

Disfunzione del SNV, Diabete Mellito tipo 2 e Cardiopatia Ischemica nella Sindrome Metabolica. Effetti della Melatonina.

*Sergio Stagnaro**

Introduzione.....	1
Disfunzione del SNV e CAD nella Sindrome Metabolica.....	1
Disfunzione del SNV e Diabete Mellito nella Sindrome Metabolica.....	3
La Melatonina, un farmaco dai molteplici meccanismi d'azione.....	3
Conclusione.....	4

Introduzione.

Nella prevenzione primaria delle componenti della Sindrome Metabolica, realizzata clinicamente con la Semeiotica Biofisica Quantistica utilizzando come suo fondamento la dieta, intesa in senso etimologico, la melatonina e altri preparati istangioprotettori (Cellfood e Carnitina, per esempio), è essenziale la comprensione più completa possibile dei rapporti esistenti tra DM tipo 2, CAD e disfunzione del SNV.

Inoltre, il Medico di MG deve necessariamente essere capace di diagnosticare e quantizzare, utilizzando il fonendoscopio, il disordine comune alla base delle patologie che partecipano alla Sindrome Metabolica, al fine di poterle correggere intervenendo tempestivamente nella loro fase iniziale (1-5).

Infatti, in questo stadio, e certamente non a malattia avanzata, appare di estremo interesse poter influenzare il danno genetico (V. Avanti) alla base di queste alterazioni ereditarie, sicuramente passibili in seguito di essere aggravate dai numerosi fattori ambientali (noti al momento ameno 300 fattori di rischio!), condizionanti l'esito della Sindrome Metabolica stessa.

Pertanto, bisogna considerare prima di tutto la disfunzione del SNV (6), caratterizzata in genere dall'attivazione del simpatico e dalla disattivazione del parasimpatico, così come l'attivazione di ormoni, per esempio, quelli del SRAA, passibili oggi di valutazione clinica, attuabile in modo veramente semplice e rapido (7- 17).

Disfunzione del SNV e CAD nella Sindrome Metabolica.

Per comprendere l'importanza eziopatogenetica della disfunzione del SNV è sufficiente riflettere sul suo ruolo nell'insufficienza da cardiopatia ischemica, dove la noradrenalina (13), i peptidi natriuretici (14), il peptide B-natriuretico (15) e l'endotelina (16) sono stati correlati con la gravità e la mortalità della patologia, corroborate per la prima volta clinicamente per quanto riguarda i peptidi natriuretici (V. il mio sito www.semeiomaticabiofisica.it).

Consideriamo ora l'influenza dei peptidi natriuretici nella insorgenza della CAD e del diabete ovviamente in soggetti colpiti da Reale Rischio Congenito di CAD e, rispettivamente, di diabete (14-17).

I peptidi natriuretici (PN) sono un gruppo di sostanze naturali che agiscono fisiologicamente in opposizione all'attività svolta dal sistema renina-angiotensina, partecipando alla regolazione della ritenzione idrico-salina. I principali PN sono tre: il peptide natriuretico atriale (ANP), sintetizzato negli atri a causa di dilatazione da aumento di volume; il peptide natriuretico cerebrale (BNP), sintetizzato nei ventricoli cardiaci sottoposti sia ad aumento di volume sia di pressione e nel cervello (lobi parietali, secondo indagini cliniche personali) ed il peptide natriuretico C (CNP) anch'esso di origine cerebrale.

Queste sostanze, la cui emivita è di pochi minuti, provocano diminuzione del tono vasale, vasodilatazione, inibizione della secrezione surrenalica di aldosterone e di renina. I PN provocano

natriuresi e diminuzione del volume intravasale, effetti incrementati dall'antagonismo dell'ormone antidiuretico (ADH).

