

La Valutazione Clinica Semeiotico-Biofisica della Leptina nella Sindrome Pre-Metabolica e Metabolica, classica e variante.

(A cura di Sergio Stagnaro)

INTRODUZIONE.....	1
EFFETTI FISIOLÓGICI DELLA LEPTINA.	1
LA VALUTAZIONE CLINICA SEMEIOLOGICO-BIOFISICA DELLA LEPTINA.	2
1) Valutazione della leptina mediante attivazione microcircolatoria ipofisaria.	3
2) Valutazione della leptinemia mediante la stimolazione della secrezione insulinica.	4
3) Valutazione della leptinemia mediante la resistenza insulinica nel muscolo bicipite.	6
Conclusioni.	6
BIBLIOGRAFIA.....	8

Introduzione.

La leptina, dal Greco *ληπτος*, cioè sottile, magro, snello, è una proteina ormonale del peso di ~16 kDa, codificata dal gene (*ob*), la quale svolge un importante ruolo nella regolazione del peso corporeo, del metabolismo e della funzione riproduttiva (1, 2, 3).

La sua produzione avviene principalmente negli adipociti; in minima quantità è prodotta dall'ipofisi, dagli epitelii dello stomaco e dalla placenta. Una volta prodotta, la leptina viene subito secreta senza accumularsi nelle cellule che la sintetizzano sotto la regolazione ormonale (insulina e glucocorticoidi) non ancora conosciuta nei dettagli.

Il suo sensore è a livello diencefalo-ipofisario, dove i recettori della leptina sono espressi abbondantemente per recitare la loro essenziale parte nel regolare il peso del corpo (4). Recettori della leptina sono presenti anche nei linfociti T e negli endoteli vascolari.

Questi eventi fisiologici rappresentano il razionale della valutazione semeiotico-biofisica dei livelli di leptina, incrementati nella sindrome metabolica e spesso negli stadi avanzati della sindrome pre-metabolica, classica e variante. Pertanto, la possibilità di riconoscere, per la prima volta clinicamente, l'aumento della leptina si configura come uno strumento diagnostico di essenziale importanza applicabile su vastissima scala.

Effetti fisiologici della leptina.

La leptina rappresenta una importante componente nella regolazione nel tempo del peso corporeo: introduzione di cibo e consumo calorico. E' ormai noto che topi geneticamente obesi con mutazioni inattive del gene (*ob*) o del gene codificante il recettore della leptina (*db*), successivamente clonati, rendono ragione dell'obesità di questi animali (2, 5, 6).

Studi recenti condotti in uomini obesi e non-obesi hanno dimostrato una positiva correlazione tra concentrazioni sieriche di leptina e percentuale di grasso del corpo e con la maggiore presenza di *ob*-mRNA nel tessuto adiposo di obesi a confronto di quella di individui snelli (7). In realtà, l'aumento volumetrico degli adipociti a causa dell'accumulo di trigliceridi stimola la produzione e la secrezione di leptina, che segnala al cervello le condizioni attuali nutrizionali del corpo.

Gli effetti della leptina sul peso dell'individuo sono mediati dalle ripercussioni del peptide sui centri neuronali ipotalamici, valutati oggi *bed-side* con la Semeiotica Biofisica, i quali controllano il comportamento alimentare, la sensazione di fame, la temperatura corporea e il dispendio energetico; esperimenti condotti nell'animale e nell'uomo, sia mediante clonazione del

gene (ob) sia mediante somministrazione di leptina, hanno dimostrato la drammatica riduzione nell'assunzione di cibo e la riduzione del peso corporeo fino al 50% dopo un mese di cura (7).

In realtà, la perdita del peso corporeo si ottiene con due meccanismi principali:

a) ridotta sensazione di fame ed introduzione di cibo, parzialmente mediata dall'inibizione della sintesi del neuropeptide Y, noto potente stimolatore del bisogno di alimento;

b) aumentato dispendio di calorie con conseguente accentuato consumo di ossigeno, incremento della temperatura corporea e, quindi, perdita della massa tessutale adiposa.

Nel topo carente di recettori per la leptina (topi db/db), l'iniezione di quest'ormone non produsse effetto alcuno, mentre nei topi normali si osservò perdita di peso con notevole riduzione di tessuto adiposo ed aumento della componente non-grassa (7). Al momento non sono completamente noti i meccanismi d'azione della leptina sul metabolismo. La dieta provoca diminuzione della massa adiposa e non, la terapia con leptina promuove la lipolisi nel tessuto adiposo senza influenzare la parte proteica del corpo.

