

Sindrome Metabolica, ancorchè iniziale: il Ruolo diagnostico della Valutazione clinica, quantitativa, semeiotico-biofisica dei PPARs con l'Ormone tiroideo e la Melatonina endogeni.

(A cura di Sergio Stagnaro)

Introduzione.....	1
Attività dei PPARs, Mitocondri e Metabolismo lipidico e glicidico.....	3
Valutazione clinica dell'Attività dei PPARs nel Fegato, nel Tessuto adiposo e nella Parete arteriosa.....	4
Discussione e Conclusione.....	7
Bibliografia	8

Introduzione.

Nei paesi sia sviluppati sia in via di sviluppo è in atto un drammatico aumento dei casi di obesità, insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione, ridotta tolleranza al glucosio, diabete mellito, disfunzione endoteliale, e condizioni pro-trombotiche e pro-infiammatorie.

A livello cellulare e molecolare, dobbiamo considerare attentamente il ruolo degli adipociti, epatociti e cellule muscolari scheletriche; l'azione insulinica, la trasduzione dei segnali e l'insulino-resistenza; la disfunzione endoteliale e l'area emergente dell'infiammazione. Tutti questi essenziali eventi biologici-molecolari oggi giorno possono essere studiati al letto del malato con la Semeiotica Biofisica (V. i siti <http://www.semeioticabiofisica.it> e <http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia.it>).

I recenti numerosi studi sulla relazione tra l'assorbimento lipidico e glucidico, l'insorgenza di obesità, ipertensione, dislipidemia, diabete mellito tipo 2 e cardiopatia ischemica hanno fornito interessanti informazioni, gettando nuova luce, sulla patogenesi della sindrome metabolica, che è fondata su una patologia mitocondriale funzionale ereditata per via materna, secondo la mia teoria basata su una esperienza clinica di 48 aa.

In realtà, per la prima volta a partire dal 1981, ho suggerito, dal punto di vista clinico, che tutte le comuni e gravi malattie umane presentano un comune denominatore rappresentato dalla citopatologia mitocondriale funzionale trasmessa dalla madre, che ho denominato Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica (ICAEM) (2-5). Solo recentemente, autori riconoscono finalmente che l'associazione di difetti metabolici sono causati dalla alterazione mitocondriale (6).

Oggi c'è un generale accordo sul fatto che l'ipertensione e la dislipidemia sono fattori di rischio per l'arteriosclerosi e che si osservano insieme nella stessa persona con una frequenza che supera la casualità. Sebbene questa associazione suggerisca una causa comune, i fattori unificanti sono rimasti sconosciuti fino alla scoperta della ICAEM.

Inoltre, in precedenti lavori ho fatto riferimento ad un elevato numero di individui colpiti da una sindrome caratterizzata da ipertensione, ipercolesterolemia e ipo-magnesiemia (parlando più esattamente, pazienti con ridotto livello tissutale di magnesio) (5, 7). Ogni fenotipo è trasmesso per via materna secondo modalità indicanti una eredità mitocondriale.

Soltanto successivamente alle mie ricerche cliniche, autori hanno analizzato in modo ben documentato il genoma mitocondriale della serie materna ed hanno identificato una mutazione omoplasmica caratterizzata dalla sostituzione della citidina al posto dell'uridina in una precisa posizione dell'RNA mitocondriale (6), cosicché essi pensano che, in considerazione della nota perdita della funzione mitocondriale con l'età, questi reperti possono avere implicazioni per l'associazione frequente delle ricordate alterazioni metaboliche (8).

E' chiaro, purtroppo, che detti autori ignorarono per lungo tempo i miei "vecchi" studi e questo spiega anche il perché non conoscono l'esistenza della Sindrome Pre-Metabolica e delle

costituzioni semeiotico-biofisiche diabetica, dislipidemica, ipertensiva, arteriosclerotica, fondate sulla ICAEM (5, 9) (V. i siti citati sopra).

