

Valutazione Clinica Semeiotico-Biofisica dell'Adiponectina nella Sindrome Pre-Metabolica e Metabolica , Classica e Variante.

(A cura di Sergio Stagnaro)

INTRODUZIONE.....	1
AZIONI DELL'ADIPONECTINA NELL'INFIAMMAZIONE E NELL'ARTERIOSCLEROSI.....	1
ADIPONECTINA NELL'ATEROGNESI.	2
IPOTESI DI LAVORO SEMEIOTICO-BIOFISICA: VALUTAZIONE CLINICA DELL'ADIPONECTINA.	3
BIBLIOGRAFIA.....	5

Introduzione.

Notoriamente l'obesità è associata con lo stadio tardivo della sindrome pre-metabolica e con la sindrome metabolica, così come con l'aumento della pressione arteriosa, la dislipidemia, il DM tipo 2 e la cardiopatia arteriosclerotica. Inoltre, il tessuto adiposo, che rappresenta più del 10% del peso corporeo, è oggi considerato non solo una riserva di energia ma anche un tessuto endocrino molto attivo. Infatti, il tessuto adiposo produce numerose citochine proattive, le cosiddette "adipocitochine" (1). Tra queste sostanze, l'adiponectina, che deriva esclusivamente dal tessuto adiposo, circola nel sangue ad elevate concentrazioni, variabili da 2 a 30 mg/L., 103 volte maggiori delle concentrazioni degli altri ormoni (per esempio, la leptina: V. URL <http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Eng/Leptina%20Articolo%20eng.doc>) e 106 volte superiori a quelle delle altre citochine infiammatorie (per esempio, il fattore di necrosi tumorale - TNF-, IL-6). Essa appartiene alla superfamiglia del collagene solubile e possiede una omologia strutturale con il collagene VIII, X, il fattore C1q del complemento, e la famiglia del TNF (2).

Tutti gli autori sono d'accordo sul fatto che sia il C1q che la famiglia del TNF recitano un importante ruolo nel processo infiammatorio, nel sistema immunitario e nell'arteriosclerosi.

Da quanto sopra brevemente riferito deriva l'importanza della valutazione clinica semeiotica-biofisica dell'adiponectina, resa per la prima volta possibile dalla Semeiotica Biofisica, in individui colpiti dalla sindrome pre-metabolica (in stadio avanzato) o dalla sindrome metabolica.

Azioni dell'adiponectina nell'infiammazione e nell'arteriosclerosi.

E' stato dimostrato che l'adiponectina svolge molti effetti anti-infiammatori ed anti-aterogeni (3):

- 1) soppressione della espressione di molecole di adesione dei segnali endoteliali del NF-kB mediante attivazione della cAMP protein-chinasi A,
- 2) soppressione della formazione delle cellule schiumose attraverso l'inibizione dei recettori *scavenger* dei macrofagi di classe A (SR-A),
- 3) inibizione della proliferazione delle cellule della linea dei mielomonociti e della funzione dei macrofagi maturi, come la fagocitosi e la produzione del TNF,
- 4) soppressione della proliferazione e della migrazione delle cellule muscolari lisce provocata dal fattore di derivazione piastrinico (PDGF)-BB attraverso il legame diretto con PDGF-BB,
- 5) inibizione della fosforilazione della chinasi correlata al segnale extra-cellulare p42/44 nelle cellule muscolari lisce stimulate dal PDGF-BB,

- 6) soppressione della espressione del fattore di crescita epidermico legante eparina, (EGF)-like growth factor (HB-EGF), nelle cellule endoteliali attivate dal TNF e la proliferazione e migrazione delle *smooth muscle cells* stimulate dal fattore di crescita fibroblastico basico (bFGF), PDGF, EGF, and HB-EGF. Particolarmente **interessante al nostro scopo**, cioè alla valutazione “clinica” semeiotico-biofisica dell’adiponectina, è la
- 7) **stimolazione della sintesi dell’ossido nitrico (NO radicalico) nell’endotelio attraverso la via del fosfatidil-3-inositolo-chinasi (PI3K)** (3).

Modelli sperimentali animali dimostrarono l’associazione tra adiponectina e patologia arteriosclerotica, accumulo di adiponectina nei vasi alterati, ma non in quelli normali, accelerazione della proliferazione neointimale delle *smooth muscle cells* in risposta al danno in topi carenti di adiponectina, miglioramento della neoproliferazione neointimale in topi a cui venivano iniettati adenovirus esprimenti adiponectina, riduzione delle lesioni arteriosclerotiche trattate con adiponectina prodotta da adenovirus virus in topi carenti di apolipoproteina-E (apoE-KO) e soppressione di VCAM-1, SR-A e TNF nell’aorta durante il trattamento con adenovirus che producevano adiponectina (3).