L'azione dell'ANP sul rene appare di maggiore intensità del solo BNP, in base ai dati semeiotico-biofisici-quantistici, come dimostra la seguente evidenza sperimentale: la congestione renale, infatti, è chiaramente più intensa durante pressione digitale applicata sul precordio che quella osservata durante pressione sulla proiezione cutanea dei lobi parietali.

Più precisamente parlando, i peptidi natriuretici svolgono un ruolo fondamentale nella funzione vasale e nel rimodellamento potenziando gli effetti del NO radicalico, inibendo la penetrazione parietale di lipidi ed incrementando il tono parasimpatico (14-17).

Il BNP origina da un *B-type natriuretic peptide* di 134-aminoacidi che produce per clivaggio una molecola precursore pro-BNP108, che si trova immagazzinata all'interno di granuli secretori nei miociti cardiaci. La proteasi "*corin*" provoca la trasformazione di proBNP108 in N-terminale-proBNP (NT-proBNP), una molecola inerte biologicamente formata da 76-aminoacidi e in BNP la controparte biologicamente attiva. Come riferito sopra, il BNP si trova principalmente nel miocardio del ventricolo sinistro, ma anche nel tessuto atriale e in quello del ventricolo destro.

La *clearance* del BNP avviene attraverso la filtrazione glomerulare, recettori dei peptidi natriuretici e la degradazione operata da endopeptidasi neutre. Questi processi, finalizzati alla eliminazione del NT-proBNP sono al momento incompletamente noti. In parte questo evento dipende dalla *clearance* renale, sebbene altri meccanismi devono ancora essere chiariti. Indipendentemente dalle incertezze sulla *clearance*, la durata delle molecole in vivo e meglio compresa: l'emi-vita del BNP è 18 minuti in confronto ai 90-120 minuti del NT-proBNP (14-17).

Dal punto di vista fisiologico gli effetti del CNP sono del tutto differenti da quelli degli altri due PN, perché il CNP mostra un effetto ipotensivo, ma non una significativa azione diuretica e natriuretica.

I PN si legano a tre diversi recettori, conosciuti come NPRs, con differenti proprietà di legame nei confronti delle tre sostanze, che vengono allontanate dal sangue sia per rimozione ed inattivazione operata da *clearance receptors* che per degradazione enzimatica mediante endopeptidasi neutre.

I livelli ematici dei PN sono stati trovati aumentati in alcune condizioni patologiche, per esempio, insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa e l'IMA, suggerendone il loro ruolo fisiopatologico. Inoltre, i PN sono utili quali marcatori di queste patologie ed indicatori della prognosi in diverse cardiopatie, per cui un test "clinico" dei PN è un evento diagnostico e prognostico di notevole valore.

Il BNP, sintetizzato nei ventricoli cardiaci, è correlato con la pressione endoventricolare sinistra e l'intensità della dispnea, rivelandosi un potenziale *marker* dello scompenso cardiaco.

La valutazione dei livelli ematici di BNP si sta confermando come una utile tecnica per lo *screening* dei pazienti con differenti anomalie cardiache, indipendentemente dalla loro eziologia e dalla gravità della disfunzione sistolica ventricolare sinistra, con possibile evoluzione verso lo scompenso cardiaco con le note conseguenze.

Per la prima volta clinicamente, ho dimostrato che attraverso la durata di azione renale dei PN, liberati dalla pressione digitale intensa applicata sopra una grossa arteria muscolare (per esempio, la arteria femorale all'inguine), è possibile riconoscere la Costituzione Ipertensiva: nel sano, la congestione renale persiste per 30 sec. esatti (il rene è stimolato a produrre maggiori quantità di urine per contrastare l'aumento pressorio endovasale).

Al contrario, nei soggetti con predisposizione all'ipertensione arteriosa, la durata della risposta renale allo stimolo con PN diminuisce in relazione inversa alla gravità della Costituzione Ipertensiva (2,4, 65-68)

Disfunzione del SNV e Diabete Mellito nella Sindrome Metabolica.

