizzato: il tl scende a **5 sec.** (NN = 6 sec.), la Fase A diventa ampia e

chiusa in alto da una *caratteristica* linea “ascendente”, compare il punto di acidosi critica (PC) di 5 cm. in fase D, l’attuazione della CGt è rapida ≤ 2 sec. ($NN > 2$) e scompare l’onda Z.

Il diagramma dell’unità microvascolotessutale nella RTG.

Nel paziente con RTG “iniziale” il diagramma dell’unità microvascolotessutale “di base”, ma non quello da *stress*, mostra un tl ancora normale ($NN = 6$ sec.), mentre sia durante *stress test* sia nelle varie fasi della RTG in **lenta evoluzione diabetica**, in cui la secrezione insulinica è ridotta (Fig.3), il tl scende a 5 sec.(= episodi, ancorchè brevi e/o isolati, di iperglicemia preferibilmente post-prandiale).

La Fase A è caratterizzata da un’**ampia** area di dilatazione (AD) ≥ 1 cm. (= capillari dilatati; $NN \leq 1$ cm., età-dipendente): il riflesso gastrico aspecifico presenta una intensità $\geq 2,5$ cm., raggiunta in 1 sec., come dimostra l’angolo $\alpha > 45^\circ$.

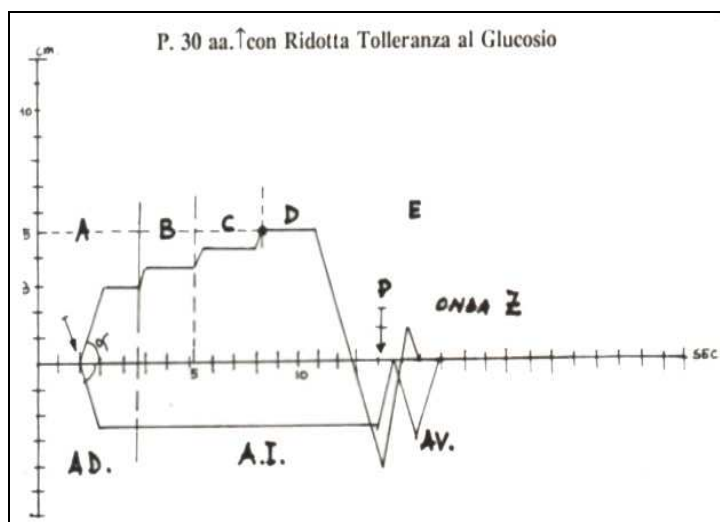


Fig.3

Spiegazione nel testo

Interessante, appunto, appare il fatto che l’angolo α è $> 45^\circ$, ad indicare la rapida attuazione della Fase A., coperta in alto da una linea ancora fisiologicamente “orizzontale”. La dilatazione dei microvasi, conseguenza degli episodi ipoglicemici da iperinsulinemia (valori ottenuti a partire da 3 h dopo il pasto, cioè nel *post-absorptive state*) scompare, infatti, dopo il *test dell’apnea* della durata di 5 sec. (= riduzione della secrezione insulinica da ipertono simpatico). Questa modificazione del calibro dei microvasi è finalizzata al normale rifornimento tessutale di O_2 e substrati.

Infatti, le tre fasi successive mostrano un comportamento del tutto fisiologico: Fase A chiusa in alto da una linea “orizzontale”; punto critico **PC di 5 cm.** nella Fase D; durata delle singole Fasi B, C e D uguale a 6 sec.; il tl della comparsa (lento: 2-3 sec.) e scomparsa (rapido: 2 sec.) della CGt e la **presenza dell’onda Z** testimoniano che l’unità microvascolotessutale è ben poco sofferente dal punto di vista morfologico (= *microangiopatia diabetica funzionale*, secondo Ditzel) (6).

A questo punto, ovviamente, il medico deve ricercare tutti i segni semeiotico-biofisici affidabili nel pronto riconoscimento della RTG: durata del tempo di latenza del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico $>12-13$ sec. in condizioni di iperinsulinemia, preconditionamento

pancreatico, valutazione della vasomozione – pancreatica e periferica – nel *post-absorptive state* e/o nell' *absorptive state*.