Negli Stati Uniti, nel 2010, si calcola che vi saranno dai 50 ai 70 milioni o più di individui affetti da sindrome metabolica, che è sicuramente dovuta a fattori genetici, cioè, all'ICAEM, ed insorge dopo la sindrome pre-metabolica, reale "locus" della prevenzione primaria (5, 8, 9).

Il calcolo della sua incidenza, dunque, dipende chiaramente dalla definizione utilizzata per diagnosticare la sindrome. In generale, tutti coloro che soffrono di diabete, ipertensione e CAD si possono considerare affetti dalla sindrome.

Secondo il mio parere, molte persone con ridotta tolleranza al glucosio soffrono di sindrome metabolica (5). Recentemente un autore è con me d'accordo, affermando che la struttura genetica contribuisce allo sviluppo della sindrome metabolica, ma egli afferma che come e perché avviene l'insulino-resistenza non è chiaro, perché ignora la Semeiotica Biofisica (V. i due siti citati sopra) (10).

Ne consegue, da quanto precede, che noi stiamo attraversando una eccitante era in cui la sindrome metabolica è diventata un forum specifico di discussione e di indagine tanto necessario quanto importante. Poiché la sindrome metabolica rappresenta una epidemia in continua crescita, è diventato ormai chiaro che lo stile di vita, cioè, la dieta e l'attività fisica, svolgono un ruolo primario nell'insorgenza della sindrome metabolica e delle patologie correlate, così come una pietra angolare della prevenzione e della terapia. Mentre c'è la necessità di un approfondimento delle nostre conoscenze per stabilire cosa sono la dieta sana e i principi del corretto stile di vita, le attuali politiche sanitarie e sociali sono rivolte a modificare favorevolmente nutrizione ed attività fisiche

Attività dei PPARs, Mitocondri e Metabolismo lipidico e glicidico.

A metà degli anni '90, il troglitazone dimostrò di possedere la proprietà di migliorare nell'uomo la sensibilità dei recettori insulinici interagendo con una sotto-famiglia di recettori nucleari, i recettori attivati dai proliferatori perossisomiali (PPARs), specialmente i PPAR- γ . Questo preparato migliorò il controllo del glucosio nei pazienti con diabete tipo 2, ma risultò particolarmente stimolante la successiva dimostrazione che il troglitazone ritardava il declino funzionale delle cellule- β e preveniva l'insorgenza del diabete tipo 2 in una popolazione ad alto rischio (11).

Recentemente ho dimostrato che la melatonina coniugata, accanto ad altre numerosi meccanismi d'azione, attiva i PPARs se è associata alla dieta corretta, etimologicamente intesa, influenzando positivamente il metabolismo lipidico e glicidico e normalizzando in percentuale veramente notevole la sensibilità dei recettori insulinici del muscolo scheletrico (12).

Ne consegue che la biologia dei PPARs è stata corroborata efficacemente anche dal punto di vista clinico semeiotico-biofisico.

E' stato scoperto un coattivatore del recettore, il coattivatore 1 dei recettori attivati dai proliferatori perossisomiali (PGC-1), il cui polimorfismo è stato in seguito identificato in pazienti con diabete tipo 2 in studi basati sulla popolazione (13).

Gli obesi con familiarità per il diabete mellito tipo 2 mostrano un ridotta espressione del PGC-1, anche quando la tolleranza al glucosio risulta ancora nelle norma (13). Dato che il PGC-1, è un coattivatore trascrizionale, essenziale per la sintesi di enzimi mitocondriali che intervengono nella beta-ossidazione degli acidi grassi, l'importanza di una serie di ricerche apparentemente non correlate diventa evidente, come io ho riferito sopra (1).

Studi sull'accumulo di trigliceridi nella cellula muscolare ha condotto alla scoperta di una ridotta attività, diabete-dipendente, degli enzimi responsabili della ossidazione lipidica, un processo metabolico a quasi esclusiva localizzazione mitocondriale. Recenti indagini bioptiche in pazienti con diabete tipo 2 hanno dimostrato che i mitocondri presentano compromessa la funzione ossidativa e che il loro volume è ridotto del 55% nei confronti di normali mitocondri (14).

