

Articolo per www.fce.it

ANGIOBIOPATIA: KROGH AVEVA RAGIONE !

Sergio Stagnaro*

*"Chi non ha senso del domani non avrà senno nell'oggi:
l'oggi è inesorabilmente sempre venturo;
non così le cose sperperate."*
(Alfredo Obertello: L'oro ch'è cibo)



Microcircolo e Microcircolazione.

Il difficile nell'oggi è routine nel domani. Per comprendere, almeno dal punto di vista concettuale, le vitali problematiche relative al microcircolo e alla microcircolazione tessutale, il lettore pensi alla mappa stradale di una città o paese: dalla circonvallazione iniziano ampie strade differenti per numero ma tutte dirette verso il centro. Le strade principali gradatamente vanno restringendosi fino a diventare piccole strade, viuzze, vicoli, carruggi o *creuze de ma*, ancora oggi numerose in Liguria. Nella struttura vascolare, le strade più ampie corrispondono ai "vasa publica" di Ratschow (1), mentre le più piccole, sotto a 100 micron, rappresentano per analogia i "vasa privata", che partecipano alla formazione dell'unità microvascolotessutale.

Se infine pensiamo al traffico pedonale, ciclomotoristico ed automobilistico, diventa assai chiaro il concetto di macro- e micro-circolazione. Una sola precisazione: raddoppiamo tutte queste affascinanti strutture e dipingiamo le une di rosso e le altre di blu ed abbiamo visualizzato il sistema arterioso (= andata) e venoso (= ritorno): la scelta dei colori, chiaramente, non ha nulla a che fare con la mia inguaribile, patologica passione "genoana".

Teoria dell'Angiobiopatia.

La teoria dell'Angiobiopatia ha permesso di realizzare, per la prima volta "clanicamente" (V. <http://www.semeioticabiofisica.it>), lo studio biologico-molecolare di numerosissime sostanze nei relativi sistemi biologici, di base e durante prove dinamiche. Questa teoria semeiotico-biofisica completa assai utilmente la tischendorfiana Angiobiotopia (F. Tischendorf, un geniale studioso dell'anatomia dei microvasi, amico e collaboratore di colui che riconosco essere stato il mio Maestro di Microangiologia-Microcircolazione, S.B. Curri). F. Tischendorf mise a punto la teoria secondo cui un determinato parenchima dispone di uno specifico sistema microvascolotessutale, assai complesso dal punto di vista sia strutturale sia funzionale, realizzatosi nel corso dell'evoluzione (2-4).

In realtà, l'anatomia dell'unità microvascolotessutale di un tessuto può mutare nell'ambito dello stesso tessuto o apparato, correlata costantemente con particolari situazioni funzionali locali, come accade nella microcircolazione cutanea dell'arto inferiore.

Non può sfuggire, ancora una volta, come funzione e struttura rappresentino i termini di una stessa equazione, per cui non è possibile modificare una componente senza alterare l'altra, come afferma Rudolf Leukart (1822-1898) (in 2).

La definizione tischendorfiana di Angiobiotopia riferita alla Zona Bianca (Salute), di natura anatomica, "funzionale", è stata completata dalla definizione di Angiobiopatia, che sottolinea le correlazioni parenchimo-microvasali nelle condizioni pre-morbose, Zona Grigia ("locus" della prevenzione primaria), e nelle varie malattie, Zona Nera (Malattia), frutto di lunghe osservazioni cliniche con la Semeiotica Biofisica (5).

Detto altrimenti, tra parenchima e relativo sistema microvascolare è presente una stretta correlazione sia anatomica sia funzionale, osservabile *bedside* non soltanto in condizioni fisiologiche, ma anche – fatto importante – patologiche, come dimostra l'evidenza clinica e sperimentale.

A questo punto, riflettiamo sull'iniziale analogia per comprendere nei particolari queste conoscenze che sono in realtà fondamentali per la **Microangiologia Clinica**, sulla base di una lunga e sicura esperienza al letto del paziente. (<http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia>).

Pensiamo al rapporto esistente tra le case di un paese o di un quartiere e le locali strade, vie, vicoli, incluse le sotterranee tubature dell'acqua, gas, ecc., che consentono l'apporto di materiale-energia-informazione necessari per la vita degli abitanti e provvedono all'allontanamento dei dannosi rifiuti, tutti eventi di essenziale importanza per la sopravvivenza dei residenti. Proseguiamo ancora con la stessa analogia per spiegare un concetto fondamentale nella Semeiotica Biofisica: dal movimento delle varie merci, alimenti, stoffe, giornali, libri, ecc., e dal fluire dell'acqua potabile e, perché no?, dell'acqua di scarico fognario di una limitata area cittadina è possibile ottenere precise informazioni sulla cultura, intesa in senso lato, di una comunità e sul modo di affrontare i vari problemi esistenziali.

Pertanto, il lettore facilmente comprende che il modo di essere e di funzionare dei microvasi tessutali, studiati ora anche clinicamente, informa sul modo di essere anatomo-funzionale del sistema biologico corrispondente, oggetto di studio del medico.

