

<https://sergiostagnaro.wordpress.com/2015/07/07/valutazione-semeiotico-biofisico-quantistica-della-resistina-mediante-un-fonendoscopio-articolo-introdotivo/>

Valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica della Resistina mediante un Fonendoscopio: articolo introduttivo.

Ludo Ergo Sum

« Non dubitate che un piccolo gruppo di cittadini coscienti e risoluti non possa cambiare il mondo.

In fondo è così che è sempre andata »
(Margaret Mead)

Notoriamente, la **Resistina**, sensore dell'energia cellulare di tutte le cellule eucariote (= aumento del rapporto AMP/ATP), scoperta nel 2001 dal famoso endocrinologo **Mitchell Lazar** dell'Università della Pensilvania (<http://www.nature.com/nature/journal/v409/n6818/full/409307a0.html>)

Claire M. Stepan, Shannon T. Bailey, Savitha Bhat, Elizabeth J. Brown, Ronadip R. Banerjee, Christopher M. Wright, Hiralben R. Patel, Rexford S. Ahima & Mitchell A. Lazar. Nature 409, 307-312 (18 January 2001) | doi:10.1038/35053000; Received 9 June 2000; Accepted 15 November 2000), composta da 108 residui amminoacidi, è una proteina attività ormonale, prodotta dal tessuto adiposo, codificata dal gene *RETN*.

La **Resistina** agisce negativamente sull'AMPK nel fegato e nel muscolo scheletrico. La **Protein-chinasi attivata dall'AMP** (AMPK) svolge un ruolo centrale nell'omeostasi dell'energia cellulare. Viene attivata in risposta a *stresses* che provocano impoverimento di ATP cellulare, come ipoglicemia, ipossia, ischemia, shock da calore.

È un complesso **eterotrimerico** (tre componenti diverse strutturalmente e funzionalmente): una subunità catalitica alfa, e due subunità regolatorie, beta e gamma. Il complesso è attivato dal legame di AMP alla sub-unità gamma, dove provoca la fosforilazione a livello di Thr172 della subunità alfa per l'intervento della **LKB1 serine-threonine kinase** (Reuben J. Shaw, Monica Kosmatka, et al. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. PNAS March 9, 2004, vol. 101, no. 10, 3329 –3335; <http://www.pnas.org/content/101/10/3329.full.pdf>)

Importante il fatto che anche i cambiamenti intracellulari del Ca⁺⁺ possono fosforilare direttamente la Thr172 da parte della CAMKK2 (**calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2**), come accade nel corso della stimolazione da parte di ormoni metabolici come **Adiponectina** e **Leptina** la cui Valutazione clinica ho illustrato in precedenti articoli:

<http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/Adiponectin%20lavoro.doc> ;

<http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/Leptina%20Articolo.doc>

Per l'argomento che tratto, ritengo sufficienti queste conoscenze di biologia molecolari.

A questo punto, anche lo scolarotto di Gregory Bateson, conoscendo la **Semeiotica Biofisica Quantistica**, comprende che **almeno due sono le modalità di valutazione della Resistina** con un fonendoscopio, durante stimolazione "intensa" del tessuto adiposo, per esempio, addominale, mediante pizzicotto, evidenza sperimentale descritta nei due lavori citati.

A) quantificando la variazione simultanea dell'attivazione microcircolatoria ipotalamica, sede di recettori per la Resistina e

B) quantificando la variazione simultanea dell'attivazione microcircolatoria nel fegato e/o muscolo scheletrico.

In un prossimo articolo, salute permettendomelo) illustrerò la valutazione **B**), perché la prima richiede una perfetta conoscenza della **Diagnostica Psicocinetica** che oggi nel mondo solo pochissimi Medici posseggono:

Sergio Stagnaro. Semeiotica Biofisica Quantistica. Diagnostica Psicocinetica. E-book in rete nel sito www.sisbq.org; http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/dp_libro.pdf

<https://sergiostagnaro.wordpress.com/2015/07/08/valutazione-semeiotico-biofisico-quantistica-della-resistina-mediante-un-fonendoscopio-articolo-introdotivo-parte-seconda-e-ultima/>

[Valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica della Resistina mediante un Fonendoscopio: articolo introduttivo, parte seconda e ultima.](#)

Il T2DM è una patologia che esita spesso in pericolose complicazioni, incluse CAD, stroke, insufficienza renale, neuropatia e cecità, **a condizione però che esistano i relativi Reali Rischi Congeniti** (1).

Il T2DM, caratterizzato da resistenza all'insulina negli organi bersaglio di questo ormone, è diventato una epidemia nelle società industrializzate ed è fortemente associato all'obesità (2). Tuttavia, il meccanismo col quale l'adiposità aumentata causa insulinoresistenza si va chiarendo solo ora.

M. Lazar e coll. hanno dimostrato che gli adipociti producono e secernono una caratteristica molecola segnale, **che hanno denominato resistina**, termine giustificato dalla resistenza all'insulina da essa causata (2).

L'anti-diabetico rosiglitazone riduce i livelli circolanti di resistina, che sono aumentati invece nelle forme di obesità causate alla dieta o geneticamente provocate.