Adiponectina nell’aterogenesi.

Tutti gli autori sono oggi d’accordo sul fatto che la disfunzione endoteliale svolge un ruolo primario nella patogenesi dell’arteriosclerosi, come io ho dimostrato clinicamente per la prima volta due decenni or sono, anche in individui molto giovani (4, 5, 6) (See www.semeioticabiofisica.it, Costituzione Arteriosclerotica e Teoria Microcircolatoria dell’Arteriosclerosi).

Un recente lavoro ha dimostrato che il flusso di picco ematico nell’avambraccio (FBF) era correlato con i livelli di adiponectina nei soggetti sani (7). L’ispessimento medio-intimale (IMT) dell’arteria carotide è associata non solo con la prevalenza della cardiovascolopatia, ma anche con l’aumentato rischio di eventi cardiovascolari. L’ IMT carotideo era significativamente correlato con l’iperinsulinemia-insulinoresistenza e l’adiponectina (8), suggerendo che l’adiponectina può rappresentare un utile marcatore per identificare lo stadio iniziale dell’arteriosclerosi.

I dati semeiotico-biofisici della personale casistica hanno corroborato i risultati di numerosi studi, che mostrano i livelli plasmatici di adiponectina sono significativamente ridotti in numerose condizioni patologiche: 1) obesità; 2) diabete mellito tipo 2; 3) cardiopatia ischemica (CAD) (9, 10, 11).

Appare interessante che, in diabetici tipo 2, i livelli plasmatici di adiponectina risultarono più bassi nei pazienti con CAD che in quelli senza cardiopatia ischemica (10). Un recente studio ha riferito che l’iperadiponectinemia era significativamente ed indipendentemente correlata con la CAD anche dopo aver considerato i vari fattori di rischio coronarici (9), specialmente nei maschi con ipoadiponectinemia (< 4.0 mg/L) mostravano un incremento di due volte nella prevalenza della CAD, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio (3).

E’ stato riferito che i livelli di adiponectina plasmatica erano negativamente correlati con i livelli della PCR nei pazienti affetti da CAD (10). Inoltre, questo studio ha mostrato che non soltanto il mRNA della PCR era espresso negli adipociti umani, ma anche che i livelli di mRNA della PCR nel tessuto adiposo umano erano correlati negativamente con quelli del mRNA della adiponectina nello stesso tessuto (11). La PCR è generalmente prodotta nel fegato, tuttavia, uno studio recente ha dimostrato la presenza di mRNA della PCR nelle placche arteriosclerotiche (12). Pertanto, l’espressione della PCR può essere negativamente regolata dalla adiponectina nel tessuto adiposo. In realtà, la reciproca relazione è stata dimostrata anche tra adiponectina e TNF nelle sedi della loro produzione nel tessuto adiposo.

Dati semeiotico-biofisici non ancora pubblicati, raccolti in individui colpiti da reale rischio di CAD (13, 14), corroborano quelli di un recente studio, che ha dimostrato che alti livelli di adiponectina plasmatica sono associati con un minore rischio di infarto miocardico negli uomini senza cardiovascolopatia (15). Si tratta di un fatto interessante perché finora non è stato ancora accertato se i ridotti livelli di adiponectina in pazienti con CAD è la causa o la conseguenza dell'arteriosclerosi e questa questione è importante. I possibili meccanismi sono: 1) ridotta produzione negli adipociti, 2) aumentato consumo nella corrente ematica oppure entrambi (3).

Secondo il mio parere, basato sui risultati semeiotico-biofisici riferiti sopra, la prima spiegazione è quella giusta. In ogni caso, la riduzione del peso corporeo ha provocato aumento dei livelli di adiponectina sia nei diabetici che nei non-diabetici (10) e nelle donne obese in premenopausa (16).

Inoltre, le modificazioni dei livelli plasmatici di adiponectina apparivano significativamente correlati con i cambiamenti del BMI (16). Tuttavia, l'esercizio fisico regolare senza la riduzione del peso corporeo non ha modificato i livelli di adiponectina nei sani, sebbene era migliorata in modo significativo l'insulinoresistenza (17). Secondo il personale parere, sembra oltremodo interessante che i tiazolidinedioni, che sono dei ligandi sintetici dei recettori attivati dai proliferatori perossisomiali (PPAR), hanno incrementato i livelli di adiponectina plasmatica nei soggetti lievemente obesi e causato innalzamento dei livelli di adiponectina sia del plasma sia dell'espressione di mRNA nel grasso, in aggiunta alla riduzione della espressione di mRNA del TNF nel topo (18).