Nel DM tipo 2 esiste generalmente la singolare stimolazione neuroumorale, per cui il SRAA e la disfunzione del SNV (12-17) sono presenti. L'azione di questi ed altri ormoni, come gli ormoni del tessuto adiposo e gli ormoni gastrointestinali neuropeptidergici, può influenzare la sensibilità dei recettori insulinici, lo *stress* ossidativo, l'infiammazione, la funzione endoteliale e con un circolo vizioso sia il diabete tipo 2 che l'aterogenesi, come sostiene il nostro amico statunitense P. Hayden (18, 19, 20, 60-65).

Sono d'accordo con quanti considerano che l'attivazione del sistema nervoso vegetativo rappresenti una causa "aggravante" l'insulinoresistenza periferica (IR), magari attraverso i processi "intermedi" dell'infiammazione e dello *stress* ossidativo (4, 18, 19).

Accanto a ciò anche la disfunzione dei sistemi tioredoxinici, recentemente evidenziata, possono svolgere un ruolo importante, ma sempre e soltanto in soggetti con ICAEM e con le costituzioni semeiotico-biofisico-quantistiche diabetica e/o dislipidemia.

L'amico Piquett Rainer molto cortesemente mi ha informato che, nella patogenesi del DM t 2, "Work done by Schulz P.C. <<hyperglycemia inhibits thioredoxin antioxidative function through induction of thioredoxin-interacting protein>>". (Comunicazione personale).

Notoriamente, accanto all'azione ipoglicemizzante, l'insulina attiva la branca simpatica del SNV, mentre riduce il tono parasimpatico (21), da me dimostrato clinicamente (11, 12).

Tuttavia, dal punto di vista semeiotico-biofisico-quantistico, questa interessante azione dell'ormone, osservabile nelle condizioni patologiche della Sindrome Metabolica, è variabile da individuo ad individuo nel senso che quanto scritto sopra praticamente non si verifica affatto nei soggetti ICAEM-negativi e negli individui "sani" ICAEM-positivi: la durata di decongestione renale nel *test* renale nel *test* del picco acuto della secrezione insulinica non modifica la durata della decongestione renale (11). Sulla differente risposta tissutale all'insulina endogena, rimando il lettore alla precedente monografia sulla Melatonina (3).

In realtà, nel "sano", ma non nella Sindrome Pre-Metabolica in stadio avanzato, Sindrome Metabolica, DM tipo 2, ipertensione arteriosa, iperdislipoproteinemia, ATS, ecc., l'insulina stimola la sintesi dell'e-NO radicalico (22), possibile *scavenger* dei RL e regolatore del tono e della vasomozione, ulteriore dimostrazione della necessità di conoscere la *Single Patient Based Medicine*.

Ne consegue, come pensa Piquett e coll. (6), che la disfunzione del SNV con attivazione simpatica, indipendentemente dalla sua causa, compromette la sensibilità insulinica periferica, provocando ripetuti episodi di iperglicemia-iperinsulinemia, che possono esitare nell'esaurimento delle β -cellule pancreatiche e nell'incremento dello *stress* ossidativo (23).

E' necessario sottolineare che questa possibile condizione di esaurimento funzionale delle β -cellule pancreatiche si osserva esclusivamente nel soggetto con sindrome pre-metabolica preceduta, fin dalla nascita, dalla costituzione diabetica "e" dislipidemia, ad ulteriore dimostrazione della necessità della conoscenza della *Single Patient Based Medicine* da parte dei medici di MG, il cui ruolo nella prevenzione primaria è senza dubbio essenziale.

La Melatonina, un farmaco dai molteplici meccanismi d'azione.

A questo punto, non devono stupire i molteplici e favorevoli effetti ottenuti mediante la somministrazione di Melatonina nella prevenzione primaria delle patologie ICAEM-dipendenti, alla base della Sindrome Metabolica, se si pensa ai suoi effetti noti da tempo (63), alla potente azione istangioprotettiva svolta dalla melatonina, alla sua efficace attività *scavenger* dei RL, ed alla cooperazione con altri recettori nucleari, come i PPARs, che stimolano gli elementi di risposta nucleari dopo il loro legame eterodimero con altri recettori nucleari attivati, come i RXR, inclusi quelli della melatonina (3, 24).