La somministrazione di anticorpi anti-resistina migliora la glicemia e l'azione insulinica nei topi colpiti da obesità indotta dalla dieta. Inoltre, il trattamento di topi normali con resistina ricombinante porta all'alterazione della tolleranza al glucosio e dell'azione insulinica. La captazione glicidica stimolata dall'insulina da parte degli adipociti aumenta con la neutralizzazione della resistina ed è ridotto mediante somministrazione di resistina, dimostrando pertanto che la resistina è un ormone potenzialmente legato a obesità e diabete (2)

Sebbene M. Lazar e Coll. ignorino l'esistenza delle Costituzioni SBQ Diabetica e Dislipidemica e dei relativi Reali Rischi Congeniti, è assai meritevole l'aver correlato l'attività della resistina, da loro scoperta, con l'insorgenza del T2DM e l'obesità.

Questi interessanti eventi biologici mettono in evidenza il valore scientifico della **Valutazione Clinica SBQ della Resistina**, dopo quella della **Leptina** (3) e dell'**Adiponectina** (4), per quanto riguarda la **Prevenzione Pre-Primaria e Primaria del Diabete Mellito**.

Infatti, l'adiponectina, secreta dalle cellule adipose, circola nel sangue in concentrazioni ridotte nei pazienti con T2DM. Essa stimola l'ossidazione degli acidi grassi, diminuisce i trigliceridi plasmatici, e migliora il metabolismo glicidico aumentando l'attività insulinica (4, 5). Inoltre, a differenza della resistina, legata all'infiammazione e secreta anche dalle cellule dell'infiammazione, l'adiponectina inibisce il processo infiammatorio e probabilmente l'aterogenesi sopprimendo la migrazione dei monociti e macrofagi e la loro trasformazione in foam-cells.

L'adiponectina plasmatica mostra livelli più bassi nei cardiopatici ischemici di quelli osservati in individui sani con identico BMI. E' possibile che l'ipo-adiponectinemia contribuisca all'insulino-resistenza e all'accelerata aterogenesi, associata con l'obesità (4, 5).

La Resistina/FIZZ3 è un membro di una famiglia di proteine secretorie ricche di cisteina, note come "resistin-like molecules" (RELM) oppure 'found in inflammatory zones' (FIZZ), insieme a FIZZ1/RELM alpha e FIZZ2/RELM beta, prodotte dagli adipociti (5).

Prima di concludere desidero sottolineare la produzione di resistina da parte anche del midollo osseo e della milza, perché, come illustrerò nel prossimo e definitivo articolo, recita un ruolo centrale nella **Valutazione Clinica SBQ della Resistina**, termine col quale intendo **l'intera famiglie di molecole proteiche simili alla Resistina**, descritta per la prima volta da M. Lazar e Coll.

I dati della mia ricerca clinica porteranno sicuramente luce **nell'interpretazione del reale ruolo svolto dalla Resistina nell'insorgenza del T2DM**: per esempio, quando inizia l'alterata secrezione di Resistina nei soggetti con Costituzione Diabetica e Dislipidemica? Prima o dopo le modificazioni patologiche della glicemia e dell'insulinemia?

Riferirò e illustrerò le risposte a queste domande, ed altro ancora, nell'articolo **Valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica della Resistina mediante un Fonendoscopio**

Bibliografia

- 1) **Sergio Stagnaro** . Reale Rischio Semeiotico Biofisico. I Dispositivi Endoarteriolar di Blocco neoformati, patologici, tipo I, sottotipo a) oncologico, e b) aspecifico. Ediz. Travel Factory, www.travelfactory.it, Roma, 2009.
 - 2) **Claire M. Steppan, Shannon T. Bailey, Savitha Bhat , Elizabeth J. Brown, Ronadip R. Banerjee, Christopher M. Wright, Hiralben R. Patel, Rexford S. Ahima & Mitchell A. Lazar.** *Nature* **409**, 307-312 (18 January 2001) | doi:10.1038/35053000; Received 9 June 2000; Accepted 15 November 2000. <http://www.nature.com/nature/journal/v409/n6818/full/409307a0.html>
 - 3) **Sergio Stagnaro.** Leptina: Valutazione Clinica Semeiotico-Biofisica dell'Attività Biologica. www.semeioticabiofisica.it, <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/valutazioneleptina.pdf>
 - 4) **Sergio Stagnaro.** Valutazione Clinica Semeiotico-Biofisica dell'Adiponectina nella Sindrome Pre-Metabolica e Metabolica , Classica e Variante. www.semeioticabiofisica.it, <http://www.semeioticabiofisica.it/semeioticabiofisica/Documenti/Ita/Adiponectin%20lavoro.doc>
 - 5) **Beltowski J.** Adiponectin and resistin—new hormones of white adipose tissue. **Med Sci Monit.** 2003 Feb;9(2):RA55-61.
-

<https://sergiostagnaro.wordpress.com/2015/07/13/valutazione-semeiotico-biofisico-quantistica-dellattivita-della-resistina-con-un-fonendoscopio-ruolo-fondamentale-della-costituzione-diabetica-nella-relazione-resistina-infiammazione-del-tessuto-a/>

Valutazione Semeiotico-Biofisico-Quantistica dell'Attività della Resistina con un Fonendoscopio. Ruolo Fondamentale della Costituzione Diabetica nella Relazione Resistina, Infiammazione del Tessuto Adiposo Bianco, Diabete Mellito e Obesità.

“Se la conoscenza può creare dei problemi, non è tramite l'ignoranza che possiamo risolverli.”

ISAAC ASIMOV

Riassunto.

