

TEST DEL PICCO ACUTO DELLA SECREZIONE INSULINICA E TEST RENALE DELL'IPERINSULINEMIA-INSULINORESISTENZA.

Aspetti tecnici e pratici.

Introduzione.....	1
Meccanismi d'azione microvascolari dell'insulina: Test del Picco Acuto Insulinemico.....	1
Test renale dell'iperinsulinemia-insulinoresistenza.....	4
Bibliografia.....	5

Introduzione.

Da lungo tempo ormai l'insulina è conosciuta come l'ormone, o segnale, che comunica alle cellule muscolari, epatiche e adipose l'informazione necessaria per introdurre glucosio, prelevandolo dal sangue, e per utilizzarlo successivamente ai fini della produzione di energia indispensabile per la sopravvivenza.

Nella **Semeiotica Biofisica** e, in particolare, nella *Microangiologia Clinica*, l'insulina "endogena", jatrogeneticamente ottenuta col *test* del picco acuto insulinemico, viene impiegata a causa dell'azione differenziata, in realtà opposta, esercitata sull'unità microvascolare dei vari sistemi biologici in condizioni fisiologiche e patologiche anche se queste ultime sono iniziali, lievi o "potenziali", come risulta dalla particolare attivazione microcircolatoria nel *post-absorptive state* e nell'*absorptive state*, precedentemente esaminati (V. il sito collegato Microangiologia).

In realtà, l'insulina è anche un fattore di crescita in grado d'intervenire, modulandola, sull'attività proteosomica e di stimolare i recettori per l'ILGF₁, agendo in tale modo non solo sul parenchima, ma anche sul relativo microcircolo.

Analogamente al GH, come dimostrarai clinicamente (Bibliografia nel sito), sia nei tessuti a rischio di malattia, cioè nello stadio definito *stato pre-morboso, zona grigia, sindrome pre-metabolica*, sia in una fase morbosa iniziale o lieve, senza fenomenologia clinica, il *picco acuto della secrezione insulinica* provoca l'incremento del solo flusso arteriolare con "apertura" delle AVA, funzionalmente intese (i DEB, ovviamente, si "chiudono" più a lungo nelle stesse condizioni), e, quindi, ne consegue l'attivazione microcircolatoria dissociata, tipo II oppure III (intermedia): aumentata attività della *vasomotility*, ma contemporanea ridotta oppure, rispettivamente, "normale" *vasomotion* (1-13) con la comparsa del fenomeno dannoso della "centralizzazione" del flusso microcircolatorio, più o meno intenso.

Questo fenomeno "patologico" è alla base della riduzione dell'O₂ tessutale e del pH locale, che sono evidenziati e "quantizzati" con la **Semeiotica Biofisica**: i riflessi ciecale e gastrico aspecifico presentano un tl diminuito, una durata prolungata ed un tl differenziale ridotto (= diminuita dimensione frattalica delle dinamiche non-lineari microvascolari e tessutali del sistema biologico studiato), mentre il riflesso coledocico in contrazione durante il *test dell'apnea* mostra una durata maggiore di quella fisiologica (NN > 3 < 4 sec. = fD).

Questi valori parametrici, ancora una volta, evidenziano la coerenza interna ed esterna della teoria semeiotico-biofisica, sulla quale inevitabilmente ritorneremo spesso, a causa del suo valore epistemologico: come più volte affermato, la coerenza interna ed esterna di una teoria scientifica non coincide con la sua "verità", ma ne rappresenta la *conditio sine qua non*.

Meccanismi d'azione microvascolari dell'insulina: Test del Picco Acuto Insulinemico.

Il duplice effetto dell'insulina attraverso l'attivazione recettoriale è al momento il seguente: uno è basato sui substrati dei recettori insulinici (IRSs); l'altro si attua attraverso una differente

classe di molecole note come Shc, che esita nell'attivazione della via della protein-chinasi attivata da mitogeni (MAPK). Nell'insulino-resistenza l'ormone svolge un effetto proaterogeno che è mediato dall'attivazione della MAPK attivata dai livelli insulinemici aumentati, mentre la via non-aterogena rappresentata dall'attivazione dalla fosfatidil-inositolo-3-chinasi (PI3-kinase), responsabile del trasposto glucidico e della stimolazione della NO-sintetasi endoteliale, è attenuata. Inoltre, l'attivazione dei recettori dell'angiotensina II amplifica l'effetto aterogeno (14). Fin d'ora appare la vera ragione della patologica vasocostrizione indotta dall'insulina; detto altrimenti, la vasocostrizione indotta dall'ormone procede in parallelo con l'insulino-resistenza. Inoltre, fatto molto interessante, sebbene la maggior parte dei pazienti con RTG sono colpiti dalla sindrome metabolica (IIR), questa può, tuttavia, essere presente anche in individui prima dell'insorgenza della RTG (14), cioè, nella Sindrome Pre-Metabolica, in possibile evoluzione verso la Sindrome Metabolica, come io suggerisco da tempo (V. il sito collegato Microangiologia).