Dal punto di vista semeiotico-biofisico, appare interessante la diagnosi fatta, per la prima volta ed in modo clinico e quantitativo, di questo accumulo di trigliceridi nel muscolo: la compressione di "media" intensità, per esempio, del corpo del muscolo bicipite tra il pollice e le altre dita provoca il riflesso ureterale superiore (*vasomotility*; arteriole e piccole arterie, sec. Hammersen) ed inferiore (= *vasomotion*; capillari nutrizionali e venule post-capillari), che aumentano "lentamente" in un tempo ≥ 2 sec. (NN < 2 sec.) (Per ulteriori informazioni V. il sito <http://www.semeioticbiofisica.it/microangiologia.it>).

Peter e coll. riferiscono modificazioni nella funzione mitocondriale correlate potenzialmente con difetti funzionali delle beta-cellule e di quelle muscolari nel diabete tipo 2, utilizzando una elegante tecnica (spettroscopia a risonanza magnetica) per misurare la quota di sintesi di ATP in vivo (11). La sintesi dell'ATP mitocondriale era ridotta del 30% in un gruppo di giovani, magri, insulino-resistenti discendenti di individui con diabete tipo 2, quando confrontati con un gruppo di controllo con normale sensibilità insulinica, che svolgevano identica attività fisica (11). Questi dati suggeriscono che un difetto mitocondriale congenito della fosforilazione ossidativa potrebbe esitare nell'accumulo lipidico e pertanto condurre alla resistenza insulinica nel muscolo scheletrico (11), come ho dimostrato clinicamente molti anni or sono (2-4, 19-21). Questa anomalia mitocondriale (ICAEM), ereditata per via materna, ci permette di spiegare il progressivo deterioramento della funzione beta-insulare (9, 12, 20, 21)

Di conseguenza, la valutazione clinica dei PPARs in modo quantitativo rappresenta un evento epocale che svolge un ruolo di primo piano nella lotta contro l'insorgenza della sindrome metabolica (1), grazie anche alla scoperta della Sindrome Pre-Metabolica (8).

Valutazione clinica dell'Attività dei PPARs nel Fegato, nel Tessuto adiposo e nella Parete arteriosa.

Due sono sostanzialmente i metodi semeiotico-biofisici, di semplice applicazione ed ugualmente affidabili, sebbene applicati con metodiche differenti per raffinatezza e difficoltà tecnica, basati sulla stimolazione della secrezione dell'ormone tiroide e, rispettivamente, della melatonina endogeni.

A) Innanzitutto il medico accerta l'intensità dell'attività microcircolatoria basale del fegato e/o del tessuto adiposo addominale, e/o di altri tessuti, incluso l'endotelio delle grandi arterie, valutando la durata della *vasomotility* e della *vasomotion* (NN = 7,5 sec. come Plateau Line, sia nello stato dell'assorbimento che nel post-assorbimento: attivazione microcircolatoria tipo I, attivata (10) (See also website www.semeioticabiofisica.it and particularly www.semeioticabiofisica.it/microangiologia.it), oppure in modo sicuramente più facile calcolando il tempo di latenza del riflesso epatico- (tessuto adiposo-, parete arteriosa-) gastrico aspecifico, causato dalla pressione digitale di "media" intensità applicata sopra la proiezione cutanea del fegato, di una grossa arteria e, ovviamente, stimolando con un pizzicotto prolungato della stessa intensità il tessuto adiposo latero-addominale (NN = 12 sec. per il primo riflesso e 8 sec. per gli altri riflessi) (Fig. 1).

Infatti, il tempo di latenza (tl.) valutato in secondi, dipende dalla intensità della stimolazione dei relativi *trigger-points* (1-5).

Di seguito, la suggerita stimolazione è intesa di "media" intensità (dal punto di vista tecnico, per stimolazione di "media" intensità si intende quella in grado di provocare anche il riflesso ureterale medio, che informa sui Dispositivi Endoarteriolarari di Blocco, DEB: V. i siti sopra consigliati).