Nell'articolo sono illustrati alcuni dei numerosi metodi clinici, semeiotico-biofisico-quantistici, affidabili nello studio dell'attività della Resistina, considerata come una piccola famiglia di molecole proteiche simili alla Resistina, denominate RELM/FIZZ. Sebbene la ricerca sia ancora in corso, dai dati omogenei raccolti si ottengono originali e preziose informazioni che gettano nuova luce sui rapporti non completamente chiariti finora tra Resistina, Infiammazione del Tessuto Adiposo Bianco, Obesità e Diabete Mellito tipo 2. Una migliore comprensione dell'origine della Resistina nell'uomo e della sua attività, dalla nascita correlata con la Costituzione Diabetica, deriva dalla personale ricerca nel campo della Microangiologia Clinica, che ha permesso di ridefinire e precisare la Storia Naturale del Diabete Mellito tipo 2, diviso in Cinque Stadi. La Resistina nell'uomo è secreta dai macrofagi nella sede di infiammazione del Tessuto Adiposo Bianco del soggetto diabetico. Senza il Reale Rischio Congenito, dipendente dalla Costituzione Diabetica e senza la conseguente infiammazione, come accade nel BAT, la Resistina non è sintetizzata.

La Conoscenza è implicita nel Metodo.

Il merito maggiore della Semeiotica Biofisica Quantistica, nel senso di metodo scientifico, è quello di aver portato eventi biologico-molecolari a livello clinico. Solo quando una scoperta fatta da pochi Ricercatori in sofisticati Laboratori mediante strumenti costosissimi mostra il suo aspetto pratico, cioè la sua clinica applicazione, da attività teorico-ludico-arcadica diventa uno strumento di bene per la gente.

Con la valutazione clinica dell'attività della piccola famiglia della Resistina ho potuto precisare alcuni aspetti di primaria importanza sulla sua origine e sui meccanismi d'azione, ed evidenziarne altri, sfuggiti, a mio parere, a tutti gli studiosi di questa adipochina, inclusi gli scopritori delle varie molecole proteiche simili alla Resistina, come dirò più avanti.

I metodi clinici, semeiotico-biofisico-quantistici, affidabili nella valutazione dell'attività della Resistina, intesa di seguito come **l'intera famiglia di molecole proteiche simili alla Resistina**, sono molti e di differente eleganza, raffinatezza e difficoltà d'applicazione.

Per esempio, la Resistina/FIZZ3 è un membro di una famiglia di proteine secretorie ricche di cisteina, note come “resistin-like molecules” (RELM) oppure “found in inflammatory zones” (FIZZ), insieme a FIZZ1/RELM alpha e FIZZ2/RELM beta, prodotte dagli adipociti

Per poter trarre beneficio al letto del malato dalle informazioni contenute in questo lavoro, il Medico deve aver letto quanto ho scritto nella Introduzione all'articolo (<https://sergiostagnaro.wordpress.com/2015/07/08/valutazione-semeiotico-biofisico-quantistica-della-resistina-mediante-un-fonendoscopio-articolo-introductivo-parte-seconda-e-ultima/>) e deve conoscere almeno la Percussione Ascoltata dello Stomaco (http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/cardiograp_manuale_it.pdf), indispensabile per saper valutare accuratamente il Riflesso Gastrico Aspecifico.

Come si legge nell'introduzione all'articolo, due sono i tipi in cui si articola l'originale valutazione dell'attività della Resistina con un fonendoscopio, secondo la Semeiotica Biofisica Quantistica:

A) quantificazione dell'attivazione microcircolatoria ipotalamica, sede di recettori per la Resistina, **simultanea** alla liberazione di questa adipochina mediante pressione digitale **intensa**, applicata sopra la linea mediale del corpo sternale oppure mediante **intenso** pizzicotto della cute e del sottocutaneo delle regioni laterali addominali;

B) quantificazione della variazione **simultanea** dell'attivazione microcircolatoria nel fegato e/o muscolo scheletrico nelle identiche condizioni sperimentali e durante secrezione di Resistina preceduta dal **Test del Picco acuto di Secrezione insulinica** (7, 8).

Da ricordare che la Resistina nel tessuto adiposo bianco - in realtà nell'uomo è secreta dai locali macrofagi, come illustrato di seguito dettagliatamente - è associata sempre a citochine dell'infiammazione, riconosciute clinicamente con la Semeiotica Biofisica Quantistica mediante il tipico riflesso, causato dalla pressione ungueale.

Nel Sano, il Riflesso Tessuto Adiposo, stimolato da unghia-Gastrico Aspecifico: NN: Tempo di Latenza = 10 sec. e Durata < 3 sec. - 4 sec. <.

Al contrario, **in caso di infiammazione**, il Tempo di Latenza del Riflesso Tessuto Adiposo-Gastrico Aspecifico scende a 9-8-7 sec., in rapporto inverso all'intensità dell'infiammazione locale, come dimostra l'evidenza clinica.

Interessante per corroborare quanto appena affermato è il fatto che la secrezione, sperimentalmente provocata, di Resistina fa aumentare la gravità infiammatoria nelle sedi di produzione di citochine. Infatti, nei macrofagi umani è stato dimostrato che la Resistina provoca la produzione di citochine infiammatorie e causa l'espressione di molecole vascolari di adesione cellulare, VCAM-1, molecole di adesione intercellulare, ICAM-1, e proteine che attraggono i monociti, MCP-1 (39).

Secondo la Teoria dell'Angiobiopatia che completa la tischendorfiana Teoria della Angiobiotopia, possiamo oggi studiare clinicamente e indirettamente il modo di essere e di funzionare di un parenchima mediante la valutazione della locale attività microcircolatoria (1- 5) .