Ancora un esempio pratico per illustrare nel modo migliore la valenza astratta del concetto: nell'**appendicite**, accanto al segno della contrazione gastrica e i numerosi segni di flogosi, i riflessi ureterali mostrano un comportamento oscillatorio caratterizzato da massima intensità e uguaglianza dei periodi (10 secondi: 6 cicli al minuto) (5-8).

Al contrario, nel sano le oscillazioni sono caotico-deterministiche, cioè a dire, apparentemente caotiche in intensità e durata dei cicli (oscillanti tra 9 e 12 sec.), ma regolate, in realtà, da un ordine superiore, che le vincola all'interno dell'attrattore strano nello spazio delle fasi e consente di valutare mediante modelli matematici propri della fisica non-lineare (9-19).

Da quanto precede deriva che la **Microangiologia Clinica**, fondata sui dati raccolti con la Semeiotica Biofisica Quantistica, permette al medico di raccogliere, per la prima volta clinicamente, preziose informazioni sul modo di essere e di funzionare di tutti i sistemi biologici, attraverso i dati raccolti sulla struttura ed attività del relativo sistema microcircolatorio, sia a riposo sia durante prove da sforzo.

Fatto importante, per la prima volta il medico riconosce e valuta clinicamente mutazioni genetiche parenchimali, che rappresentano la base delle varie costituzioni (20-25) e dei relativi Reali Rischi Congeniti (26).

La valutazione dell'attività biologica è basata soprattutto sull'indagine del sistema microvascolotessutale dei vari parenchimi nelle differenti situazioni, normali e non, secondo la teoria dell'Angiobiopatia.

Nell'interesse del lettore che mi ha benevolmente seguito fin qui, per poter definitivamente comprendere senso e significato della Angiobiopatia, è innanzitutto indispensabile esaminare con chiarezza il concetto di Angiobiotopia coniato da Tischendorf.

Innanzitutto non deve stupire il fatto che i sistemi biologici adattano, per così dire, le relative unità microvascolotessutali alle singole esigenze funzionali delle loro diverse regioni. Ad esempio, il sistema dei canali preferenziali rappresenta, per ragioni tuttora imperscrutabili, una particolarità strutturale dell'intestino e della congiuntiva bulbare, mentre le formazioni a maglie dirette delle arteriole e delle venule sono una caratteristica preminente della muscolatura scheletrica. Naturalmente una disposizione strutturale di uno o di ambedue i tipi summenzionati si può osservare - in maniera più o meno estesa - anche in altri organi e tessuti, per esempio, mesentere e pia madre. Nel mesentere la formazione di anastomosi anulari delle arterie e delle vene è limitata in genere ai rami di maggior calibro, mentre le più piccole arterie e le arteriole si suddividono di nuovo dicotomicamente, come i ramoscelli di un albero, per sfociare poi nei capillari.

Inoltre, durante il loro decorso il calibro diminuisce costantemente in senso distale: per questo la loro forma non è cilindrica, ma lievemente conica ed appuntita. Si può prospettare con S.B. Curri l'ipotesi che queste differenze nell'arrangiamento strutturale del microcircolo terminale non siano collegate esclusivamente alla diversa funzione dei tessuti irrorati, ma anche alla loro diversa disposizione spaziale, e quindi, in ultima analisi, a fattori topografici (3). Così, ad esempio, la microangiotettonica della cute umana costituisce uno degli aspetti più significativi della combinazione tra il "principio strutturale a rete" e la suddivisione dicotomica dei capillari; mentre i vasi delle regioni più profonde del derma tendono a formare delle anastomosi artero-arteriose e veno-venose nel plesso sub-papillare cutaneo arterioso e venoso, i capillari dell'epidermide si sfioccano da piccole arterie terminali; queste si trovano disposte orizzontalmente sotto l'epidermide, diramandosi in un capillare dopo l'altro che si dirigono verticalmente verso l'alto; o vanno direttamente verso lo strato basale dell'epidermide, diramandosi in tanti capillari a forma di piccolo cespuglio.

Un altro esempio di microangiotettonica è rappresentato dai letti capillari del fegato e della milza, che mostrano chiaramente quanto la struttura anatomica di un organo e le sue funzioni specifiche siano in grado di modificare il modello distributivo spaziale dei piccoli vasi, allontanandolo radicalmente dai due modelli fondamentali sopra citati.

Si può dire perciò che le regole generali del piano architettonico delle reti capillari sono subordinate alle peculiarità architettoniche organo-specifiche.

Da quanto sopra brevemente riferito, si comprende che la struttura dei letti capillari non può venir conglobata in uno schema, e che principi strutturali ben caratterizzabili, ma completamente diversi, possono coesistere. D'altra parte, vi sono regioni corporee, come ad esempio la congiuntiva bulbare, il cui circolo terminale è molto irregolare e sembra sottrarsi ad una "pianificazione": così sussiste il pericolo che vi si possa inserire arbitrariamente o l'uno o l'altro dei diversi principi microangiotettonici. Sostiene il Maestro che compito principale delle future ricerche è quello di determinare per ogni regione importante - sul piano fisiopatologico - di un organo o di un tessuto quale sia il piano costruttivo del letto capillare.