In un precedente articolo, ho riferito le essenziali azioni svolte dalla Melatonina-Adenosina, secondo la formulazione di Di Bella –Ferrari, che hanno portato al miglioramento sia del metabolismo glicidico che la sensibilità insulinica (19). Questi risultati suggeriscono che l'aumento della adiponectina non è necessariamente una semplice conseguenza della migliorata resistenza insulinica in clinica.

E' stato riferito che la terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II aumentavano i livelli di adiponectina plasmatica in pazienti insulinoresistenti con ipertensione arteriosa (21). Alcuni meccanismi proposti, secondo cui l'inibizione del sistema renina-angiotensina (SRA) provoca l'aumento dell'adiponectina sono 1) aumentata sensibilità insulinica, 2) reclutamento e differenziazione dei preadipociti e 3) incrementata trascrizione e/o traduzione di adiponectina (3). In realtà, i farmaci bloccanti il SRA hanno dimostrato di incrementare la sensibilità insulinica, la soppressione e secrezione del TNF-alfa negli adipociti. Inoltre, il recettore tipo I dell'angiotensina II (AT1) e il recettore tipo 2 (AT2) nell'adipocita sono espressi durante la loro differenziazione (3).

Ipotesi di lavoro semeiotico-biofisica: Valutazione clinica dell'Adiponectina.

Analogamente a quanto scritto a proposito della valutazione della leptina (V. URL <http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Eng/Leptina%20Articolo%20eng.doc>) io ho accettato come ipotesi di lavoro che la stimolazione del tessuto adiposo (cosce, fianchi, mammelle, ecc), mediante pressione manuale o ampio pizzicotto, per la durata di 20 sec, doveva causare anche la produzione ed il rilascio della adiponectina da parte del tessuto adiposo stesso. Di conseguenza, sarebbe stato possibile la valutazione clinica degli effetti vasodilatatori indotti dalla stimolazione adiponectina- dipendente e dalla conseguente sintesi e secrezione di eNO radicalico (22, 23).

Il rationale di questa originale valutazione è la immediata secrezione di adiponectina da parte degli adipociti (ghiandola mammaria, tessuto addominale, cosce, ecc.) nel sangue e il suo legame ai rispettivi recettori, stimolando la produzione di e-NO radicalico.

Da quanto sopra riferito deriva la possibilità della valutazione “clinica” della adiponectina con l’aiuto della Semeiotica Biofisica in modi diversi, tra cui sono descritti di seguito quelli di più facile applicazione pratica da eseguire in individui con sindrome pre-metabolica sia negli stadi avanzati sia negli obesi e in soggetti in sovrappeso, colpiti da sindrome metabolica, classica e variante, questa ultima da me descritta in articoli precedenti (24-27).

Per valutare i livelli di adiponectina plasmatica, il medico può seguire due diverse vie, entrambe affidabili, ma differenti per difficoltà, raffinatezza e quantità di informazioni:

A) Con il soggetto da esaminare supino e psico-fisicamente rilassato con gli occhi aperti, per evitare la secrezione di melatonina, in un primo tempo il medico studia, per esempio, la microcircolazione basale di un polpastrello digitale, cioè la locale ossigenazione mediante il tempo di latenza del riflesso polpastrello-gastrico aspecifico, che nel sano è 8 sec. (Fig.1) (4, 5, 26). Subito dopo, il medico stimola il tessuto adiposo dell’addome laterale o delle mamelle oppure delle coscie, mediante pressione manuale o ampio pizzicotto, efficace nel provocare la secrezione, accanto a quella di altre sostanze, della adiponectina, per una durata di 20 sec. (= l’interstizio locale appare ampio, ≥ 1 cm., e la microcircolazione è attivata secondo il tipo I associato), provocando un aumento statisticamente significativo del tempo di latenza del riflesso (23).

La differenza tra i due valori del tl corrispondono al livello dell’adiponectina plasmatica. Infatti, in caso di carenza di adiponectina (per esempio, nel DM con obesità, ATS) il valore basale è generalmente uguale al secondo valore.