Per questo motivo, grazie alla Teoria dell'Angiobiopatia, era ovvio, direi inevitabile, che si giungesse alla formulazione della diagnosi clinica sia di **Osteoporosi** sia di **T2DM** valutando accuratamente i valori parametrici del Riflesso Muscolo Bicipite- Gastrico Aspecifico, cioè Tempo di Latenza e la durata del riflesso in secondi (6) **nel sano**, in cui i recettori insulinici funzionano fisiologicamente (= tempo di latenza 8 sec.) e la sua durata (< 3 sec- 4 sec. <), e **nei pazienti, magari con patologia ancora potenziale**, cioè con **Reale Rischio Congenito Diabetico o Osteoporotico**, dove la sola Durata del riflesso è patologicamente prolungata a causa della locale condizione microcircolatoria caratteristica dei Reali Rischi Congeniti, alla

base dell'alterata Riserva Funzionale Microcircolatoria : Durata del Riflesso = 4 sec. – 5 sec. nel T2DM, a partire dal I Stadio, mentre nell'osteoporosi la durata è più di 5 sec. – meno di 7 sec. (24).

Articolata e complessa è la spiegazione *microangiologico-clinica* di questi due differenti comportamenti dei valori parametrici del riflesso. Concettualmente pensi il Lettore alla relazione muscolo scheletrico-tessuto osseo nell'Osteoporosi, con alterazioni biologico-molecolari della cellula muscolare che sintetizza fisiologicamente miochine attive sulla formazione e conservazione dell'osso.

Invece, nei **Cinque Stadi del T2DM** il comportamento dei valori parametrici del riflesso muscolo scheletrico-gastrico aspecifico è secondario alla ridotta attività della Riserva Funzionale Microcircolatoria nel muscolo scheletrico del diabetico, a partire dalla Costituzione Diabetica a causa della presenza dei Dispositivi di Blocco Endoarteriolar di tipo I, sotto-tipo b), aspecifici, nelle piccole arterie ed arteriole muscolari (9-12). V. Avanti.

Un Metodo affidabile, semplice e di rapida Applicazione, per la Valutazione dell'Attività della Resistina.

Un metodo assai semplice e di pratica utilità, consigliato quindi al Medico con una scarsa preparazione in Semeiotica Biofisica Quantistica, è il seguente:

Nel sano, i valori parametrici del Riflesso M. Bicipite-Gastrico aspecifico, ricercato con stimolazione moderata-media (= 500-600 dine/cm₂) sono quelli sopra riferiti: Tempo di Latenza 8 sec. e durata < 3 sec- 4 sec. <.

Valutato di base questo riflesso, subito dopo il Medico quantifica i valori parametrici immediatamente dopo la secrezione di Resistina mediante pressione digitale **intensa** applicata sopra la linea mediale dello sterno per la durata di 10 sec. circa.

Notoriamente, anche il midollo sternale e la milza producono Resistina (18-20), anche se la sua attività, secondo la personale ricerca, è differente e meno intensa di quella secreta dai macrofagi nel tessuto adiposo bianco, WAT, come riferirò di seguito.

Nella seconda valutazione, il Tempo di Latenza, corrispondente alla Energia Libera Endocellulare (ATP), rimane immutato, ad indicare che la Resistina non ha svolto azione negativa sui recettori insulinici del miocita, che ha assorbito e matabolizzato regolarmente il glucosio.

Al contrario, **nel T2DM** a partire dal suo primo stadio di **Reale Rischio Congenito, Dipendente dalla Costituzione Diabetica** (7- 12), il Tempo di Latenza del Riflesso M. Bicipite-Gastrico aspecifico scende da 8 sec. a 7 sec., mentre la Durata del riflesso si allunga a 7 sec., ad indicare l'acidosi tissutale, espressione della ridotta sensibilità dei recettori dell'insulina, provocata dalla Resistina secreta dal midollo o dalla milza nelle condizioni sperimentali illustrate sopra.

Di estremo interesse è il fatto che se il Medico fa seguire una terza valutazione parametrica dopo aver liberato però Resistina mediante pizziccolo **intenso** della cute e del sottocutaneo delle regioni laterali addominali anche per la durata di un solo secondo, la riduzione del Tempo di Latenza è più intensa: 6 sec. Questi diversi valori del Tempo di Latenza dimostrano che la Resistina proveniente da midollo o dalla milza non riduce la sensibilità dei recettori insulinici negli organi bersaglio con l'intensità dei meccanismi d'azione di quella secreta dai macrofagi del WAT infiammato, la cui origine è illustrata più avanti. Infatti, nella realtà

non-locale, utilizzata con questo modello sperimentale è escluso che si tratti di "quantità" ormonale differente.

Raffinata Valutazione clinica dell'Influenza negativa della Resistina sui Recettori insulinici.

Di notevole interesse per la valutazione dell'influenza negativa della Resistina sulla sensibilità dei recettori dell'insulina è la seguente originale dimostrazione clinica.

Nel sano, la valutazione dei valori parametrici del riflesso muscolo scheletrico-gastrico aspecifico dopo stimolazione **intensa** (= realtà non locale) dei *trigger-points* pancreatici (7, 8), come nella ricerca del **Segno di Siniscalchi** (13, 14), mostra il raddoppiamento del Tempo di Latenza, che rimane tale anche se è associata alla manovra per la secrezione di Resistina.