Ai fini della valutazione clinica semeiotico-biofisica, può risultare interessante ricordare che da lungo tempo è noto che il notevole dimagrimento compromette la funzione riproduttiva: molto spesso una perdita intensa di peso nella donna è associata con la cessazione delle mestruazioni, come si osserva anche negli animali deperiti.

Inoltre, l'età della mestruazione è certamente in relazione con l'età ma anche con le condizioni nutrizionali del corpo. Le concentrazioni di leptina sono basse in individui e animali con scarso adiposo e l'ormone sembra un regolatore della riproduzione.

Fatto interessante questo argomento: nell'animale giovane (topi), a cui veniva somministrata leptina, dimagriti, presentavano in epoca tardiva i cicli mestruali e in uomini con mutazioni inattivanti nei recettori leptinici erano obesi con pubertà tardiva (6, 7). Si è pertanto autorizzati a ritenere che probabilmente questi effetti siano almeno in parte dovuti alla capacità della leptina di stimolare l'ormone di rilascio della gonadotropina, e, quindi gli ormoni luteinizzante e follicolo-stimolante da parte dell'ipofisi anteriore, su cui è basata la valutazione semeiotico-biofisica della leptina (V. Avanti).

In genere, le concentrazioni ematiche della leptina sono aumentate negli obesi, suggerendo evidentemente che questi individui sono in qualche modo insensibili all'ormone, verosimilmente a causa della *down-regulation* recettoriale, piuttosto che per la carenza di leptina.

Nell'uomo, le mutazioni nei geni (ob) e (db/db) risultano molto raramente causa di obesità, sebbene siano state descritte in alcuni casi(6, 7).

La valutazione clinica semeiotico-biofisica della leptina.

Il rationale di questa originale valutazione è rappresentato dal fatto che la leptina, secreta negli adipociti (a livello mammario, addominale, coscie, ecc.), è immediatamente versata nel sangue senza accumularsi nelle cellule produttrici, e, legatasi ai relativi recettori, particolarmente abbondanti nei centri nervosi diencefalo-ipofisari, ostacola l'azione del neuropeptide Y e causa la stimolazione di numerosi assi ipotalamici alla base della regolazione dell'appetito: asse ipotalamo-surrenalico, ipotalamo-gonadico, ipotalamo-tiroideo. Nel contempo viene stimolata la secrezione di insulina, GH-RH e vari fattori di crescita. A questo punto è necessario ricordare che la leptina riduce la sensibilità dei recettori insulinici.

Ne consegue che la valutazione "clinica" dei livelli di leptina con la Semeiotica Biofisica può essere attuata secondo differenti modalità, di cui ne saranno esaminate alcune di facile applicazione, realizzate in individui con sindrome pre-metabolica in stadio avanzato ed in soggetti in sovrappeso od obesi, colpiti da sindrome metabolica, classica o "variante", da me descritta in precedenti lavori (8-10) (V. il sito HONCode 233736, www.semeioticabiofisica.it).

Nelle singole valutazione semeiotico-biofisiche dei valori tessutali e, quindi, ematici della leptina, il medico può seguire due vie differenti, entrambe attendibili, ma differenti in difficoltà, eleganza e ricchezza di informazioni.

1) Valutazione della leptina mediante attivazione microcircolatoria ipofisaria.

Con il soggetto da esaminare supino, psico-fisicamente rilassato e ad occhi aperti, il medico prima valuta la situazione attuale della microcircolazione ipofisaria mediante pressione digitale “lieve” applicata sopra i *trigger-points* dell’ipofisi (Fig.1) (21-23) e osservando il comportamento dei riflessi ureterali superiore (= *vasomotility*) e/o inferiore (= *vasomotion*) (Fig. 2) (in pratica, nel sano a riposo, AL + PL della *vasomotility* è 6 sec.) (Fig. 3) e, successivamente stimola il tessuto adiposo delle regioni latero-addominali o mammarie, mediante compressione oppure un “ampio” pizzicotto, a secernere, tra le varie sostanze, la leptina per 20-25 sec. (= l’interstizio appare ampio, ≥ 1 cm. e la microcircolazione attivata). In realtà, la manovra provoca anche la “spremitura” e l’immissione nel sistema vascolare del sangue del locale tessuto adiposo contenente leptina.

A questo punto si valuta per la seconda volta la microcircolazione ipofisaria confrontandone i valori parametrici con quelli basali: nel sano, il valore di AL + PL della *vasomotility* sale a 7 sec. Tanto maggiore è questo effetto, tanto più elevata è la leptinemia, come dimostra l’evidenza sperimentale nell’obeso, dove i recettori leptinici sono ipo-responsivi.