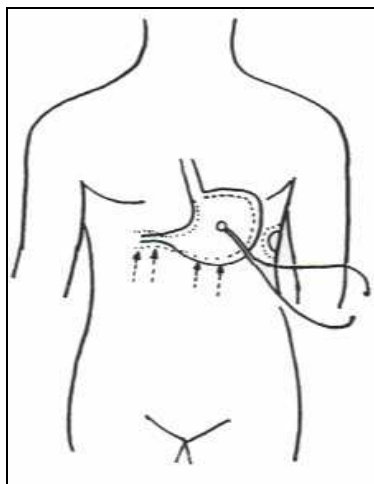


Fig. 1

La figura mostra il riflesso gastrico aspecifico e la corretta posizione del tamburo del fonendoscopio e le linee su cui applicare la percussione ascoltata per valutare importanti valori parametrici del riflesso.

Successivamente, dopo aver stimolato per 15-20 sec. la secrezione del TSH-RH mediante pressione col polpastrello digitale applicato con una intensità "media" sopra la proiezione cutanea del centro neuronale del TSH-RH, cioè, 1 cm. sopra e 3 cm. anteriormente al meato uditivo esterno, il medico calcola in secondi i valori parametrici ricordati sopra (Fig. 2).

Identici risultati si ottengono quando la seconda valutazione avviene dopo stimolazione della secrezione dell'ormone tiroideo per 15-20 sec. mediante un pizzicotto cutaneo dei *trigger-points* tiroidei, cioè, della cute alla base del collo subito lateralmente al muscolo sterno-cleido-mastoideo di entrambi i lati.

Nel sano, la durata del Plateau Line aumenta in modo statisticamente significativo, salendo da 7,5 sec. a 9 sec. circa, mentre il tempo di latenza dei riflessi epato-, parete arteriosa- e tessuto adiposo- gastrico aspecifico sale significativamente a 16 (= di base 12 sec.) e rispettivamente 12 sec.(= valore basale 8 sec.) nei due successivi.

Di notevole importanza per corroborare questa teoria semeiotico-biofisica è il fatto che se i valori parametrici sono calcolati dopo la “contemporanea” applicazione delle due manovre noi osserviamo i dati più elevati: 18 e 14 sec. rispettivamente.

Nell'obeso e/o dislipidemico e/o prediabetico e nel diabetico, in cui l'attività dei PPARs è notoriamente compromessa, non compare aumento dei valori parametrici semeiotico-biofisici nella seconda, dinamica valutazione.

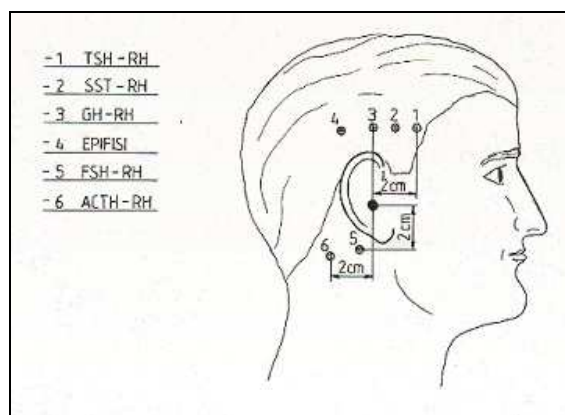


Fig. 2

La figura indica la precisa localizzazione dei *trigger-points* correlati con i centri neuronali di secrezione dei vari *realising hormones*.

B) Il secondo metodo è basato sulla valutazione dell'attività dei PPARs stimolata dalla melatonina endogena: come illustrato in precedenza, prima di tutto, il medico deve valutare gli stessi valori parametrici di base, cioè, la durata della Linea di Plateau oppure, in modo più facile e pratico, il tempo di latenza del riflesso gastrico aspecifico provocato dalla pressione digitale “medio-intensa, ma NO “intensa”, applicata sopra la proiezione cutanea del fegato o mediante pizzicotto “medio-intenso” e prolungato del tessuto adiposo latero-addominale.