Al contrario, **nel T2DM**, a partire dal primo stadio di **Reale Rischio Congenito, Dipendente dalla Costituzione Diabetica** (7- 12), il Tempo di Latenza del Riflesso M. Bicipite-Gastrico aspecifico, ricercato nelle identiche condizioni sperimentali sopra riferite, non raddoppia mai col **Test del Picco Acuto di Secrezione Insulinica**, mostrando un aumento massimo di soli 5 sec. inversamente correlato con la gravità del dismetabolismo diabetico sottostante.

Interessante il fatto che, in caso di *contemporanea* secrezione di Resistina, l'aumento del Tempo di Latenza diventa minimo, non significativo.

Quando nelle Facoltà Universitarie di Medicina sarà tenuto il Corso Triennale sulla **Semeiotica Biofisica Quantistica**, sulla **Microangiologia Clinica** e rispettivamente sulla **Diagnostica Psicocinetica** (15-17), allora gli Studenti di Medicina saranno istruiti sui metodi di valutazione clinica del modo di essere e di funzionare del diencefalo di base, a riposo, nell'*absorptive state* e in varie situazioni sperimentali, in cui è liberata la Resistina, intesa nel senso attribuitole in questo articolo, di intera famiglia di RELM/FIZZ. Si tratta di una indagine veramente raffinata ed attendibile per la valutazione dell'attività della Resistina.

Corroborazioni di Fatti noti e Progressi nella Conoscenza dei Meccanismi d'Azione della Resistina.

Alcuni importanti dati raccolti nella ricerca tuttora in corso sono talmente omogenei da meritare di essere illustrati perché da un lato corroborano le attuali conoscenze sull'azione della Resistina e dall'altro le completano con nuove conoscenze ottenute col metodo semeiotico-biofisico-quantistico, risolvendo problemi finora aperti, tra i quali l'origine dell'infiammazione nel solo WAT e i rapporti col T2DM..

Non si può parlare di questi argomenti senza fare un doveroso riferimento ai magistrali studi di M. Lazar e collaboratori (18-20), i quali affermano che la Resistina è una adipochina che contribuisce all'insulino-resistenza nei topi. Tuttavia, affermano gli AA (18), nell'uomo studi che indagano la relazione tra Resistina e la malattia metabolica sono contraddittori. A complicare la questione, la Resistina umana è prodotta nel tessuto adiposo bianco, ma non nel BAT, nella sede di infiammazione, principalmente dai macrofagi tessutali, di derivazione monocitaria, piuttosto che dagli adipociti delle zone sede di infiammazione. In realtà, la Resistina è praticamente assente nel tessuto adiposo bianco del sano.

Gli AA. citati hanno creato topi carenti di Resistina derivata dagli adipociti, ma produttori di resistina secondo il modello umano, "topi con Resistina umanizzata", dove la Resistina è prodotta appunto dai macrofagi in presenza di infiammazione(18). Quando i topi venivano alimentati con dieta ricca di grasso,

rapidamente sviluppavano una infiammazione del tessuto adiposo bianco, seguita da aumentata lipolisi e da incremento serico di acidi grassi liberi. Col passare del tempo, i miociti di questi topi accumulavano lipidi, incluso il diacilglicerolo. Come ormai noto, si attivava la via della PKC conducendo alla fosforilazione di Serina e Treonina nell'IRS-1 (Insulin Receptor Substance-1), ma non della tirosina, come avviene fisiologicamente, e quindi originava l'insulino-resistenza, indipendentemente dalla sede di produzione della Resistina (18).

Una osservazione di primaria importanza, frutto della mia ricerca clinica, è che esclusivamente i pazienti in sovrappeso oppure obesi, esclusivamente se diabetici in uno dei suoi Cinque Stadi, a partire quindi dal **Reale Rischio Congenito Diabetico**, mostravano sempre l'infiammazione diffusa del tessuto adiposo bianco a partire dalla nascita e secrezione di Resistina, a differenza di obesi *senza* Costituzione diabetica, il cui comportamento nei confronti della sintesi di Resistina era perfettamente fisiologico. Negli arruolati nella ricerca non era presente l'infiammazione del BAT, un fatto interessante che di seguito spiegherò sulla base dei dati semeiotico-biofisico-quantistici, relativi alla differente *flow-motion* locale.

I risultati della ricerca condotta con la Semeiotica Biofisica Quantistica (9-12, 21) in particolare quelli riferentisi alla diastole rallentata del "cuore periferico", secondo Claudio Allegra, nel solo microcircolo muscolare degli **obesi diabetici**, ma non negli obesi non diabetici, corroborano quanto M. Lazar e Coll. affermano (18).

Inoltre, l'accumulo di diacil-glicerolo, Acil-CoA e FFA nelle cellule bersaglio dell'insulina aggravano il danno mitocondriale ereditato per via materna e causano lo **Stress del Reticolo Endoplasmatico**. Questi eventi notoriamente recitano un ruolo patogenetico di primaria importanza nell'insorgenza dell'insulino-resistenza (9-12, 21), in soggetti con ereditata compromissione funzionale mitocondriale (= Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica), da me scoperto 35 anni or sono, *conditio sine qua non* delle più frequenti e gravi patologie umane (22, 23).