Analogamente è possibile valutare l’attivazione del centro neuronale dell’FSH-RH e del GH-RH, indotta dalla leptina, il cui comportamento è perfettamente sovrapponibile a quello ipofisario (Fig. 1).

E’ importante che il lettore sappia che esiste anche una seconda possibilità di accertare nella pratica attività quotidiana i livelli “tessutali” di leptina mediante la valutazione, certamente più semplice, del tempo di latenza (tl) del riflesso ipofiso-gastrico aspecifico di base (NN = 8 sec.) e il tl dopo stimolazione della secrezione leptinica, sopra descritta (NN = 9 sec., ps non significativo). La differenza tra i due valori parametrici è in rapporto ai livelli ematici e tessutali di leptina.

Questa valutazione naturalmente è meno elegante, raffinata e ricca di informazioni della precedente, sebbene sia affidabile e di pratica applicazione.

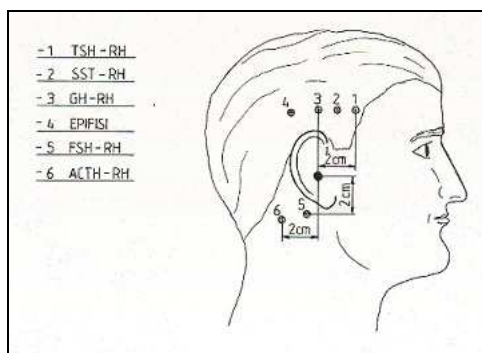


Fig.1

La figura mostra la sede cutanea dei trigger-points, relativi ai vari centri neuronali diencefalo-ipotalamici dei vari releasing-hormones e dell’ipofisi.

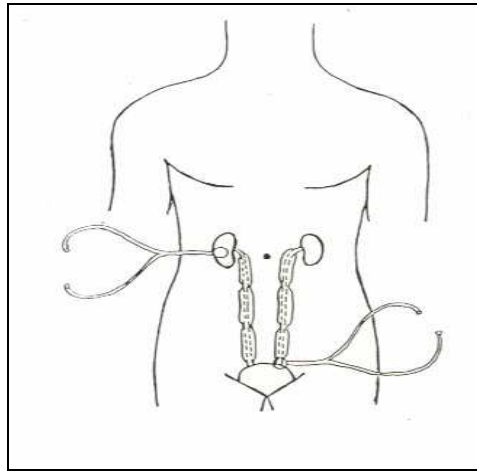


Fig. 2

Accanto al riflesso ureterale in “toto” esistono altri tre riflessi illustrati nella figura, i quali informano sul modo di essere e funzionare di precise strutture microvascolari (V. testo).

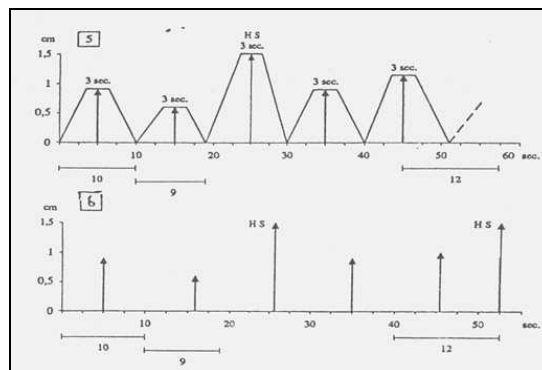


Fig. 3

Tacogramma fisiologico basale delle fluttuazioni dei riflessi ureterali superiori ed inferiori di un sistema biologico, ottenuto trasferendo i dati sopra un sistema di assi cartesiani: evidente il caos deterministico dei periodi e delle intensità delle oscillazioni.

2) Valutazione della leptinemia mediante la stimolazione della secrezione insulinica.

Nel sano, durante le manovre precedentemente descritte, finalizzate ad incrementare i livelli della leptina ematica, la *vasomotility* e la *vasomotion* pancreatiche sono solo lievemente accentuate per l'azione dello stesso ormone sulle β -cellule delle isole di Langherans, nella stessa misura in cui risultano aumentate le dinamiche microvasali diencefalo-ipofisarie, espressione di coerenza interna ed esterna della teoria semeiotico-biofisica.

Le fluttuazioni macroscopiche (= pancreogramma) (Fig.4) e microscopiche di base mostrano, per esempio, un valore di AL + PL di 7,5 sec., mentre nella seconda valutazione questo valore parametrico non supera 8-8,5 sec.