L'intuizione, prima, e la dimostrazione, poi, della correlazione stretta tra modo di essere e funzionare del parenchima e quello del relativo sistema microvascolare ha portato alla teoria della Angiobiopatia, che ha aperto una originale e rivoluzionaria via alla diagnosi, diagnosi-differenziale, monitoraggio terapeutico e ricerca clinica.

Krogh aveva ragione

Per i motivi sopra illustrati, come scritto altrove (5) il fisiologo A. Krogh, premio Nobel per la Medicina nel 1920, aveva ragione. Infatti, come egli aveva previsto, lo studio dei microvasi oggi finalmente mostra la sua originale, essenziale e favorevole ripercussione nell'indagine di tutti i tessuti e sistemi biologici, oltre ovviamente quello macro- e micro-circolatorio, in condizioni fisiologiche e patologiche.

All'inizio degli anni '80, infatti, per una felice intuizione ho iniziato una ricerca, tuttora in corso a causa dei preziosi risultati offerti, sugli interessanti rapporti tra parenchima e relativi microvasi a proposito del sistema nervoso centrale, dimostrando clinicamente la perfetta "simmetria", nel sano, tra i due sottosistemi biologici: se, per esempio, l'esaminando "pensa" di muovere (o, naturalmente, muove) un dito della mano o del piede, compare immediatamente, sebbene transitoriamente, l'attivazione microcircolatoria di tipo I, associata, nel relativo centro motorio neuronale parietale e successivamente anche nelle altre circonvoluzioni cerebrali (V. www.semeioticabiofisica.it/microangiologia.it).

Pertanto, era lecito affermare, fin da quel tempo lontano, che "clanicamente" era possibile valutare in modo attendibile ed elegante le congenite alterazioni dei differenti parenchimi, magari genetica, mente alterate, mediante l'indagine delle relative unità microvascolotessutali, con l'impiego della Semeiotica Biofisica Quantistica (27).

Il punto di partenza – Anfangspunkt – di questo ragionamento è la “intuizione” che il genoma (n-DNA e mit-DNA), attraverso eventi biologico-molecolari solo parzialmente noti (apertura dell’elica di DNA, sintesi di mRNA, sintesi proteiche, ecc.), presiede alla formazione e alla conservazione dei vari parenchimi, ma contemporaneamente ed inevitabilmente esercita, in modo diretto e/o indiretto, una determinante azione sulla struttura e sulla funzione dei relativi microvasi, nel rigoroso rispetto del principio espresso da Sherington, con riferimento al cervello, a proposito della correlazione anatomico-funzionale esistente tra tessuto e i rispettivi microvasi (28-30).

Secondo l’originale “intuizione” (momento iniziale e metafisico di ogni scoperta scientifica di portata epocale), le informazioni contenute nel genoma sono trasmesse sia al parenchima sia ai relativi microvasi, inclusi naturalmente i vasa vasorum.

Ne consegue che dallo studio “clinico”, semeiotico-biofisico-quantistico dei microvasi e delle loro varie componenti, condotto sia “a riposo” sia durante prove dinamiche, il medico raccoglie numerose ed attendibili informazioni sul relativo parenchima, che hanno permesso a chi scrive la scoperta e la descrizione di un gran numero di costituzioni semeiotico-biofisiche e dei relativi Reali Rischi Congeniti, su cui si fonda la teoria della Single Patient Based Medicine (20-26).

Bibliografia.

- 1) Max Ratschow. Angiologia. Ubezzi & Dones. Milano, 1962
- 2) Curri S. B., Ferritina e fosfolipidi. Ed. Inverni della Beffa, Milano, 1984
- 3) Curri S. B., Le microangiopatie, a cura di Inverni della Beffa, Arte Grafica S.p.A. Verona, 1986
- 4) Curri S. B., Rapporti tra vasomotilità, periangio, sostanza fondamentale del connettivo e linfatici. Minerva Angiol. 17 (Suppl. 2 al N. 2), 181, 9, 1992
- 5) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004. http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm
- 6) Stagnaro S. Bed-side diagnosing acute appendicitis and gastrointestinal diseases. Gut.j.on line: <http://gut.bmjournals.com/cgi/eletters/52/5/770-a#100>
- 7) Stagnaro S., Il Ruolo della Percussione Ascoltata nella “difficile Diagnosi” di Appendicite. Biol. Med. 8, 71, 1986.
- 8) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Appendicite. Min. Med. 87, 183, 1996 [Medline]
- 9) Stagnaro Sergio e Paolo Manzelli. Semeiotica Biofisica Quantistica: Realtà non-locale in Biologia. Dicembre 2007, <http://www.fceonline.it/images/docs/lory.pdf>
- 10) Stagnaro Sergio e Paolo Manzelli. Semeiotica Biofisica Quantistica Quantistica. http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=1421&Itemid=47
- 11) Stagnaro Sergio e Paolo Manzelli, 09-1-2008, Semeiotica Biofisica Quantistica Quantistica: la manovra di attivazione surrenalica jatrogenetica http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=161&Itemid=63
- 12) Stagnaro Sergio. [Pollio’s Sign in bedside Recognizing renal Cancer, since its initial Stage of Inherited, Oncological Real Risk.](http://www.sciphu.com/) Sunday, March 22, 2009. <http://www.sciphu.com/>
- 13) Stagnaro Sergio. La Diagnosi Clinica nella Semeiotica Biofisica Quantistica Quantistica. www.fce.it 02-05, 2008, http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=1285&Itemid=47
- 14) Stagnaro Sergio. Semiotica Biofisica Quantistica: Diagnosi di Cuore sano in un Secondo in paziente distante 200 KM! www.fce.it, 07-05-2008 http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=1316&Itemid=47
- 15) Stagnaro Sergio. Role of NON-LOCAL Realm in Primary Prevention with Quantum Biophysical Semeiotics. www.nature.com, 01 Feb, 2008-05-17 <http://www.nature.com/news/2008/080130/full/451511a.html>
- 16) Stagnaro Sergio e Paolo Manzelli. L’Esperimento di Lory. Scienza e Conoscenza, N° 23, 13 Marzo 2008. <http://www.scienzaeconoscenza.it/articolo.php?id=17775>