A questo punto bisogna sottolineare con forza il fatto che il **Reale Rischio Congenito Diabetico, dipendente dalla relativa Costituzione semeiotico-biofisico-quantistica**, sebbene non risparmi il Tessuto Adiposo Bruno, BAT, ricco di mitocondri e il cui metabolismo è principalmente lipidico, è caratterizzato da una minore presenza di Dispositivi Endoarteriolarli di Blocco e quindi minore è la "Centralizzazione del Flusso, e di conseguenza minore è l'ipertensione nel versante venulo-capillare (= lieve riflesso ureterale inferiore!), dove non c'è pertanto infiammazione e quindi la Resistina è assente (V. Avanti).

Interessante per la coerenza della teoria da me sostenuta, l'unità microvascolotessutale del grasso a sede nella regione infero-latero-posteriore del collo (BAT) mostra meno intensa l'Attivazione Microcircolatoria di Tipo II, dissociata, perché localmente esistono pochi DEB neoformati-patologici di tipo I, sotto-tipo b) aspecifici, che osserviamo invece numerosi nel WAT e nel muscolo scheletrico (15, 24, 25).

Ne consegue che il sangue scorre abbondante lungo i microvasi mentre le Anastomosi Arteriolo-Venulari sono soltanto leggermente aperte. Il Lettore esperto in **Microangiologia Clinica** comprende facilmente questo affascinante discorso.

E' ovvio che per comprendere il ruolo primario della microcircolazione nel tessuto adiposo bianco e bruno nel diabetico a partire dalla nascita, il Medico deve conoscere i tre tipi di attivazione microcircolatoria, e il rimodellamento microcircolatorio che caratterizza il II e il III tipo di attivazione microcircolatoria.

L'Attivazione Microcircolatoria di tipo I, associata, è tipica della situazione fisiologica, in cui le piccole arterie ed arteriole, secondo Hammersen, mostrano dinamiche caotico-deterministiche identiche a quelle dei relativi *nutritional capillaries*, che seguono le prime (= **Zona Bianca**).

Il **Tipo II, dissociato lievemente**, è caratterizzato dall'aumentata attività arteriolare per mantenere, almeno a riposo, normale l'attività dinamica dei capillari e venule post-capillari. E' la situazione tipica del lento e graduale passaggio dalla condizione fisiologica alla patologia (= **Zona Grigia**).

Infine, nel **Tipo III, totalmente dissociato**, è presente l'insufficienza capillaro-venulare con esito finale nello scompenso del "cuore periferico", caratteristico delle fasi finali irreversibili del processo morboso (= **Zona Nera**).

Il Rimodellamento dell'Unità MicroVascoloTessutale, alla base del Reale Rischio Congenito diabetico, causa l'Infiammazione diffusa nel Tessuto Adiposo Bianco.

Nel **T2DM**, a partire dalla nascita, l'infiammazione del WAT è completamente spiegata dalle caratteristiche alterazioni microcircolatorie locali, tipiche del rimodellamento microcircolatorio, presenti già nel I Stadio diabetico (9-14).

Infatti, si osserva quanto brevemente riassunto di seguito:

Rimodellamento Microcircolatorio: DEB Neoforniti Patologici → **Attivazione Microcircolatoria di Tipo II, Dissociato** → Centralizzazione del Flusso Ematico per apertura delle Anastomosi Arteriole-Venulari → Iperensione nel Versante Capillaro-Venulare → Danno Endoteliale ed espressione di molecole di adesione cellulare (VCAM-1, ICAM-1, MPC-1), etc. → Aumento della Permeabilità → **Infiammazione** con accumulo di macrofagi dipendenti dai monociti circolanti, ↑Volume Interstiziale, ↑Rapporto *Free/Bound Water* → Compromessa Dinamica Parieto-Vasale → Sofferenza Istamica Progressiva → ↑ **Danno Mitocondriale** → **Stress del Reticolo Endoplasmatico** → ↓Energia Libera Endocellulare

I risultati della ricerca tuttora in corso rendono ragione della progressiva infiammazione, sempre presente a partire dalla nascita, nel solo tessuto adiposo bianco del diabetico, ma non nel BAT, dove il metabolismo è prevalentemente lipidico e regolato dalle UCP-1 (= uncoupled Proteins) con trasformazione in calore dell'energia chimica, e non produzione di ATP lungo i 5 complessi mitocondriali, da parte della forza protein-motrice.

Senza la conoscenza del tipico rimodellamento microcircolatorio alla base del T2DM e la conseguente "Centralizzazione della *flow-motion*", è ben difficile spiegare la generalizzata infiammazione degli organi bersaglio dell'insulina nel solo WAT e la secrezione della Resistina, che è assente nel tessuto adiposo degli obesi non diabetici e nel BAT dei diabetici.

Quando gli Autori si riferiscono alle "complicazioni" diabetiche macro- e micro-vascolari (18-20,26- 29) ignorano la necessaria presenza dalla nascita del Reale Rischio Congenito di CVD accanto alla **Costituzione diabetica**. Senza questa *conditio sine qua non*, le *cosiddette* complicazioni diabetiche non possono insorgere (5, 9-14, 30-33).

Come ho scritto in un precedente lavoro (34), molti studi nei roditori hanno mostrato la capacità dei mitocondri di ossidare acidi grassi nel BAT e questo fatto recita un ruolo centrale nella regolazione della termogenesi, nel bilancio energetico e nel peso corporeo (13, 14).