A questo punto, bisogna considerare il ruolo primario svolto dall'adiposità centrale nell'insorgenza della RTG e della sindrome metabolica. Pazienti con insulino-resistenza mostrano bassi livelli di adiponectina che possono migliorar, per esempio, dopo perdita di peso. Un'altra adiponectina, la resistina, sembra antagonizzare gli effetti dell'insulina nei confronti dell'emostasi glucidica e contribuire all'insulino-resistenza (15), anche se altri studi sono necessari per chiarire il ruolo nella fisiologia e fisiopatologia umana. Cellule adipose viscerali ed addominali sono anche responsabili per la formazione ed il rilascio di citochine infiammatorie tossiche, come il tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukina-6 (IL-6), l'amiloide-A sierica (169). Queste citochine contribuiscono alla resistenza insulinica e recitano un ruolo importante nell'accelerare il processo aterosclerotico. Infine, l'adiposità centrale è associata con elevati livelli di PAI-1, causando un alterazione della fibrinolisi e partecipando allo sviluppo ed alla progressione della CAD (16).

Nei parenchimi sofferenti, magari ancora apparentemente sani dal punto di vista clinico, le modificazioni indotte dall'insulina sul sistema microvascolotessutale sono di estremo interesse diagnostico: fisiologicamente, la pressione digitale lieve-moderata, applicata sopra una articolazione a rischio per una patologia reumatica o, ovviamente, colpita in modo lieve e/o iniziale da una forma di *connettivite*, per esempio, provoca di base la comparsa di fluttuazioni caotico-deterministiche dei riflessi ureterali superiore ed inferiore, con fD di 3,81 oppure lievemente alterati. In altre parole, la *vasomotility* e la *vasomotion* sono solo apparentemente normali o mostrano modificazioni appena apprezzabili, per cui il tl del riflesso reumo-gastrico aspecifico e/o -ciecale appare ridotto di poco oppure normale (NN = 8 sec.), durata del riflesso lievemente prolungata > 4 sec. (NN \leq 4 sec.), durata della scomparsa del riflesso o "tempo di latenza differenziale" appena al di sotto del valore minimo (NN < 3 sec. > 4 sec.: fD = 3,8).

Dopo secrezione del *picco acuto insulinico*, al contrario, nella situazione *pre-morbosa* sopra illustrata, compaiono notevoli modificazioni nella vasomozione con "centralizzazione" del flusso, ridotto apporto ematico al parenchima e, quindi, acidosi istangica, causa di ridotta sensibilità dei recettori insulinici ed adrenergici. Detto altrimenti, la secrezione del picco acuto insulinico "slatentizza" la compromissione della Riserva Funzionale Microcircolatoria in territori magari ancora apparentemente indenni da patologie, provocando un mutamento comportamentale analogo a quello prodotto dal *precondizionamento semeiotico-biofisico* (V. Glossario), strumento clinico di notevole valore nella ricerca, diagnosi e monitoraggio terapeutico; l'argomento è ampiamente trattato in un precedente articolo nel sito.

Numerose altre applicazioni del *test* forniscono al medico utili informazioni al letto del malato, consentendo la raffinata indagine di sistemi biologici a partire dagli stadi potenziali e iniziali di patologia locale.

Nel sano, la pressione digitale applicata sopra l'arteria radiale è seguita dalla comparsa del riflesso ureterale *in toto* > 1 cm., che rimane tale anche dopo il *test* illustrato: *compliance arteriosa normale*. Al contrario, in caso di ridotta *compliance arteriosa*, come accade, per esempio, nell'ipertensione o nell'arteriosclerosi, a partire dagli stadi di rischio "reale" o precoci, dove nella

maggior parte dei casi si osservano i segni semeiotico-biofisici dell'iperinsulinemia-insulinoreistenza, il riflesso ureterale *in toto* di base è ≤ 1 cm. e si riduce ulteriormente dopo il *test del picco acuto della secrezione insulinica* a causa della patologica vasocostrizione.

Notoriamente, in queste condizioni l'ormone provoca sui macro- e micro-vasi effetti negativi, caratterizzati da "vasospasmo", conseguenza dell'incremento della PKC e dei radicali liberi, indotto dall'insulina in condizioni patologiche ancorchè iniziali, come nello *stadio grigio*, *pre-morbo* o *zona grigia*. Si tratta di un comportamento vasale analogo a quello osservato di fronte all'acetil-colina, che nel sano dilata i vasi mentre nella sofferenza ancorchè funzionale degli endoteli provoca notoriamente vasospasmo.