In questo stadio del dismetabolismo glucidico – nel diagramma, il **PC 5 cm.** è in Fase D ed **onda Z presente** (= fisiologica elasticità capillare) – una corretta dieta, etimologicamente intesa, promuove la completa regressione delle alterazioni del diagramma dell'unità microvascolotessutale fino alla norma, specialmente nei casi più favorevoli.

Contemporaneamente, osserviamo la regressione, fino alla scomparsa, dei numerosi segni semeiotico-biofisici delle fasi “iniziali” del diabete mellito.

Infatti, la *sensibilità dei recettori* insulinici ritorna ai valori normali (= vasomozione pancreatica e periferiche *concordanti*), quando il peso corporeo reale è quasi identico al peso ideale e ha fine l'*acidosi istangica* e/o l'alterazione del *metabolismo lipidico*, indipendentemente dai valori lipidemici, valutata con la **Semeiotica Biofisica** (= preconditionamento del tessuto adiposo addominale), sempre presente, ancorchè di lieve intensità, a causa dell'azione negativa dei grassi (in particolare dei trigliceridi) sulla sensibilità dei recettori dell'insulina (V. nel sito i lavori citati sul diabete mellito).

Il diagramma dell'unità microvascolotessutale nel DM, NIDDM ed IDDM.

Il diagramma “diabetico”, che consente da solo di porre la diagnosi di diabete mellito al letto del malato, è caratterizzato dalla riduzione del tl a **5 sec.** (NN = 6 sec.), dalla *lenta* attuazione del riflesso gastrico aspecifico, che, nel diabete *scompensato* dura per tutta la fase A, cioè **6 sec.** (= rigidità delle pareti microvasali a seguito del deposito di sostanza PAS-positiva e dei fenomeni locali di connettivizzazione) accompagnato da patologiche modificazioni strutturali della sostanza amorfa interstiziale (Fig.4).

E' presente inoltre una *intensa* Fase A, segno di dilatazione capillare. La durata della attuazione della linea “ascendente” è in rapporto diretto con i livelli glicemici: nelle forme di *scompenso metabolico* con glicemia superiore alla norma, la durata è massima (**6 sec.**) (Fig. 4)

Il valore diagnostico del diagramma diabetico, pertanto, è veramente notevole: tipico, infatti, è il *lento* passaggio dalla Fase A alla Fase B senza la fisiologica linea A orizzontale. Questo comportamento è presente soltanto nel DM., sia di tipo 1 che 2, con livelli glicemici patologici.

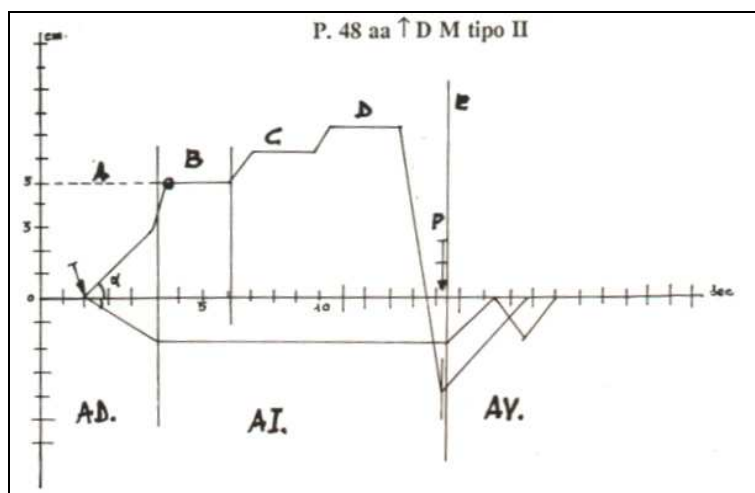


Fig.4

Risultano evidenti il $t_l < 6 \text{ sec.}$, la Fase A è chiusa in alto dalla caratteristica linea “ascendente”, correlata ai valori elevati della glicemia, la collocazione del PC ($^\circ$) nella Fase B la cui durata è $< 6 \text{ sec.}$ (valore importante nella indagine sulle proteine glicate), intensa l’area della dilatazione (AD) e della ischemia (AI), notevole la compromissione dell’area della vasomotion (AV). Si noti, in particolare, il comportamento caratteristico della lenta attuazione del riflesso gastrico aspecifico con t_l di soli 5 sec., per cui compare la tipica linea “ascendente” della Fase A, segno caratteristico del diabete mellito conclamato, la cui durata è in relazione alla intensità della glicemia. Sotto l’ascissa è indicato il comportamento del riflesso colecistico-coledocico.