- 17) Stagnaro Sergio e Manzelli Paolo. Semeiotica Biofisica Quantistica Quantistica: Livello di Energia libera tessutale e Realtà non locale nei Sistemi biologici. www.fce.it , 29 maggio 2008, http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=1421&Itemid=47
- 18) Stagnaro Sergio e Paolo Manzelli. Semeiotica Biofisica Quantistica Endocrinologica: Meccanica Quantistica e Meccanismi d'Azione Ormonali. Dicembre 2007, www.fce.it, http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=816&Itemid=45
- 19) Stagnaro Sergio. Diagnostica Psicocinetica, Evoluzione della Semeiotica Biofisica Quantistica Quantistica. 30 maggio 2009, URLs: <http://www.altrogiornale.org/news.php?extend.4823> ; <http://www.semeioticaBiofisicaQuantistica.it/semeioticaBiofisicaQuantistica/Biografia.htm> ; <http://xoomer.virgilio.it/piazzetta/professione/professione.htm>; http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=11161&Itemid=47 ; <http://fai.informazione.it/search.aspx?whclau=quantistica+>;
- 20) 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/>
- 21) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory, Roma, 2005. http://www.travelfactory.it/libro_singlepatientbased.htm
- 22) Stagnaro Sergio. Single Patient Based Medicine: its paramount role in Future Medicine. Public Library of Science. <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=read-response>
- 23) Stagnaro Sergio. Single Patient Based Medicine: its paramount role in Future Medicine. Public Library of Science. <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=read-response>
- 24) Stagnaro Sergio. Biophysical Semeiotic Constitutions, Genomics, and Cardio-Vascular Diseases. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2004. <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/4/20/comments#95454>
- 25) Stagnaro Sergio. Teoria Patogenetica Unificata, 2006, Ed. Travel Factory, Roma.
- 26) Stagnaro Sergio. 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
- 27) Stagnaro Sergio. Biological System Functional Modification parallels Gene Mutation. www.Nature.com, March 13, 2008, http://blogs.nature.com/nm/spoonful/2008/03/gout_gene.html
- 28) 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
- 29) Stagnaro S., Percussione Ascoltata degli Attacchi Ischemici Transitori. Ruolo dei Potenziali Cerebrali Evocati. *Min. Med.* 76, 1211 [Medline]
- 30) Stagnaro S., Auscultatory percussion of the cerebral tumour: Diagnostic importance of the evoked potentials, *Biol. Med.*, 7, 171-175, 1985

* Sergio Stagnaro MD

Via Erasmo Piaggio 23/8, CP. 42

16039 Riva Trigoso (Genoa) Italy

Founder of Quantum Biophysical Semeiotics

Who's Who in the World (and America)

since 1996 to 2009

Ph 0039-0185-42315

Cell. 3338631439

www.semeioticbiofisica.it

dottsergio@semeioticbiofisica.it

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.semeioticabiofisica.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-biofisico-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 Nterminale-

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’inflammazione 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 dislipidemica.

L’amico Pliquett 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 tessutale 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 ®-cellule pancreatiche e nell’incremento dello *stress* ossidativo (23).

E’ necessario sottolineare che questa possibile condizione di esaurimento funzionale delle ®-cellule pancreatiche si osserva esclusivamente nel soggetto con sindrome pre-metabolica preceduta, fin dalla nascita, dalla costituzione diabetica “e” dislipidemica, 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 biologicomolecolari,

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 ϵ 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., Bluher 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 tissutale. *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 tissutale. *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 JMed* 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:** Btype 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 semeioticobiofisica 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 and microvascular 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-serotoninergici 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, MorrisT, 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/cmsweb/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>

<http://www.fceonline.it/images/docs/medicina2010.pdf>

MEDICINA DI MARTE E DI VENERE.