In conclusione, la risposta tessutale e microcircolatoria alla transitoria iperinsulinemia endogena *jatrogenetica* è differente nel sano, nell'individuo a rischio di malattia di natura degenerativa, metabolica o neoplastica (V. costituzioni semeiotico-biofisiche nel sito) e naturalmente nel malato, anche in assenza di fenomenologia clinica, a causa della diversa risposta recettoriale all'ormone nelle differenti condizioni.

Pertanto, è possibile utilizzare il duplice comportamento dei sistemi biologici di fronte all'aumentato livello dell'insulina (Test del picco acuto della secrezione insulinica) a fini diagnostici e di prevenzione, utilizzando la differente responsività recettoriale delle *smooth muscle cells* di fronte all'insulina, ma anche alle catecolamine (= *test dell'apnea*) e all'acetil-colina (manovra di Valsalva).

Da quanto precede, appare spiegato nella sua patogenesi la riduzione del pH istamico durante il *test*, dove si instaurerà o è già presente una qualsivoglia patologia.

Di conseguenza, non deve stupire la nostra convinzione, fondata ormai su una lunga esperienza, che **l'ICAEM- α rappresenta la *conditio sine qua non* delle più gravi e frequenti malattie umane: DM, Dislipidemia, ATS, IA, Tumori, ecc.**

Il rapporto, sicuramente esistente e anche da noi dimostrato, tra insulina e sistema nervoso simpatico, così come quello tra **iperinsulinemia e insulinoreistenza**, non è oggi interpretato in maniera univoca dagli autori. Detto con altre parole, resta ancora senza una definitiva risposta la domanda: "*Quale delle due alterazioni ormonali viene prima?*"

La seguente evidenza sperimentale semeiotico-biofisica – "*test del picco acuto di secrezione insulinica*" – dimostra, nel sano, che l'iperinsulinemia *jatrogenetica* è seguita immediatamente dalla attivazione di tipo I, associata, della microcircolazione surrenalica (AL + PL = 8 sec.) e, quindi, da "ipertono simpatico", evento accettato oggi generalmente e dimostrato con le semeiotiche sofisticate: il riflesso plesso mesenterico inferiore-ciecale (= in pratica, la pressione digitale sopra l'area sottostante l'ombelico e lievemente situata a ds) di base mostra una durata > 10 sec. (NN = 10 sec.). Infatti, la pressione digitale medio-intensa, applicata subito sotto e 2 cm. a ds. dell'ombelico, dopo un tl di 3 sec., *fisiologicamente* causa dilatazione ciecale di 3 cm. circa, con una durata di 10 sec. esatti.

Al contrario, dopo 10 sec. dall'inizio della manovra di Restano (V. Glossario) la durata del riflesso è > 10 sec. a causa dell'ipertono simpatico, mentre dopo 7-10 sec. dall'inizio della manovra di Valsalva la durata della dilatazione ciecale scende a < 10 sec. in modo statisticamente significativo, a seguito dell'aumento dell'acetilcolina.

Per riepilogare, notoriamente l'iperinsulinemia, accanto ad altre note azioni, possiede quella di provocare *ipertono simpatico*, come consente di dimostrare la **Semeiotica Biofisica**.

D'altra parte, la stimolazione del *trigger-point* surrenalico (cute al fianco subito sotto la emiarcata costale lungo l'ascellare anteriore) fa aumentare il volume del surrene e,

successivamente, quello pancreatico, con conseguente incremento della secrezione ormonale insulare.

Quanto precede dimostra che i due sistemi biologici si attivano reciprocamente mediante meccanismi a *feed-back* positivi. A questo punto, però, fisiologicamente viene attivato il *braccio positivo* della “croce biologica” del sistema psiconeuroendocrinoimmunitario (SST, melatonina, oppioidi endogeni), che controlla la secrezione d’insulina, adrenalina e nor-adrenalina, riportandola nei fisiologici *ranges* contrariamente a quanto, invece, succede in presenza del “terreno oncologico” (V. Terreno Oncologico nel sito). A questo proposito, è opportuno notare l’importanza della componente dismetabolica-disormonale – *iperinsulinemia-insulinoreistenza* – e dell’ipertono simpatico in quella condizione patologica, *pre-morbosa*, da noi denominata *cosituazione* o “terreno oncologico”.

Test renale dell’iperinsulinemia-insulinoreistenza.