L’AD nel diagramma dell’u.mvt. in caso di DM tipo I e II, di intensità $\geq 2 \text{ cm.}$ (NN = 1,5 cm.), anche per il deposito di amiloide interstiziale (V. articolo nel sito citato: <http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/DiagnosiDM.amiloide.doc>), in maniera del tutto tipica per il DM, è chiusa in alto, nella parte finale, da una linea “ascendente” e leggermente più ripida, in quanto è assente il tratto orizzontale fisiologico della Fase A, in rapporto alla gravità della sindrome diabetica.

Ne consegue che l’angolo α risulta $< 45^\circ$. Inoltre, il punto critico PC è spostato verso sn, in genere nella parte iniziale di B, ed è sempre superato dai successivi rinforzi del riflesso gastrico aspecifico: “verticalizzazione con postamento a sn.” del diagramma, segno patologico “aspecifico”.

Ovviamente l’eventuale, contemporanea presenza di **ATS** accentua la patologica “verticalizzazione con spostamento a sn” del diagramma diabetico dell’unità microvascolotesutale.

Come ben si comprende, notevole risulta la compromissione dell’area della vasomotion (AV), anche nel caso (Fig.2) di un paziente con NIDDM ben compensato con la sola dieta: la CGt si attua “rapidamente” e scompare “lentamente” (TRO_2 o tempo di recupero dell’ O_2) $> 2 \text{ sec.}$, dopo rapida interruzione della pressione digitale: assente l’onda Z.

Analogo è il comportamento della prima fase del **diagramma linfatico**, segno di Bilancini-Lucchi, descritto sopra, a dimostrazione della coerenza interna ed esterna della teoria semeiotico-biofisica: dopo un $t_l < 10 \text{ sec.}$ (NN = 10 sec.), in rapporto alla gravità del DM, a partire dalla applicazione della pressione digitale di “lieve” intensità sopra la parete interna del terzo medio del braccio, compare il riflesso gastrico aspecifico del **diagramma linfatico**, ad attuazione molto lenta e, quindi, prolungata, conseguenza della maggiore produzione di linfa secondaria alla aumentata permeabilità capillare, presente a partire dalle fasi veramente iniziali del DM (6) (Fig. 5).

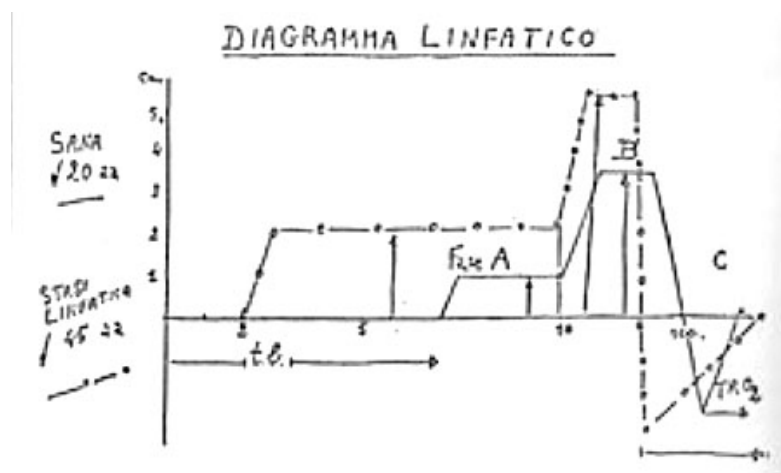


Fig.5

Spiegazione nel testo

Interessante per la diagnosi clinica è il diagramma dell'unità microvascolotessutale dell'IDDM (Fig.3).