Verso la New Renaissance della Conoscenza

Sergio Stagnaro

"E' difficile rimuovere metodi perfettamente organizzati, dalla lunga tradizione, sostenuti da nomi anche illustri, basati su un corredo dottrinario elegante ma errato; forte sotto l'aspetto politico, economico, organizzativo, finanziario, pseudo-sociale.

Osiamo affrontare l'immane problema, più che nella convinzione di riuscire e risolvere, per non sentirci in colpa verso noi".

(Luigi Di Bella: "Cancro: siamo sulla strada giusta?".

Edizioni Travel Factory Srl – Roma, 2001).

INTRODUZIONE.

Soltanto una piccola percentuale di diabetici è controllata in modo soddisfacente, se valutata e monitorata nel modo oggi il migliore in assoluto: la valutazione semeiotico-biofisico-quantistica dei PPARs epatici, che i medici purtroppo non conoscono ancora (1-4).

Nonostante tutte le misure di *screening* attuate nella prevenzione secondaria (al momento non esiste purtroppo la prevenzione primaria, perché la Medicina tradizionale, accademica, ignora le Costituzioni Semeiotico-Biofisico-Quantistiche (4-9), diabete, CVD e Cancro sono epidemie in continuo aumento.

A questo proposito bisogna ricordare che l'ipertensione arteriosa, il glaucoma, l'osteoporosi, ecc., (1-10) sono diagnosticate tardivamente, quando ormai sono presenti le sintomatologie cliniche e di laboratorio delle relative patologie e le loro dannose complicazioni, spesso mortali, che insorgono

in realtà dopo decenni dal Reale Rischio Congenito, dipendente dalla relativa costituzione, espressione potenziale della malattia (6-12).

Questi pochi ma esemplari FATTI sottolineano, se ve ne fosse il bisogno, la necessità urgente di procedere anche in Medicina verso la NEW RENAISSANCE, auspicata da un gruppo di illuminati scienziati sia nell'Arte che nella Scienza, riuniti in un Gruppo fiorentino, Lego-Ego-Creanet, diretto da Paolo Manzelli, il quale, in data 16 gennaio 2008, mi scriveva: "Caro Sergio, chi come noi non crede che DIO GIOCHI A DADI CON LA NATURA, capisce a fondo che, la suddivisione arbitraria tra Soggetto ed Oggetto della scienza meccanica e' un limite riduttivo che genera la suddivisione tra macro- e microcosmo nella fisica e che genera di conseguenza tante altre autolimitazioni

del pensiero scientifico in relazione alla comprensione della vita".

Più recentemente, il 19 settembre 2010, ricevo da Diego Lucio Rapoport una gradita mail, in cui si legge, a proposito dell'attività del Gruppo Fiorentino: "This work may provide for a basis for a New Renaissance, blending philosophy, physics, geometry and mathematics, logic, cybernetics, systemics, semiotics, physiology, perception, cognition, cosmology, anthropology, mythology, linguistics, history, to identify the main disciplines that come to my mind, not disregarding economics and sociology.

La lotta al diabete secondo la sterile Weltanschauung della Medicina tradizionale.

Il 21 dicembre 2006, l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite ha dichiarato che il diabete mellito è una minaccia per tutto il mondo, indicando il 14 novembre Giornata Mondiale del Diabete.

Infatti, questa epidemia, in continuo e inarrestabile aumento, è una seria minaccia per la salute, al pari delle patologie infettive come l'Aids, la tubercolosi e la malaria.

L'incidenza e la prevalenza del diabete tipo 2 (circa il 95% dei casi di diabete) sono in aumento nei paesi sviluppati e in via di sviluppo. Per esempio, in Italia i diabetici diagnosticati oggi sono 2 milioni e mezzo, senza parlare di quelli non ancora riconosciuti malati, mentre è previsto che il numero di diabetici nel mondo salirà da 171 milioni nel 2000 a 366 milioni nel 2030, come si legge su Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism (2007) 3, 667.

Degno di attenzione, il numero di adulti con ipertensione, che colpisce il 70% dei diabetici con una incidenza doppia di quella dei soggetti non-diabetici, è previsto aumentare del 60% per un totale di 1.500 milioni nel 2025. La patologia diabetica è notoriamente caratterizzata dal fatto che l'organismo colpito è incapace di utilizzare lo zucchero presente nel sangue e si manifesta esclusivamente in pazienti con il relativo Reale Rischio Congenito Semeiotico-Biofisico-Quantistico, potendo danneggiare cuore, reni, occhi, nervi, arterie periferiche se è co-presente il reale rischio congenito di queste malattie (11-15).

Una lunga e sicura esperienza clinica mi permette di affermare che, in assenza di questa caratteristica alterazione congenita parenchimale e microvascolare, tutti i fattori di rischio ambientali sono spettatori innocenti, analogamente a quanto accade in caso di CAD (32).

Si spiega così finalmente perchè solo il 50% circa dei pazienti con Sindrome Metabolica (11) è colpita da diabete tipo 2 e la esistenza di numerosi diabetici senza lesioni negli organi bersaglio!