Considerato importante nell'uomo nel periodo peri-natale, recenti studi condotti con la PET e la CT hanno dimostrato la presenza di BAT nell'uomo adulto (15, 16). Pertanto, la disfunzione mitocondriale nel BAT è correlata alla alterazione della termogenesi e al consumo energetico, contribuendo allo sviluppo dell'obesità e all'insulino-resistenza nell'uomo, momenti essenziali dell'insorgenza del T2DM in soggetti però colpiti dalla **Costituzione Diabetica**.

Bibliografia

- 1) **Stagnaro Sergio**. Teoria Patogenetica Unificata, 2006, Ed. Travel Factory, Roma.
- 2) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.**, Le Costituzioni Semeiotico-Biofisiche. Strumento clinico fondamentale per la prevenzione primaria e la definizione della Single Patient Based Medicine. Travel Factory, Roma, 2004. <http://www.travelfactory.it/>
- 3) **Stagnaro Sergio**. [Quantum Biophysical Semeiotics: The Theory of Angiobiopathy](http://sciphu.com/). <http://sciphu.com/>, 11 May, 2009. and <http://wwwshiphusemeioticscom-stagnaro.blogspot.com/>
- 4) **Sergio Stagnaro**. Angiobiopatia: Krogh Aveva Ragione ! <http://www.fcenews.it>, 21 gennaio, 2010. <http://www.fceonline.it/images/docs/krogh.pdf> e alla URL <http://www.mednat.org/krogh.pdf>
- 5) **Sergio Stagnaro**. CAD Inherited Real Risk: Nosography and Therapy. The Concept of Angiobiopathy. February, 2010. www.docstoc.com. <http://www.docstoc.com/docs/27177703/CAD-Inherited-Real-Risk-Nosography-and-Therapy>
- 6) **Sergio Stagnaro**. [Diagnosi di Osteoporosi e di Diabete Mellito Tipo 2 in 15 secondi, dalla nascita: Test del Muscolo Scheletrico](http://www.sergiostagnaro.wordpress.com). www.sergiostagnaro.wordpress.com, <https://sergiostagnaro.wordpress.com/2015/06/03/diagnosi-di-osteoporosi-e-di-diabete-mellito-tipo-2-in-15-secondi-dalla-nascita-test-del-muscolo-scheletrico/>
- 7) **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.
- 8) **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.
- 9) **Sergio Stagnaro** Il Segno di Adezati-Giordano: I Cinque Stadi del Diabete Mellito tipo 2 riconosciuti in Dieci Secondi. <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/segnodezatiigiordano.pdf>

- 10) **Sergio Stagnaro.** The New War against Five Stages of type 2 Diabetes Mellitus. <http://www.sci-vox.com>, 12 December, 2011, <http://www.sci-vox.com/stories/story/2011-01-12the+new+war+against+five+stages++of+type+2+diabetes+mellitus.html> ; <http://www.shiphusemeioticscom-stagnaro.blogspot.com/2011/01/new-war-against-five-stages-of-type-2.html>
- 11) **Sergio Stagnaro.** A Clinical Way in fighting the Five Stages of type 2 Diabetes Mellitus. 29 June, 2011. www.biomedcentral.com. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/76/comments>
- 12) **Sergio Stagnaro.** My way in the War against Five Stages of type 2 Diabetes Mellitus. http://doc2doc.bmj.com/forums/open-clinical_diabetes_way-war-against-five-stages-of-type-2-diabetes-mellitus, 24/6/2009.
- 13) **Sergio Stagnaro.** Siniscalchi's Sign. Bedside Recognizing, in one Second, Diabetic Constitution, its Inherited Real Risk, and Type 2 Diabetes Mellitus. 24 December, 2010, <http://www.sci-vox.com>, <http://www.sci-vox.com/stories/story/2010-12-25siniscalchi%27signi.bedside++diagnosing+type+2+dm.html>; www.sciphu.com; <http://www.shiphusemeioticscom-stagnaro.blogspot.com/> Italian version: <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/segnodisiniscalchi.pdf>
- 14) **Sergio Stagnaro and Simone Caramel.** Inherited Real Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: bedside diagnosis, pathophysiology and primary prevention. *Frontiers in Endocrinology*. Front Endocrinol (Lausanne). 2013; 4: 17. Published online Feb 26, 2013. doi: [10.3389/fendo.2013.00017](https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00017). <http://www.frontiersin.org/Review/ReviewForum.aspx>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581808/> **[Medline]**
- 15) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004. http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm
- 16) **Sergio Stagnaro.** Semeiotica Biofisica Quantistica. Diagnostica Psicocinetica. E-book in rete nel sito www.sisbq.org; http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/dp_libro.pdf
- 17) **Sergio Stagnaro (2015).** Prevenzione Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica Pre-Primaria e Primaria dell'Osteoporosi. *Lectio Magistralis*, XIX Congresso Internazionale Medico-Scientifico Eurodream . Domenica 7 Giugno 2015, Chervò Golf Resort San Vigilio, Pozzolengo (Brescia). http://www.eurodream.net/video.asp?video_sel=9&id_lingue=1&sez=video
- 18) **Mohammed Qatanani, Nava R. Szwergold,1 David R. Greaves, Rexford S. Ahima, and Mitchell A. Lazar.** Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. <http://www.jci.org> on July 10, 2015. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI37273>
- 19) **Claire M. Steppan, Shannon T. Bailey, Savitha Bhat, Elizabeth J. Brown, Ronadip R. Banerjee, Christopher M. Wright, Hiralben R. Patel, Rexford S. Ahima & Mitchell A. Lazar.** The hormone resistin links obesity to diabetes. *NATURE* | VOL 409 | 18 JANUARY 2001 | www.nature.com