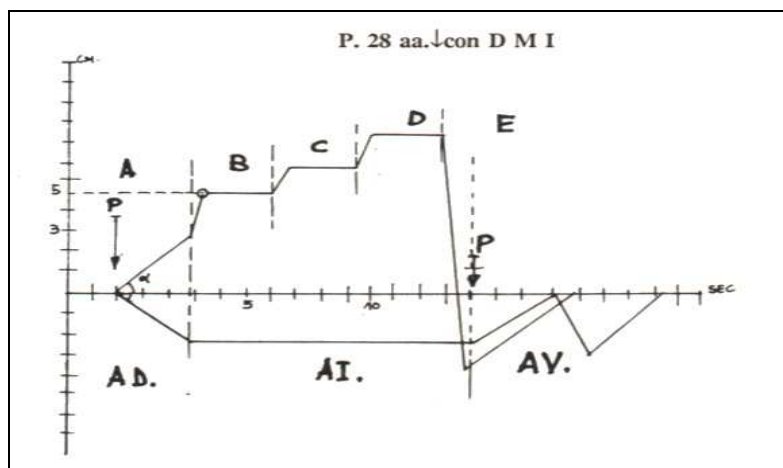


Fig.6

La figura mostra il diagramma dell'u.mvt. nel diabete mellito tipo I. E' presente il comportamento caratteristico della Fase A chiusa in alto dalla linea ascendente, che diventa ripida nella parte terminale. Assai interessante il fatto che la durata della Fase B (NN = 6 sec.) appare ridotto in rapporto indiretto con l'aumento dell'emoglobina glicata.

Ancora una volta, il tl è accorciato (< 6 sec.) e la fase ascendente del riflesso gastrico aspecifico chiude tutta la durata dell'Area A: all'inizio, attuandosi lentamente e, poi, rapidamente; il rapido incremento finale è tipico del diabete mellito e delle forme "intense" di RTG. L'angolo α è $< 45^\circ$. L'AD è ampia, per cui il PC di 5 cm. è situato all'inizio della Fase B e successivamente viene abbondantemente superato: "**verticalizzazione con spostamento a sn.**".

La durata della Fase B (NN = 6 sec.) è assai interessante e ricca di informazioni perchè appare tanto più ridotta quanto meno è compensato il diabete, cioè quanto maggiore risulta **l'emoglobina glicata**.

In conseguenza della notevole compromissione dell'iperemia reattiva post-ischemica, la CGt si realizza in meno di **2 sec.** (NN 2-3 sec.), la sua scomparsa avviene "lentamente" (**TRO₂ > 2 sec.**) e manca **l'onda Z**. (il paziente, a cui si riferisce il diagramma della Fig.6, aveva soltanto 28 aa!).

In altre parole, il diagramma esaminato, che da solo consente di porre *bed-side* diagnosi di diabete mellito, evidenzia una intensa sofferenza dell'unità microvascolotessutale, per esempio del polpastrello digitale o della plica ungueale, dovuta alla rigidità dei microvasi dilatati (ampia AD), dove, pertanto, la microcircolazione e gli scambi gassosi sono intensamente compromessi: "**verticalizzazione e spostamento a sn**" del diagramma.

A questo punto è utile riferire, un dato interessante del IDDM, cioè l'assenza del deposito di **amiloide** nell'interstizio delle isole di Langerhans, per cui il **riflesso pancreatico-ureterale "in toto"** è normale per intensità (< 1 cm.) a differenza di quanto si osserva nel NIDDM (≥ 1 cm.). Per ulteriori informazioni, V. l'URL:

<http://www.semeiomaticabiofisica.it/semeiomaticabiofisica/Documenti/Ita/Diagnosi DM. amiloide.doc>),

Inoltre, l'attenta valutazione della *vasomotion* del pancreas e degli organi periferici (fegato, muscolo, tessuto adiposo centrale e delle cosce, questo ultimo molto utile per l'indagine sulla sensibilità dei recettori insulinici) consente di riconoscere il DM attraverso la "discordanza" netta nei relativi valori della durata di AL + PL sia nell'*absorptive-state* che nel *post-absorptive state* (Per approfondire questo affascinante aspetto della Microcircolazione Clinica, V. http://www.semeioticabiofisica.it/semioteicabiofisica/Documenti/Ita/A_IIR_Lipid_Sem_Bio_it.doc).