All'inizio del terzo millennio, i bambini e gli adolescenti sono colpiti dal diabete più che nel passato. Il 22 per cento dei ragazzi è in sovrappeso e il 7 per cento è obeso. Queste cifre, fornite dalle Competenti Autorità mondiali, sottolineano senza dubbio alcuno un fatto inconfutabile: tutte le dispendiose prevenzioni del diabete mellito, finora proposte ed attuate, sono esitate in un completo fallimento! C'è qualcosa che non funziona e che richiede un nuovo modo per affrontare essenziali problemi riguardanti la salute pubblica.

Di conseguenza, non è più possibile rinviare una onesta presa di posizione da parte dei responsabili Ministeriali della Salute, Ricerca ed Università, che finalmente devono considerare le scoperte scientifiche in diabetologia, accettate da Editori di famose "peer-reviews", inevitabili per aprire una nuova ed efficace strategia, aspetto di una più vasta NEW RENAISSANCE, contro il diabete e le altre più frequenti e gravi malattie, come la CVD e il cancro, condotta "clanicamente" su vasta scala (1-22).

Sebbene il diabete continui ad essere una delle più gravi epidemie mondiali, nessuna competente Autorità Sanitaria è intenzionata a modificare la costosa, obsoleta, fallimentare gestione presente, rivolgendo la dovuta attenzione a proposte originali, dimostrate efficaci in una ormai lunga esperienza clinica, e raccolte in una vasta Letteratura (1-5, 24).

A mio parere, all'inizio del terzo millennio non esiste nessun intervento né medico né chirurgico che porti a guarigione il diabete. Inoltre, soltanto una piccola percentuale di diabetici è controllata in modo soddisfacente, se valutata e monitorata nel modo oggi il migliore in assoluto: la valutazione semeiotico-biofisica dei PPARs epatici (1-7). Purtroppo, la prevenzione primaria del diabete è stata fino ad oggi realizzata in modo costoso, irrazionale, riduttivo, inefficace, a causa dei principi completamente errati su cui è fondata, nella assoluta preferenza della tecnologia e nell'oblio di una Medicina Centrata sull'Uomo, secondo lo spirito della "Single Patient Based Medicine" (5, 7, 9).

LO "SCREENING" DEL DIABETE MELLITO NON È SINONIMO DI PREVENZIONE PRIMARIA.

Nella celebre rivista Diabetologia, considerata generalmente la "Bibbia" in questa disciplina, nel Volume 50, Numero 11, Novembre 2007, non si trova un solo articolo veramente "clinico", i cui dati, cioè, possano essere sottoposti a confutazione al letto del malato da parte del medico che conosce solo la semeiotica fisica accademica.

In altre parole, la maggior parte degli articoli pubblicati in questa rivista riferiscono i dati di ricerche condotte utilizzando referti di laboratorio e dati di semeiotiche strumentali sofisticate, tra cui indagini genetiche eseguibili in pochissimi centri universitari e di ricerca, non utilizzabili pertanto su vasta scala nella popolazione.

Nonostante il progresso, solo apparentemente sorprendente, della tecnologia applicata alla diabetologia, il risultato paradossale è che nessun medico e nessun diabetologo è oggi in grado di riconoscere clinicamente nel corso della visita medica, ad iniziare dalla nascita, l'individuo realmente predisposto al diabete mellito, quantificandone il reale rischio congenito, e chi non soffrirà sicuramente mai di diabete, anche se vivrà immerso nei numerosi fattori di rischio ambientali.

Detto altrimenti, il medico che conosce la sola semeiotica fisica ortodossa, accademica, tradizionale, fondata sul meccanicismo deterministico al servizio non della Scienza ma del potere, pur disponendo di attrezzatissimi laboratori e di semeiotiche sofisticate e costose, non sa diagnosticare "bedside" la costituzione diabetica, dislipidica e il Reale Rischio Diabetico congenito, "*conditio sine qua non*" del diabete.

Le conseguenze di quanto sopra, un esempio eclatante della Medicina ancella dell'Economia (23), sono troppo evidenti per essere soltanto menzionate!

Sulla base di una esperienza clinica di oltre mezzo secolo, senza temere quindi confutazioni, affermo che l'efficace lotta al diabete mellito, condotta su vastissima scala con metodi clinici, deve necessariamente essere realizzata in TUTTI gli individui positivi per le costituzioni diabetica "e" dislipidica, riconoscibili rapidamente con un semplice fonendoscopio, e contemporaneamente a "Reale Rischio Congenito Diabetico" (1-22) (V. anche la Lettera Aperta da me inviata all'ex-Ministro Prof. G. Sirchia nel maggio del 2004!: <http://www.clicmedicina.it/pagine-n-30/realerischio.htm>).

Ai fini della previsione degli obiettivi raggiungibili in una impresa di largo respiro come la prevenzione primaria del diabete mellito, accanto alle buone intenzioni bisogna considerare attentamente la logica che la sottende, associando la Medicina Basata sulla Evidenza alla più concreta, realistica e pratica Medicina Basata sul Singolo Paziente, ormai accettata nel mondo (5-14).