Una seconda valutazione è eseguita a partire da 20-30 secondi dopo che l'esaminando ha chiuso intensamente gli occhi, provocando la secrezione melatoninica.

Nel sano, il medico osserva ancora una volta gli stessi dati raccolti nel primo procedimento, ad evidenziare la coerenza interna ed esterna del metodo e della teoria semeiotica-biofisica.

Appare interessante il fatto che la valutazione mediante entrambi gli ormoni (ormone tiroideo, e melatonina) contemporaneamente causa i valori massimi, cioè, 18 sec. and 14 sec., a dimostrazione della corretta interpretazione dei meccanismi fisio-patologici alla base degli eventi riferiti.

Al contrario, nei pazienti con compromessa attività dei PPARs, cioè, obesi, dislipidemic, prediabetici e diabetici, i valori parametrici non risultano aumentati in relazione ai valori basali, oppure essi aumentano ma in modo statisticamente non significativo, nella seconda valutazione.

Analogamente, nella fase finale della Sindrome Pre-Metabolica, cioè, nella sindrome pre-metabolica evolvente verso la sindrome metabolica, i valori parametrici migliorano di intensità

inferiore al normale, per esempio, il tl dei riflessi epatico- e tessuto adiposo- gastrico aspecifico aumentano dal valore basale di 12 sec. e rispettivamente di 8 sec. a 13-14 and 9-10 sec. (NN = 16 sec. and respectively 12 sec.) a valori di 13-14 sec. e 9-10 sec. (NN = 16 sec. e rispettivamente 12 sec.).

Discussione e Conclusione.

I recettori nucleari sono fattori di trascrizione attivati da specifici ligandi, come acidi grassi, LDL, melatonina (9, 12), etc., che svolgono un ruolo importante durante la trasmissione dei segnali cellulari. Essi appartengono alla superfamiglia dei recettori retinoidi-tiroidei-steroidi; questi includono recettori per gli steroidi, ormone della tiroide, melatonina, ormoni di derivazione dalla vitamina A e D ed alcuni acidi grassi.

Dal punto di vista strutturale essi mostrano alcune comuni caratteristiche: altamente conservato il dominio di legame centrale del DNA (recettori di legame a sequenze specifiche del DNA – Elementi della Risposta all'Ormone, HRE), dominio di legame con il ligando nella regione terminale COOH- e dominio variabile N-terminale (15). Recentemente è stata descritta la struttura tri-dimensionale dei domini leganti il DNA dei vari recettori nucleari (16). Tuttavia, in alcuni recettori nucleari il naturale ligando (ormone) non è stato identificato e pertanto, una decina d'anni or sono, è stato suggerito il termine recettore "orfano" (OR)

La ricerca per questi ligandi (ormoni) ha introdotto il concetto di "endocrinologia inversa" (16). Un esempio tipico di questo approccio di indagine è la scoperta dell'acido 9-cis retinoico (un metabolita della vitamina A) quale ligando ad alta affinità per tre varianti dei recettori retinoici (RXR).

Attualmente, cinque famiglie di OP sono così separate: 1) recettore epatico X (LXR), 2) recettore X del pregnano (PXR), 3) recettore costitutivo dell'androstano (CAR), 4) recettore X farnesoide (FXR) e 5) i recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi (PPARs).

I Recettori Attivati dai Proliferatori Perossisomiali (PPARs) sono stati clonati per la prima volta dal fegato di topo nel 1990 come recettori nucleari mediatori degli effetti di molti preparati sintetici (industriali e farmaceutici) denominati **proliferatori perossisomiali** (PPs) (17). I PPs influenzano sia il numero sia la dimensione dei perossisomi, che svolgono parecchie funzioni metaboliche (respirazione dipendente dai perossisomi, beta-ossidazione degli acidi grassi, metabolismo del colesterolo, etc.) all'interno della cellula (18).

In modo simile agli altri recettori nucleari, dopo attivazione da parte del ligando, i PPARs si legano a elementi specifici nella regione promotrice di geni bersaglio. La etero-dimerizzazione dei **PPARs** con i **RXR** e la presenza di coattivatori sono necessari per l'attività trascrizionale degli elementi della risposta dei PPARs.