Prima di concludere la illustrazione del **diagramma "diabetico" dell'u.mvt.** occorre sottolineare che il **tl** (NN = 6 sec.) e la durata della linea ascendente della Fase A sono inversamente correlati – con affidabile approssimazione – con il **livello della glicemia**, mentre la **durata** (in sec.) della Fase B (NN = 6 sec.) si trova in relazione inversa con i valori della **emoglobina glicosilata**, che per la prima volta può essere riconosciuta e calcolata clinicamente in modo veramente affidabile.

Evitiamo al lettore la discussione, certamente giustificata, dei meccanismi fisiopatologici alla base di queste interessanti relazioni, utili sul piano "clinico", preferendo attenerci in questa sede ad una discussione prevalentemente "pragmatica". Tuttavia, dobbiamo affermare che la brevità del tl e il comportamento della Fase A sono correlati con la dilatazione ed alla rigidità capillare, ed anche al deposito precoce di amiloide interstiziale, conseguente alla sofferenza istangica da iperglicemia e che la brevità della Fase B (NN = 6 sec) è in relazione con l'ispessimento della "membrana" basale dei capillari, a sua volta in rapporto a fenomeni anche di glicazione.

Discussione e Conclusione.

Il diabete mellito tipo 2 (95% come frequenza), non è diagnosticato nella metà dei casi, nonostante che il dosaggio della glicemia "a digiuno" sia diventato ormai un esame di *routine*.

Ne consegue che, nella lotta a questa patologia, bisogna procedere "oltre la glicemia".

I metodi semeiotico-biofisici, descritti nell'articolo, sono basati sull'alterata permeabilità capillare, presente di base o, nelle fasi iniziali, durante *test* dinamici, osservabile nel DM a partire dalla condizione di "**costituzione diabetica**".

Accanto alla più nota *microangiopatia diabetica* delle forme conclamate, caratterizzata da alterazioni strutturali che inizialmente colpiscono le AVA tipo II, gruppo B, sec. Bucciante (7), e, come da noi dimostrato, dalle modificazioni geneticamente orientate dei DEB (lavori nei siti citati), in realtà esiste una alterata permeabilità capillaro-venulare, secondaria alla sofferenza endoteliale e della matrice peri-vascolare, provocata dall'ICAEM- α (1), che aumenta, nel corso della malattia, le conseguenze dell'elevata pressione e incrementato flusso capillare (14). I nostri dati "clinici" sono in perfetto accordo con quelli di altri autori che hanno dimostrato l'incremento della pressione endo-capillare già nei primi stadi del DM, prima dell'insorgenza delle alterazioni strutturali microangiopatiche, notoriamente ed ovviamente aggravate dalle alterazioni metaboliche successive (14).

In realtà, l'aumento dell'insulina nel sangue, presente negli stadi che per anni e decenni precedono l'insorgenza delle manifestazioni diabetiche, causa una patologica permeabilità capillare-venulare (15). Sia il diabete sia l'IIR provocano disfunzioni endoteliali, tra cui si annovera appunto l'incremento della permeabilità (16), che recitano un ruolo centrale nell'eziopatogenesi delle cardiovascolopatie. In precedenti lavori (citati in questo articolo) abbiamo dimostrato che l'acidosi tissutale svolge un ruolo fondamentale nel provocare il danno microvascolare; questa azione negativa è presente già alla nascita, quindi anni e decenni prima dell'insorgenza di qualsiasi segno di retinopatia e nefropatia, in accordo con altri autori (6, 17). L'acidosi istangica, causata dall'ICAEM- α , attraverso la patologica dilatazione dei capillari (= alta Fase A nel diagramma dell'u.mvt.) provoca l'aumentata permeabilità capillare, che nel diabetico è in relazione con l'intensità dei valori glicemici. Infatti, nella malattia conclamata, osserviamo una riduzione nell'apporto di sangue ed un incremento nel consumo di ossigeno. Di conseguenza, in queste

condizioni dismetaboliche è accentuata l'acidosi tissutale, geneticamente diretta (ICAEM- α), alla base dell'aumento della permeabilità (17).