Nelle dispendiose campagne contro il diabete condotte finora, a causa dell'irrazionale selezione dei soggetti da arruolare, il termine di prevenzione primaria è stato costantemente, erroneamente e tacitamente sostituito da quello di *screening* (precoce riconoscimento di una malattia ormai in atto ma non diagnosticata per anni o decenni, indipendentemente dalla presenza e gravità delle sue

"complicazioni"!), senza parlare, poi, della qualità dei risultati della terapia attuale del diabete mellito.

MEDICINA DI VENERE E DI MARTE.

Nonostante innumerevoli delusioni e manifestazioni brutali di miseria morale, mi sprona e mi conforta a proseguire le ricerche semeiotico-biofisico-quantistiche, finalizzate alla NEW RENAISSANCE della Medicina, il pensiero di F. Nietzsche: "Il grande risultato dell'umanità attuale è che non abbiamo più bisogno di aver continuamente timore dinanzi alle belve feroci, ai barbari, agli dèi e ai nostri sogni (Aurora. Frammento 5).

Per spiegare l'epidemia diabetica in un mondo altamente tecnologizzato, che conosce solo la realtà locale nei sistemi biologici (24-29), dobbiamo riflettere sulla attuale concezione della Medicina e su un'altra possibile, che vado invano suggerendo da mezzo secolo.

Si tratta di due differenti, opposte, "Weltanschauungen": Medicina di Marte e di Venere, della "invasione" e del "tatto", del predominio e dell'Amore, del parlare e dell'ascolto: prima ascoltare il malato e dopo auscultarlo, sulla base di due diverse concezioni della conoscenza (30).

Secondo la Medicina di Venere, occorre raccogliere l'anamnesi con l'antica precisione e quindi visitare il malato accuratamente, come insegna la semeiotica biofisica, che comprende quella tradizionale, dal cui grembo ha preso origine.

Infine, si procede alla richiesta delle indagini di laboratorio e della semeiotica sofisticata, per immagini e invasiva, in modo pertanto personalizzato e razionale.

A mio parere, tra i numerosi motivi dell'attuale, fallimentare e dispendiosa prevenzione del diabete, i seguenti fatti svolgono un ruolo primario:

a) Le cosiddette "complicazioni" diabetiche, renali, retiniche, coronariche, ecc., insorgono in realtà decenni e decenni prima della comparsa della sintomatologia diabetica, sia ematologica (alterata glicemia a digiuno e/o post-prandiale, emoglobina glicosata aumentata, OGTT, ecc.), sia clinica, secondo la teoria dell'Angiobiopatia (31). Ne consegue che la diagnosi di diabete, anche quando apparentemente precoce, è "sempre" inevitabilmente tardiva senza il contributo essenziale della Semeiotica Biofisica (ibidem).

b) Le valutazioni raffinate e sufficientemente precise delle alterazioni del metabolismo glicidico nelle fasi iniziali (clamping normoglicemico-iperinsulinemico, per es.) NON possono essere applicate in una vasta scala per comprensibili motivi economici ed organizzativi, al contrario della valutazione semeiotico-biofisica dell'attività dei PPARs (alfa) del fegato, il metodo più preciso – a mia conoscenza – per il monitoraggio del metabolismo gluco-lipidico (1-5).

c) La Sindrome Metabolica è preceduta sempre per la durata di anni o decenni dalla Sindrome Pre-Metabolica, classica e variante, descritta da chi scrive (11, 17), diagnosticabili bed-side fin dalla nascita, prima cioè della comparsa della Sindrome Pre-Metabolica e delle cosiddette "complicazioni" diabetiche (5-10).

d) Il termine "screening", se usato arbitrariamente come sinonimo di *prevenzione* anche dalle competenti Autorità Sanitarie, non è affatto corretto, perchè è necessario specificare se si tratta di prevenzione primaria (attuata prima dell'insorgenza di una malattia in individui apparentemente sani, ma a reale rischio congenito, dipendente dalla relativa patologia), secondaria (con riferimento alla comparsa delle complicazioni della patologia), terziaria (rivolta a contrastare il progredire delle complicazioni).

La natura della previsione è scientifica perché non sfugge alla falsificazione ed io prevedo che nella futura Diabetologia centrata sull'uomo, secondo lo spirito della "Single Patient Based Medicine" (5, 7-10), e nell'ambito di una NEW RENAISSANCE nelle scienze, reciterà il ruolo centrale la diagnosi "clinica" e quantitativa di costituzione semeiotico-biofisico-quantistica diabetica "e" dislipidemica, del congenito reale rischio diabetico, seguita dal riconoscimento della Sindrome Pre-Metabolica e quindi di quella Metabolica in evoluzione diabetica ed infine del diabete mellito in stadio veramente iniziale (21, 31).