L'attività dei PPARs può risultare compromessa non soltanto nell'obeso, dislipidemico, diabetico e nell'arteriosclerotico, ma anche negli stadi avanzati della Sindrome Metabolica, evolvente verso la sindrome metabolica (18).

Tra le alterazioni semeiotico-biofisiche precoci della Sindrome Pre-Metabolica in evoluzione verso la Sindrome Metabolica, il medico osserva l'iniziale compromissione delle attività dei PPARs, per lo meno dopo la stimolazione ormonale sopra descritta, che risulta particolarmente evidente quando la condizione patologica è manifesta, magari in individui solo apparentemente sani.

Quest originale metodo di valutazione clinica e quantitativa dell'attività dei PPARs si è rivelato affidabile e prezioso in una lunga esperienza clinica dal punto di vista sia pratico (controllo del metabolismo glicidico e lipidico attuale) sia sperimentale.

Di conseguenza, la valutazione clinica dei PPARs recita un ruolo centrale nella prevenzione primaria e nella diagnostica delle più comuni e gravi malattie metaboliche, spesso associate a formare la Sindrome Metabolica oggi sempre più frequente.

Bibliografia

- 1) Stagnaro S. Bed-Side Biophysical-Semeiotic Evaluation of PPARs Activity. <http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Biography.htm>
 - 2) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica condizione necessaria non sufficiente della oncogenesi. XI Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolaz. Abstracts, pg 38, 28 Settembre-1 Ottobre, Bellagio, 1983
 - 3) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. Atti, 61. 6-7 Novembre, Siena, 1981
 - 4) Stagnaro S., Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica. Una Patologia Mitocondriale Ignorata. Gazz Med. It. – Arch. Sci. Med. 144, 423, 1985 (**Infotrieve**)
 - 5) Stagnaro Sergio, Stagnaro-Neri Marina. Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno oncologico”. Travel Factory SRL., Roma, 2004. http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm
 - 6) Wilson FH, Hariri A, Farhi A, et al. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. Science 2004 306(5699):1190-4
 - 7) Stagnaro-Neri M. Stagnaro S., Diagnosi percusso-ascoltatoria e monitoraggio terapeutico della sindrome Magnesio-carenziale. Gazz. Med. It. – Arch. Sc. Med. 147, 259, 1988
 - 8) Stagnaro S. Pre-Metabolic Syndrome. Locus Of The Primary Prevention. [http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Eng/Pre-metabolic%20syndrome%](http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/Documenti/Eng/Pre-metabolic%20syndrome%20)
 - 9) 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. http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm
 - 10) Undurti N. D. Is Metabolic Syndrome X an Inflammatory Condition? Exp Biol Med 227:989–997, 2002.
 - 11) Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes 2002;51:2796-803.
 - 12) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory SRL., Roma, 2005. http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm
 - 13) Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. Proc Natl. Acad. Sci. U S A 2003;100:8466-71.
 - 14) Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. Diabetes 2002;51:2944-50.
 - 15) Erhmann J. Jr, Vavrusova N., Collan Y., Kohlar Z Ppars in health and diseases. Biomed Paper 146, (2) 11-14, (2002).
 - 16) Kliewer SA, Lehmann JM, Wilson TM Orphan nuclear receptors: shifting endocrinology into reverse. Science 284, 757–760. 1999.
 - 17) Isseman I, Green S Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature 347, 645–650, 1990.
 - 18) Gurnell M. PPAR Gamma and Metabolism: Insights From the Study of Human Genetic Variants. Clin Endocrinol 59(3):267-277, 2003. <http://www.medscape.com/viewarticle/461349>
 - 19) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Valutazione percusso-ascoltatoria del Diabete Mellito. Aspetti teorici e pratici. Epat. 32, 131, 1986.
 - 20) 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. 6, 617, 1993
- [MEDLINE]

21) Stagnaro S., Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):297-298.
letter [MEDLINE].