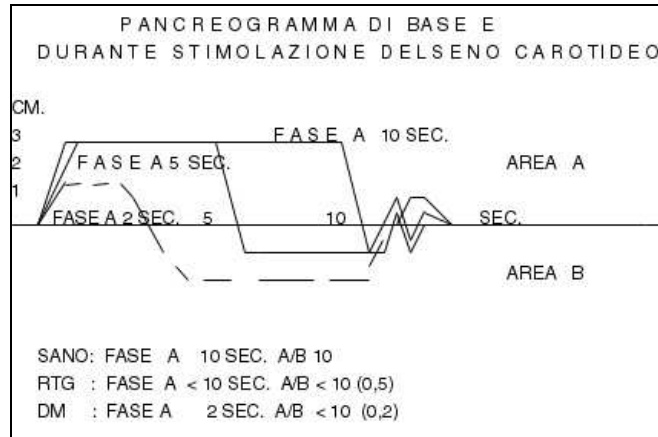


Fig. 4

Nel sano, i diametri pancreatici oscillano spontaneamente in modo caotico-deterministico 6 volte al minuto con un periodo oscillante fra i 9 e i 12 sec. ed una intensità variabile da 0,5 a 1,5 cm. Il medico valuta praticamente i movimenti del margine inferiore del corpo pancreatico, riportandoli mentalmente sopra un sistema di assi cartesiani.

Al contrario, nell'obeso con sindrome pre-metabolica o metabolica, la maggiore stimolazione da parte di livelli elevati di leptina consente di osservare un $AL + PL > 8,5$ sec.

Infatti, gli effetti stimolanti svolti dalla leptina sia a livello diencefalo-ipofisario (la leptina è prodotta anche nell'ipofisi, sebbene in scarsa quantità) che nelle cellule beta delle isole di Langherans spiegano i fenomeni sopra descritti.

Un altro modo per valutare la leptinemia mediante la stimolazione della secrezione insulinica, in realtà semplice ed affidabile, consiste nella valutazione del tl del riflesso pancreatico-gastrico aspecifico (21) (V. nel sito citato) di base e dopo stimolazione della secrezione di leptina, come sopra descritto: nel sano, il tl basale è di 12 sec., mentre il secondo valore sale a 13 sec. (ps non significativo).

Al contrario, nell'obeso con sindrome metabolica, il tl basale è, per esempio, 13 ed il secondo valore risulta 16 sec. (ps 0,001).

3) Valutazione della leptinemia mediante la resistenza insulinica nel muscolo bicipite.

Come ormai noto, la leptina, secreta in seguito all'accumulo di trigliceridi negli adipociti, contribuisce a causare l'insulinoresistenza. Inoltre, l'accumulo di acidi grassi liberi nelle cellule muscolari scheletriche, caratteristico di queste situazioni dismetaboliche, provoca di per se insulinoresistenza.

Pertanto, nel sano, l'indagine della resistenza insulinica nel muscolo bicipite offre una diminuzione del tempo di latenza (tl) del riflesso muscolo-gastrico aspecifico (Fig. 4) non significativa se effettuata immediatamente dopo il *test* del picco acuto di secrezione di insulina: tempo di latenza 12 sec. e rispettivamente 11 sec. (11, 12, 21).

Al contrario, tanto più elevato è il livello di leptina nel sangue, tanto più ridotto appare il valore parametrico nella seconda valutazione: ≤ 10 sec.

Naturalmente, nelle stesse condizioni si osserva nel sano attivazione microcircolatoria basale associata di tipo II (= il muscolo assorbe sempre FFA, aminoacidi e glucosio), che si intensifica dopo la manovra di Ferrero-Marigo (24).

Al contrario, nell'obeso con iper-leptinemia la seconda valutazione mostra accentuata la attivazione microcircolatoria dissociata tipo II.

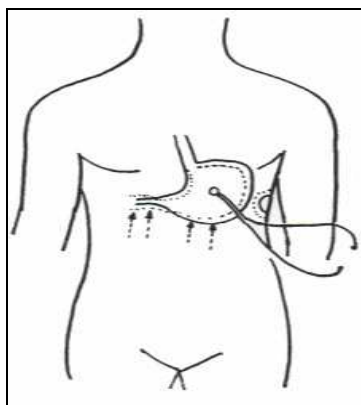


Fig. 4

Riflesso gastrico aspecifico: nello stomaco, il fondo e il corpo sono dilatati mentre il giunto antro-pilorico è contratto dopo un tl di 12 sec. di stimolazione mediante compressione applicata sopra il muscolo scheletrico, per es., il m. bicipite.

Conclusioni.