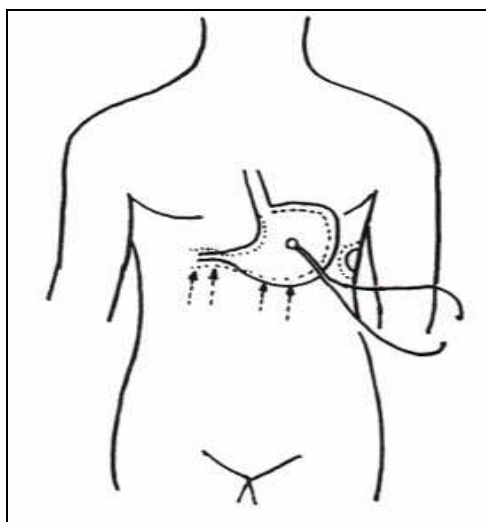


Fig.1

La figura mostra chiaramente la sede del tamburo del fonendoscopio e le linee su cui applicare la percussione ascoltata, gentilmente e direttamente, per delimitare un tratto della grande curva dello stomaco.

B) Un metodo interessante per valutare il livello plasmatico della adiponectina è rappresentato dallo studio della *compliance* arteriosa basale (per esempio, l’intensità del riflesso arteria-gastrico aspecifico o- ureterale “in toto”), ≥ 1 cm., e, quindi, subito dopo la manovra sopra descritta: nel sano, la dilatazione arteriosa eNO-dipendente è statisticamente aumentata nella seconda indagine, a seguito appunto della produzione di eNO radicalico indotta dalla adiponectina.

Al contrario, nella deficienza di adiponectina, la *compliance* arteriosa è chiaramente compromessa in confronto con il valore parametrico basale, già compromesso patologicamente.

In conclusione, il mio scopo era di descrivere un metodo clinico originale ed affidabile nello studio della adiponectina plasmatica, compromessa nei soggetti in sovrappeso e con vita sedentaria, la cui conseguenza è il drammatico incremento attuale nella prevalenza della sindrome pre-metabolica e metabolica. E', infatti, chiaro che la patologia cardiovascolare e della mortalità generale aumentano nei pazienti con sindrome metabolica, strettamente associata con l'obesità e il diabete mellito tipo 2. Vari studi in vitro, in vivo e nell'uomo hanno dimostrato che l'adiponectina possiede proprietà anti-diabetiche, anti-infiammatorie ed anti-aterogene (3).

Bibliografia

- 1) Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999;38:202-6.
- 2) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-89.
- 3) Shimada K., Miyazaki T., Daida H. Adiponectin: a promising target in reducing mortality and morbidity of atherosclerotic disease. 2004-09-18: <http://www.athero.org/comm-index1.asp>
- 4) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. *Acta Med. Medit.* 5, 141, 1989
- 5) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. *Acta Med. Medit.* 5, 141, 1989
- 6) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Modificazioni della viscosità ematica totale e della riserva funzionale microcircolatoria in individui a rischio di arteriosclerosi valutate con la percussione ascoltata durante lavoro muscolare isometrico. *Acta Med. Medit.* 6, 131-136, 1990
- 7) Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3236-40
- 8) Jansson PA, Pellme F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J* 2003;17:1434-40.
- 9) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
- 10) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-99.
- 11) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-76.
- 12) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-74
- 13) Stagnaro Sergio. *A clinical efficacious manoeuvre, reliable in bed-side diagnosing coronary artery disease, even initial or silent, as well as "heart coronary risk". 3rd Virtual International Congress of Cardiology, FAC, <http://www.fac.org.ar/tcvc/marcoesp/marcos.htm>*
- 14) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Deterministic Chaos, Preconditioning and Myocardial Oxygenation evaluated clinically with the aid of Biophysical Semeiotics in the Diagnosis of ischaemic Heart Disease even silent. *Acta Med. Medit.* 13, 109 , 1997
- 15) Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291(14):1730-37.
- 16) Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-19.
- 17) Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E861-65.

- 18) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-99.
- 19) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. *La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico*. Edizioni Travel Factory, Roma, 2004
- 20) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. *Le costituzioni Semeiotico-Biofisiche nella definizione della Single Patient Based Medicine*. Edizioni Travel Factory, Roma (in press).
- 21) Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003;42:76-81.
- 22) 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.
- 23) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. *Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno Oncologico*. Travel Factory, Roma, 2004. www.travelfactory.it
- 24) Stagnaro S. Pre-metabolic syndrome: the real initial stage of metabolic-syndrome, type 2 diabetes and arteroscleropathy. *Cardiovascular Diabetology* 2004, **3**:1
<http://www.cardiab.com/content/3/1/1/comments>
- 25) 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, 1993. **[Medline]**.
- 26) 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
- 27) 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.
- 28) 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.