Prima di concludere questo capitolo, è necessario ricordare che le catecolamine diminuiscono la sensibilità dei recettori insulinici: nei pazienti affetti da feocromocitoma si osservano elevati livelli ematici di catecolamine e IIR, anomalie che scompaiono dopo rimozione chirurgica del tumore (25).

Infatti, oggi sappiamo che la stimolazione adrenergica stessa inibisce gli IRSs (= recettori dell'insulina nel sano), essenziali nell'azione di questo ormone (26), mentre sono attivati i recettori MAPK con conseguente incremento dell'attività dell'Ag. II. Accanto a questi eventi biologico-molecolari, è inibita l'adiponectina, mentre l'attivazione simpatica delle cellule adipose stimola la produzione di IL-6, che provoca insulino-resistenza (27, 28).

Appare interessante per le nostre argomentazioni, sia quelle riguardanti la *Single Patient Based Medicine*, che gli effetti della terapia melatoninica, che i farmaci beta-bloccanti non hanno dimostrato alcun effetto favorevole sulla sensibilità insulinica (29), come confermano i nostri dati non pubblicati: la manovra di Ferrero-Marigo è negativa nei pazienti trattati con farmaci bloccanti i beta-recettori (30). Una possibile spiegazione potrebbe essere trovata nella contro-regolazione osservabile sia a livello pancreatico che dello stesso sistema nervoso simpatico.

Al contrario, la Mel, il più potente istangioprotettore a noi noto, normalizza l'energia libera endocellulare, ristabilendo, tra l'altro, il normale equilibrio dei due rami del SNV, dove, in realtà, durante la terapia melatoninica abbiamo osservato una lieve prevalenza "basale" del parasimpatico a livello addominale: il riflesso tessuto adiposo centrale-gastrico aspecifico mostra un tempo di latenza (tl) di 8,5 sec. (NN = 8 sec.); dopo *test* dell'apnea o manovra di Restano (= ipertono simpatico): tl 7-7,5; al contrario, dopo manovra di Valsalva il tl sale a $\geq 10,5$ sec., evidenziando il lieve aumento "basale" del tono parasimpatico che scompare, però, nel corso di fisiologici episodi di stimolazione simpatica.

Conclusione.

Nell'articolo è evidenziato il ruolo svolto dalla melatonina nel mantenimento dell'equilibrio del SNV e la sua capacità di trasformare i vari Reali Rischi Congeniti nella variante "residua" non pericolosa. Dal punto di vista semeiotico-biofisico-quantistico, la melatonina coniugata con Adenosina, secondo Di Bella-Ferrari, si è rivelata sicuramente efficace non soltanto quando è utilizzata nella prevenzione primaria del cancro in soggetti ovviamente colpiti da Reale Rischio Oncologico, dipendente dal Terreno Oncologico di Di Bella (2, 64), ma anche nella prevenzione primaria di altri reali rischi congeniti, come quello diabetico e cardiopatico ischemico, agendo favorevolmente sulla eventuale disfunzione del SNV.

* Sergio Stagnaro MD

Via Erasmo Piaggio 23/8,

16039 Riva Trigoso (Genoa) Italy

Founder of Quantum Biophysical Semeiotics

Who's Who in the World (and America)

since 1996 to 2010

Ph 0039-0185-42315

Cell. 3338631439

www.semeioticabiofisica.it ;

dottsergio@semeioticabiofisica.it

http://club.quotidianonet.ilsole24ore.com/blog/sergio_stagnaro

1) 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.