A questo punto dobbiamo ricordare che l'obesità, che si associa con l'IIR, è correlata con la flogosi di basso grado, oggi considerata fattore di progressione del processo arteriosclerotico (18); in parte questa associazione può essere spiegata dall'aumento del tessuto adiposo in soggetti con sindrome metabolica. Il tessuto adiposo, organo a secrezione interna, produce citochine, come l'IL-6, tra le altre sostanze, che aumenta di per sé la permeabilità vasale.

La **Semeiotica Biofisica** consente di valutare non soltanto la "glicemia" attuale, correlata all'alterata permeabilità capillare, ma anche l'efficacia della secrezione insulinica (prove da sforzo e precondizionamento pancreatico), la sensibilità dei recettori insulinici nei vari organi periferici, il dismetabolismo lipidico nei portatori della costituzione "diabetica" e "dislipidemica", *conditio sine qua non* dell'insorgenza del diabete mellito tipo 2.

Bibliografia.

- 1) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Valutazione percusso-ascoltatoria del Diabete Mellito. Aspetti teorici e pratici. Epat. 32, 131, 1986.
- 2) **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, 1996 (**Pub-Med indexed for Medline**).
- 3) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, La "Costituzione Colelitiasica": ICAEM- α , Sindrome di Reaven variante e Ipotonia-Ipocinesia delle vie biliari. Atti. XII Settim. It. Dietol. ed Epatol. 20, 239, 1993.
- 4) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Il Segno di Bilancini-Lucchi nella diagnosi clinica del diabete mellito. The Pract. Ed. It. 176, 30, 1993.
- 5) **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-986.
- 6) **Ditzel J.** Functional Microangiopathy in Diabetes Mellitus. DIABETES, 17, 388, 1968.
- 7) **Curri S.B.** Le Microangiopatie. Inverni della Beffa. Milano 1968.
- 8) **Pratesi F.** Microcircolazione e Microangiologia. <fisiopatologia, Clinica, Terapia. Ed. Minerva Medica. Torino, 1990.
- 9) **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**].
- 10) **Ditzel J, Standl E.** The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. I. Its relation to the early functional changes in the microcirculation of diabetic subjects. Acta Med Scand Suppl 1975;578:49-58.
- 11) **Feener EP, King GL.** Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: role in cardiovascular disease. Heart Fail Monit 2001;1(3):74-82.
- 12) **Zenda T, Murase Y, Yoshida I, Muramoto H, Okada T, Yagi K.** Does the use of insulin in a patient with liver dysfunction increase water retention in the body, i.e. cause insulin oedema? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003 May;15(5):545-9.
- 13) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Semeiotica Biofisica: valutazione clinica del picco precoce della secrezione insulinica di base e dopo stimolazione tiroidea,

surrenalica, con glucagone endogeno e dopo attivazione del sistema renina-angiotensina circolante e tissutale – Acta Med. Medit. 13, 99, 1997.

- 14) **Sandeman DD, Shore AC, Tooke JE.** Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. JAMA. Volume 327:760-764 September 10, 1992 Number 11.
- 15) **Zenda T, Murase Y, Yoshida I, Muramoto H, Okada T, Yagi K.** Does the use of insulin in a patient with liver dysfunction increase water retention in the body, i.e. cause insulin oedema? Eur J Gastroenterol Hepatol 2003 May;15(5):545-9.
- 16) **Feener EP, King GL.** Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: role in cardiovascular disease. Heart Fail Monit 2001;1(3):74-82
- 17) **Ditzel J, Standl E.** The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus. I. Its relation to the early functional changes in the microcirculation of diabetic subjects. Acta Med Scand Suppl 1975;578:49-58
- 18) **Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A,** et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor, in vivo. J Clin Endocrinol Metab.1997;82:4196-4200.