Di seguito, è descritto un altro interessante ed affidabile *test* per la valutazione della iperinsulinemia-insulinoreistenza: **test renale dell’iperinsulinemia-insulinoreistenza** (V. Glossario). Fisiologicamente, il picco acuto di secrezione insulinica, realizzato nella maniera ormai nota, provoca aumento del volume renale di 3 cm. dopo un tl < 10 sec., con durata media di 10 sec. Le oscillazioni della vasomozione durano (fase AL + PL) 8 sec. (NN = 6 sec.), analogamente a quanto si osserva durante il test renale dopo liberazione dei peptidi natriuretici (Glossario).

Nell’iperinsulinemia-insulinoreistenza, analogamente a quanto si osserva a proposito dei peptidi natriuretici “atriali” nello scompenso cardiaco e nella cardiopatia ischemica, a causa della *down-regulation* recettoriale renale, l’aumento fisiologico del volume renale durante il *test* del picco acuto della secrezione insulinica è minimo, non significativo, di breve durata o del tutto assente (= intensità < 2cm. e durata ≤ 8 sec.), consentendo di evidenziare al letto del malato una situazione patologica pericolosa ed altrimenti non riconoscibile poichè del tutto asintomatica: la **iperinsulinemia-insulinoreistenza**.

Inoltre, la valutazione quantitativa del tl dell’aumento dei diametri renali durante l’attuazione del picco acuto di secrezione insulinica e del valore d’incremento del volume renale consentono di “quantizzare” la gravità della situazione patologica sottostante.

Per concludere, il *test renale dell’iperinsulinemia insulinoreistenza* risulta quantitativamente e qualitativamente “patologico” nelle alterazioni, ancorchè iniziali del metabolismo glicidico: nel **diabete mellito**, il rene non aumenta di dimensioni o l’aumento dei suoi diametri non è significativo dal punto di vista statistico.

Bibliografia.

- 1) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Indagine clinica percusso-ascoltatoria delle unità microvascolotessutali della plica ungueale. *Acta Med. Medit.* 4, 91, 1988.
- 2) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Auscultatory Percussion Evaluation of Arterio-venous Anastomoses Dysfunction in early Arteriosclerosis. *Acta Med. Medit.* 5, 141, 1989
- 3) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Il Glutazione nella terapia microvascolare. *Act Med. Medit.* 7, 11, 1991
- 4) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Sul meccanismo d'azione di Sulodexide a livello di correlazioni istangiche acrali patologicamente alterate: studio clinico percusso-ascoltatorio. *Giornate Naz. di Angiologia.* Milano, 23-29 Giugno 1991. *Atti Min. Med.*, 40, 1991 (**Infotrieve**)
- 5) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Il danno da radicali liberi sul microcircolo. *Congr. Naz. SISM.*, Milano, 10 giugno 1991, *Comun. Atti, Min. Angiologica (Suppl. 1 al N° 1)* 16,398, 1991.
- 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) **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.
- 8) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.**, Il test della Apnea nella Valutazione della Microcircolazione cerebrale in Cefalalgici. *Atti, Congr. Naz. Soc. Ita. Microangiologia e Microcircolazione.* A cura di C. Allegra. Pg. 457, Roma 10-13 Settembre 1987. *Monduzzi Ed. Bologna*, 1987.
- 9) **Stagnaro S.**, Valutazione percusso-ascoltatoria della microcircolazione cerebrale globale e regionale. *Atti, XII Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione.* 13-15 Ottobre, Salerno, e *Acta Medit.* 145, 163, 1986.
- 10) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Deterministic chaotic biological system: the microcirculatory bed. *Theoretical and practical aspects.* *Gazz. Med. It. – Arch. Sc. Med.* 153, 99, 1994.
- 11) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Radicali liberi e alterazioni del microcircolo nelle flebopatie ipotoniche costituzionali. *Min. Angiol.* 18, *Suppl. 2 al N. 4*, 105, 1993.
- 12) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.** Il danno da radicali liberi sul microcircolo. *Congr. Naz. SISM.*, Milano, 10 giugno 1991, *Comun. Atti, Min. Angiologica (Suppl. 1 al N° 1)* 16,398. 1991.
- 13) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** *Introduzione alla Semeiotica Biofisica.* Il Terreno Oncologico. Travel Factory, Roma, in stampa.
- 14) **Pantaleo A., Zonszein J.** Using Insulin as a Drug Rather Than as a Replacement Hormone During Acute Illness: A New Paradigm, http://www.medscape.com/viewarticle/463524_print , *Heart Dis* 5(5):323-334, 2003.
- 15) **Janke J, Engeli S, Gorzelnik K**, et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res.* 2002;10:1-5.
- 16) **Kahn BB, Flier JS.** Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106:473-481.