20) Daniel R. Schwartz and Mitchell A. Lazar. Human resistin: found in translation

from mouse to man. Review. [Trends Endocrinol Metab.](#) 2011 Jul;22(7):259-65. doi: 10.1016/j.tem.2011.03.005. Epub 2011 Apr 15., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497511>

21) **Sergio Stagnaro.** New Renaissance in Medicina. Prevenzione Primaria del Diabete Mellito tipo 2. Sito del Convegno, <http://qbsemeiotics.weebly.com/atti-del-convegno.html>, 16 novembre 2010; http://qbsemeiotics.weebly.com/uploads/5/6/8/7/5687930/newrenaissance_prevenzionet2dm.pdf; english version http://qbsemeiotics.weebly.com/uploads/5/6/8/7/5687930/report_stagnaro.pdf

22) **Stagnaro S.**, Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica. X Congr. Naz. Soc. It. di Microangiologia e Microcircolazione. Atti, 61. 6-7 Novembre, 1981, Siena.

23) **Stagnaro S.**, Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica. Gazz Med. It. – Asch. Sci, Med. 144, 423, 1985.

24) **Sergio Stagnaro (2015).** Prevenzione Clinica Semeiotico-Biofisico-Quantistica Pre-Primaria e Primaria dell'Osteoporosi. *Lectio Magistralis*, XIX Congresso Internazionale Medico-Scientifico Eurodream . Domenica 7 Giugno 2015, Chervò Golf Resort San Vigilio, Pozzolengo (Brescia). http://www.eurodream.net/video.asp?video_sel=9&id_lingue=1&sez=video.

25) **Sergio Stagnaro and Simone Caramel (2012).** Allegra's* Syndrome plays a central Role in bedside clinical Diagnostics. www.sisbq.org, *Journal of Quantum Biophysical Semeiotics*, <http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/allegrassyndrome.pdf>

26) **Nathan, D. M.** Long-term complications of diabetes mellitus. New Eng. J. Med. 328, 1676±1685. (1993).

27) **Kahn, C. R., Vicent, D. & Doria, A.** Genetics of non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus.

Annu. Rev. Med. 47, 509±531 (1996).

28) **Moschen, A.R.** et al. (2009) Effects of weight loss induced by bariatric surgery on hepatic adipocytokine expression. *J. Hepatol.* 51, 765–777

29) Koebnick, C. et al. (2006) Increase in serum resistin during weight loss in overweight subjects is related to lipid metabolism. *Int. J. Obes. (Lond.)* 30, 1097–1103

30) **Simone Caramel, Marco Marchionni** and **Sergio Stagnaro (2014)**. The Glycocalyx Bedside Evaluation Plays A Central Role in Diagnosing Type 2 Diabetes Mellitus and in its Primary Prevention. *Treatment Strategies - Diagnosing Diabetes*, Cambridge Research Centre, Volume 6 Issue 1, Pg 41-43.
<http://viewer.zmags.com/publication/0aafcae9#/0aafcae9/1>

31) Sergio Stagnaro and Simone Caramel (2012) www.sisbq.org, *Journal of Quantum Biophysical Semeiotics*, **first version**,
http://www.sisbq.org/uploads/5/6/8/7/5687930/ats_qbs_mctheory.pdf

32) Stagnaro Sergio. CAD Inherited Real Risk, Based on Newborn-Pathological, Type I, Subtype B, Aspecific, Coronary Endoarteriolar Blocking Devices. Diagnostic Role of Myocardial Oxygenation and Biophysical-Semeiotic Preconditioning. *International Atherosclerosis Society*. www.athero.org, 29 April, 2009 <http://www.athero.org/commentaries/comm907.asp>

33) Stagnaro Sergio. Role of Coronary Endoarterial Blocking Devices in Myocardial Preconditioning - c007i. *Lecture, V Virtual International Congress of Cardiology*, 2007.
<http://www.fac.org.ar/qcvc/llave/c007i/stagnaros.php>

34) **Stagnaro Sergio**. [Diagnosi Clinica del T2DM a partire dal Reale Rischio Congenito Diabetico con la Valutazione della Microcircolazione nel Tessuto Adiposo Bruno](https://sergiostagnaro.wordpress.com/tag/microcircolazione-nel-tessuto-adiposo-bruno-bat/).
<https://sergiostagnaro.wordpress.com/tag/microcircolazione-nel-tessuto-adiposo-bruno-bat/>

- 35) **C. Guerra, R. A. Koza, K. Walsh, D. M. Kurtz, P. A. Wood, and L. P. Kozak.** “Abnormal nonshivering thermogenesis in mice with inherited defects of fatty acid oxidation,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 102, no. 9, pp. 1724–1731, 1998.
- 36) **L. P. Kozak, R. A. Koza, and R. Anunciado-Koza.** “Brown fat thermogenesis and body weight regulation in mice: relevance to humans,” *International Journal of Obesity*, vol. 34, no. 1, pp. S23–S27, 2010.
- 37) **J. Nedergaard, T. Bengtsson, and B. Cannon.** “Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans,” *American Journal of Physiology*, vol. 293, no. 2, pp. E444–E452, 2007.
- 38) **W. D. van Marken Lichtenbelt, J. W. Vanhommerig, N. M. Smulders et al.** “Cold-activated brown adipose tissue in healthy men,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 15, pp. 1500–1508, 2009.
- 39) **Lehrke, M. et al.** An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.* 1, e45, 2004.