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

- 3) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.**, La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico e del “Reale Rischio” Oncologico. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004.
- 4) **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.
- 5) **Pliquett R.U., Fasshauer M., Blucher M., Paschke R.** Neurohumoral stimulation in type-2-diabetes as an emerging disease concept. *Cardiovascular Diabetology* 2004, 3:4
- 6) **Stagnaro S.** Pre-Metabolic Syndrome and Metabolic Syndrome: Biophysical-Semeiotic Viewpoint. www.athero.org, 29 April, 2009.
<http://www.athero.org/commentaries/comm904.asp>
- 7) **Stagnaro S.** Sindrome Pre-Metabolica. Piazzetta.
<http://members.xoom.virgilio.it/piazzetta/professione/professione.htm>
- 8) **Stagnaro S.** Sindrome Pre-Metabolica. Fondamentali Concetti Fisiopatologici e Diagnostici. Clicmedicina
http://www.clicmedicina.it/liguria/liguria_pagine%20n8/sindrome_premetabolica2.htm
- 9) **Stagnaro S.** Pre-metabolic syndrome: the real initial stage of metabolic-syndrome, type 2 diabetes and arteroscleropathy. *Cardiovascular Diabetology* (17 February 2004)
<http://www.cardiab.com/content/3/1/1/comments>
- 10) **Stagnaro S.** Pre-Metabolic Syndrome in diagnosing early diabetes mellitus from its initial stages www.cardiab.com/content/2/1/13/comments
- 11) **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.
- 12) **Stagnaro-Neri M, Stagnaro S.**, Valutazione clinica percusso-ascoltatoria del sistema nervoso vegetativo e del sistema renina-angiotensina, circolatorio e tessutale. *Arch. Med. Int.* XLIV, 3, 173-178. (Infotrieve), 1992.
- 13) **Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T:** Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984, 311: 819-823.
- 14) **Isnard R, Pousset F, Trochu J, Chafirovskaia O, Carayon A, Golmard J, Lechat P, Thomas D, Bouhour J; Komajda M:** Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000, 86: 417-421.
- 15) **Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R:** B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002, 105: 2392-2397.
- 16) **Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D:** Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In: Communities study, 1987-1998. *Circulation* 2003, 107: 2190-2195.
- 17) **Stagnaro S.** Sindrome Pre-Metabolica: il ruolo della valutazione semeiotico-biofisica del sistema nervoso vegetativo in condizioni di stimolazione neuro-ormonale.
<http://xoomer.virgilio.it/piazzetta/professione/professione.htm>
- 18) **MR Hayden, SC Tyagi:** Arterial vascular remodeling: the endothelial cell's central role. *Mo Med* 1998, 95 (5):213-217.
- 19) **MR Hayden, SC Tyagi:** Chapter. Atherosclerosis: Implications of angiotensin II and the AT-1 receptor. *Angiotensin II Receptor Blockade: Physiological and Clinical Implications* Edited by: Dhalla NS, Zahradka P, Dixon I, Beamish R. Kluwer Academic publishers. Boston, Ma 1998, 2:233-243.
- 20) **MR Hayden, SC Tyagi:** Arteriogenesis: Angiogenesis within Unstable Atherosclerotic Plaques – Interactions with Extracellular Matrix. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000, 3:218-227