La leptina sembra svolgere un ruolo primario nella sindrome metabolica, particolarmente negli obesi (13), prospettandosi come una componente di questa frequente anomalia metabolica perché l'aumentata produzione di insulina incrementa la sintesi di leptina, la quale a sua volta stimola la cellula β -pancreatica delle isole di Langherans anche come conseguenza della insulinoresistenza (14, 15, 16). A questo proposito appare interessante che i livelli plasmatici di leptina sono aumentati in individui con genitori ipertesi in confronto ai controlli (discendenti di soggetti normo-tesi), molto tempo prima dell'insorgenza dell'eventuale incremento pressorio (17), dove però sono presenti i segni semeiotico biofisici della costituzione ipertensiva (V il sito citato).

Questi dati, che concordano con quelli di un'altra precedente ricerca, la quale aveva dimostrato elevati livelli plasmatici di leptina in pazienti con ipertensione essenziale (18), evidenziano l'importanza dei fattori genetici nella patogenesi sia della sindrome pre-metabolica, classica e variante (V. il sito citato), che della sindrome metabolica ad insorgenza successiva, come sostenuto da chi scrive (8, 21, 22, 23).

A mio parere, per la comprensione dell'insorgenza della sindrome metabolica è necessario conoscere la sindrome pre-metabolica (8) e le varie costituzioni semeiotico-biofisiche (= diabetica, dislipidemica, arteriosclerotica ed ipertensiva) (V. il sito citato), *conditio sine qua non* della possibile efficace prevenzione primaria. In questo contesto è agevole allora comprendere il ruolo dell'iperleptinemia ed attribuirle il suo reale significato soprattutto "diagnostico", e non solo "patogenetico" (19), secondo il personale parere.

Infatti, è importante riconoscere *bed-side* mediante la Semeiotica Biofisica, fin dai primi decenni di vita, i portatori di costituzione semeiotico-biofisica dislipidemica (e delle altre costituzioni), che precede di anni e decenni l'insorgenza della Sindrome Pre-Metabolica, la quale soltanto molto tardivamente può esitare nella più conosciuta sindrome metabolica.

In realtà è ormai ben dimostrato l'aumento della leptinemia negli individui obesi a differenza di soggetti con peso normale (20).

Per riassumere, la diagnosi "clinica" dell'eventuale aumento della leptina contribuisce a riconoscere, a mio parere, le fasi tardive della sindrome pre-metabolica e la sindrome metabolica, che segue dopo anni o decenni la prima.

In questo articolo, in modo auspicabilmente chiaro per chi conosce la Semeiotica Biofisica, sono illustrati alcuni metodi clinici di rapida applicazione ed affidabili nella valutazione clinica "quantitativa" della leptina, utili nel riconoscere tempestivamente e rapidamente individui magari asintomatici, ma bisognosi di attenta considerazione da parte del curante, perché colpiti dalla sindrome pre-metabolica o dalla sindrome metabolica, ancorché iniziale.

Bibliografia.

- 1) Cherhab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME: Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 275:88, 1997.
- 2) Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al: A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392:398, 1998.
- 3) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML etc: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Eng J Med* 334:292, 1996.
- 4) Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763, 1998.
- 5) Halaas JL, Gajiwala KS, Maffel M, etc: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269:543, 1995.
- 6) Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, etc: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903, 1997.
- 7) Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, etc: Effects of the *obese* gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 269:540, 1995.
- 8) 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>
- 9) 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].
- 10) 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
- 11) 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.
- 12) 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 tessutale. *Acta Med. Medit.* 13, 99,1997.
- 13) Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G, Fleta J, Giner A, Juste MG, Sarria A, Bueno M Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. *Horm Metab Res.* 2002 Jul;34(7):394-9.
- 14) Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL, Yki-Järvinen H. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39: 993-6.
- 15) Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, Bloom S, Stenvenson JC. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:928-33.
- 16) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 17) Makris T.K., Stavroulakis G.A., Krespi P.G., et al.Elevated Plasma Immunoreactive Leptin Levels Preexist in Healthy Offspring of Patients With Essential Hypertension. *Am Heart J* 138(5):922-925, 1999.
- 18) Agata J, Masuda A, Takada M, et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1171-4
- 19) Courten M, Zimmet P, Hodge A, et al. Hyperleptinemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997;14:200-8.
- 20) Considine RV, Sinba MK, Herman M, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.

21) Stagnaro-Neri Marina, Stagnaro Sergio. Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno oncologico". Travel Factory SRL., Roma, 2004.

http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm

22) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico e del "Reale Rischio" Oncologico. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004.

23) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Le Costituzioni Semeiotico-Biofisiche. Strumento clinico fondamentale per la prevenzione primaria e la definizione della Single Patient Based Medicine. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004.

24) 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.