- 21) **Muntzel MS, Anderson EA, Johnson AK, Mark AL:** Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity. *Clin Exp Hypertens* 1999, 17: 39-50.
- 22) **Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, Feener EP, Herbert TP; Rhodes CJ, King GL:** Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000, 101: 676-681.
- 23) **Christ M, Bauersachs J, Liebetrau C, Heck M, Gunther A, Wehling M:** Glucose increases endothelialdependent superoxide formation in coronary arteries by NAD(P)H oxidase activation: attenuation by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin. *Diabetes* 2002, 51: 2648-2652.
- 24) **Bogan A.A.** et al. Natural ligands of nuclear receptors have conserved volumes. *Nature Structural Biology* 5, 679 - 681 (1998)
- 25) **Wiesner TD, Blucher M, Windgassen M, Paschke R:** Improvement of Insulin Sensitivity after Adrenalectomy in Patients with Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 3632-3636.
- 26) **Klein J, Fasshauer M, Ito M, Lowell BB, Benito M, Kahn CR:** beta(3)-adrenergic stimulation differentially inhibits insulin signaling and decreases insulin-induced glucose uptake in brown adipocytes. *J Biol Chem* 1999, 274: 34795-34802.
- 27) **Fasshauer M, Klein J, Lossner U, Paschke R:** Interleukin (IL)-6 mRNA Expression is Stimulated by Insulin, Isoproterenol, Tumour Necrosis Factor Alpha, Growth Hormone, and IL-6 in 3T3-L1 Adipocytes. *Horm Metab Res* 2003, 35: 147-152.
- 28) **Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R:** Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001, 507: 142-146.
- 29) **Kusunoki M, Oshida Y, Iguchi A, Iida T, Suga T, Funado T, Sato Y, Kato K, Sakamoto N:** Influence of sympatho-adrenal system on insulin sensitivity using the euglycemic clamp technique. *Diabetes Res Clin Pract* 1992, 17: 125-131.
- 30) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.,** Valutazione percusso-ascoltatoria del Diabete Mellito. *Aspetti teorici e pratici. Epat.* 32, 131, 1986.
- 31) **Brenner BM, Cooper ME, de Z, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G; Snapinn SM, Zhang Z; Shahinfar S:** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345: 861-869.
- 32) **Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, et al.:** Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359: 1004-1010.
- 33) **Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators:** Effects of ramipril on cardiovascular andmicrovascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000, 355: 253-259.
- 34) **Sowers JR:** Hypertension, Angiotensin II, and Oxidative Stress. *N Engl J Med* 2002, 346: 1999-2001.
- 35) **Ogihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Onishi Y, Fujishiro M, et al.:** Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 2002, 40: 872-879.
- 36) **Koh KK, Ahn JY, Han SH, Kim DS, Jin DK, Kim HS, Shin MS, Ahn TH, Choi IS, Shin EK:** Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003, 42: 905-910.
- 37) **Takeda T, Hoshida S, Nishino M, Tanouchi J, Otsu K, Hori M:** Relationship between effects of statins, aspirin and angiotensin II modulators on high-sensitive C-reactive protein levels. *Atherosclerosis* 2003, 169: 155-158.

- 38) **Hornig B, Kohler C, Schlink D, Tatge H, Drexler H**: AT1-Receptor Antagonism Improves Endothelial Function in Coronary Artery Disease by a Bradykinin/B2-Receptor-Dependent Mechanism. *Hypertension* 2003, 41: 1092-1095.
- 39) **Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, Yoshida D, Shimamoto K**: Blockade of the Renin-Angiotensin System Increases Adiponectin Concentrations in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension* 2003, 01.
- 40) **Mather KJ, Mirzamohammadi B, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD**: Endothelin Contributes to Basal Vascular Tone and Endothelial Dysfunction in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2002, 51: 3517-3523.
- 41) **Li L, Fink GD, Watts SW, Northcott CA, Galligan JJ, Pagano PJ, Chen AF**: Endothelin-1 increases vascular superoxide via endothelin(A)-NADPH oxidase pathway in low-renin hypertension. *Circulation* 2003, 107: 1053-1058.
- 42) **Browatzki M, Schmidt J, Kubler W, Kranzhofer R**: Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-kappaB in human vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2000, 95: 98-105.
- 43) **Wilkes JJ, Hevener A, Olefsky J**: Chronic endothelin-1 treatment leads to insulin resistance in vivo. *Diabetes* 2003, 52: 1904-1909.
- 44) **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.
- 45) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.**, Radicali in libertà. *The Pract. Ed. It.* 144, 66, 22 Aprile 1991.
- 46) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Acidi grassi W-3, scavengers dei radicali liberi e attivatori del ciclo Q e della sintesi del Co Q10. *Gazz. Med. It. – Arch. Sc. Med.* 151, 341 (Infotrieve), 1992.
- 47) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Ketanserina: antagonista dei recettori 5HT₂-serotonergici e scavenger dei radicali liberi. *Clin. Ter.* 141, 465 (**Pub-Med indexed for Medline**), 1989.
- 48) **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.
- 49) **Stagnaro Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Silimarina: un potente scavenger dei radicali liberi. *Studio clinico percusso-ascoltatorio. Epat.* 38, 3, 1992.
- 50) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, Valutazione percusso-ascoltatoria dei radicali liberi in pneumologia. Sulla attività antiossidante del Sobrerolo. *Gazz. Med. It. Arch. Sc. Med.* 4, 129, 1993.
- 51) **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.
- 52) **Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y**: Increased Oxidative Stress Is Associated With Serum Levels of Triglyceride, Insulin Resistance, and Hyperinsulinemia in Japanese Metabolically Obese, Normal-Weight Men. *Diabetes Care* 2004, 27: 631-632.
- 53) **Dalle D, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A**: Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003, 9: 169-176.
- 54) **Nightingale AK, Blackman DJ, Field R, Glover NJ, Pegge N, Mumford C, Schmitt M, Ellis GR, Morris T, Frenneaux MP**: Role of nitric oxide and oxidative stress in baroreceptor dysfunction in patients with chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2003, 104: 529-535.
- 55) **Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH**: Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol* 2003, 95: 700-704.

56) **Maack C, Kartes T, Kilter H, Schafers HJ, Nickenig G, Bohm M, Laufs U:** Oxygen Free Radical Release in Human Failing Myocardium Is Associated With Increased Activity of Rac1-GTPase and Represents a Target for Statin Treatment. *Circulation* 2003, 108: 1567-1574.

57) **Heart Protection Study Collaborative Group:** MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 23-33.

58) **Vaziri ND, Ni Z, Oveisi F, Liang K, Pandian R:** Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency. *Hypertension* 2002, 39: 135-141.

59) **Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, Yoshikawa J:** Oxidative stress in leukocytes is a possible link

60) **Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, Agostino R, Haffner SM:** Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 2003,108: 1822-1830.

61) **Festa A, Agostino R, Tracy RP, Haffner SM,** Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002, 51: 1131-1137.

62) **Nava A., Quiroz L., Vaziri N., Rodríguez-Iturbe B.** Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003, 284: F447-F454.

63) **Luigi Di Bella, Luciano Gualano. Neuroendocrinology Letters** Volume 27 No. 4 September 2006

64) **Sergio Stagnaro.** Il Terreno Oncologico di Di Bella. www.fce.it, 11 ottobre 2010, <http://www.fceonline.it/images/docs/terreno%20oncologico.pdf>; <http://www.luigidibella.it/cms-web/upl/doc/Documenti-inseriti-dal-2-11-2007/Il%20Terreno%20Oncologico%20di%20Di%20Bella.pdf>; <http://www.altrogiornale.org/news.php?extend.6420>

65) **Stagnaro Sergio.** Hypertensive Constitution accounts for the existence of diabetics with and without Hypertension. *Cardiovascular Diabetology* 2006, 5:19 doi:10.1186/1475-2840-5-19

66) **Stagnaro Sergio.** Bedside Evaluation endothelial Function in Hypertensives. *Immunity & Ageing* 2008, <http://www.immunityageing.com/content/5/1/4/comments#307621>

67) **Stagnaro Sergio.** Hypertensive Constitution accounts for the existence of diabetics with and without Hypertension. *Cardiovascular Diabetology*. <http://www.cardiab.com/content/5/1/19/comments>

68) **Stagnaro Sergio.** Quantum-Biophysical-Semeiotic Hypertensive Constitution. <http://sciphu.com>, 19 May, 2009. <http://www.shiphusemeioticscom-stagnaro.blogspot.com/> and <http://sciphu.com>