* **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

References

- 1) **Stagnaro Sergio** Biophysical-Semeiotic Bed-Side Evaluating PPARs Activity in Metabolic Syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. (19 September 2005)
<http://www.cardiab.com/content/4/1/14/comments#211488>
- 2) **Stagnaro Sergio**. Pivotal PPARs Activity Bed-side Evaluation in Pre-Metabolic Syndrome and Metabolic Syndrome Primary Prevention. *Cardiovascular Diabetology*. 2005, **4**:13 doi:10.1186/1475-2840-4-13
- 3) **Stagnaro Sergio**. Bedside biophysical-semeiotic PPARs evaluation in glucose-lipid metabolism monitoring. *Annals of Family Medicine* 2007; 5: 14-20.
<http://www.annfammed.org/cgi/eletters/5/1/14>
- 4) **Stagnaro Sergio**. Pivotal Role of Liver PPARs Activity Bed-side Evaluation in Monitoring glucidic and lipidic Metabolism. *Lipids in Health and Disease*. 02 June 2007,
<http://www.lipidworld.com/content/6/1/12/comments#284542>
- 5) Stagnaro Sergio, Stagnaro-Neri Marina. Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno oncologico". Travel Factory SRL., Roma, 2004. <http://www.travelfactory.it>
- 6) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M., La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico e del "Reale Rischio" Oncologico. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004.
- 7) 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>
- 8) **Stagnaro Sergio**. Single Patient Based Medicine: its paramount role in Future Medicine. Public Library of Science. <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=read-response>
- 9) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.**, Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory, Roma, 2005.
<http://www.travelfactory.it/>
- 10) **Stagnaro Sergio** Biophysical Semeiotic Constitutions, Genomics, and Cardio-Vascular Diseases. *BMC Cardiovascular Disorders* <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/4/20/comments#95454>
- 11) **Stagnaro Sergio**. Pre-Metabolic Syndrome and Metabolic Syndrome: Biophysical-Semeiotic Viewpoint. www.athero.org, 29 April, 2009.
<http://www.athero.org/commentaries/comm904.asp>
- 12) **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. www.athero.org, 29 April, 2009
<http://www.athero.org/commentaries/comm907.asp>
- 13) **Stagnaro Sergio**. Il "Reale Rischio" Semeiotico-Biofisico. <http://www.piazzettamedici.it/>.
URL:<http://www.piazzettamedici.it/professione/professione.htm>
- 14) **Stagnaro Sergio**. Reale Rischio Semeiotico Biofisico. I Dispositivi Endoarteriolari di Blocco neoformati, patologici, tipo I, sottotipo a) oncologico, e b) aspecifico. Ediz. Travel Factory, www.travelfactory.it, Roma, 2009.
- 15) **Stagnaro Sergio**. New bedside way in Reducing mortality in diabetic men and women. *Ann. Int. Med.* <http://www.annals.org/cgi/eletters/000605-200708070-00167v1>
- 16) **Stagnaro S., West PJ., Hu FB., Manson JE., Willett WC.** Diet and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):297-298. [Medline]
- 17) **Stagnaro Sergio**. Epidemiological evidence for the non-random clustering of the components of the metabolic syndrome: multicentre study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2007 Feb 7; [Epub ahead of print] [Medline]
- 18) **Stagnaro Sergio**. Lettera di un medico in pensione ad un neolaureato, aggiornata e commentata. www.mednat.org, 22 marzo 2009.

http://www.mednat.org/curriculum_stagnaro.htm

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.**, Il Segno di Bilancini-Lucchi nella diagnosi clinica del diabete mellito. The Pract. Ed. It. 176, 30 1993.

21) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.**, La sindrome percusso-ascoltatoria da carenza di Carnitina. Clin. Ter. 145, 135 [Medline] 1994.

22) **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.

23) **Stagnaro Sergio.** Middle Ages of today's Medicine, Overlooking Quantum-Biophysical-Semeiotic Constitutions and Related Inherited Real Risk. <http://sciphu.com> November 4, 2008. <http://sciphu.com/2008/11/meadle-ages-of-todays-medicine.html>

24) **Stagnaro Sergio.** Il test Semeiotico-Biofisico della Osteocalcina nella prevenzione primaria del diabete mellito. www.fce.it Febbraio 2008.

http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=909&Itemid=47

25) Stagnaro S. e Manzelli P. Semeiotica Biofisica: Realtà non-locale in Biologia. Dicembre 2007 <http://www.ilpungolo.com/leggitutto.asp?IDS=13&NWS=NWS5217>

26) Stagnaro S. e Manzelli P. Semeiotica Biofisica Endocrinologica: Meccanica Quantistica e Meccanismi d'Azione Ormonali. Dicembre 2007,

http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=816&Itemid=45

27) Stagnaro S. e Manzelli P. Semeiotica Biofisica Quantistica: Bifasicità della Secrezione Ormonale. www.ilpungolo.com, Dicembre 2007

28) Stagnaro S. e Manzelli P. Natura Quantistica di una Originale Manovra Semeiotico-Biofisica di Epatopatia . Dicembre 2007,

http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=862&Itemid=45

29) **Stagnaro Sergio e Paolo Manzelli.** L'Esperimento di Lory. Scienza e Conoscenza, N° 23, 13 Marzo 2008. <http://www.scienzaeconoscenza.it/articolo.php?id=17775>

30) **Sergio Stagnaro.** La Medicina Occidentale: un Gigante dai Piedi d'Argilla. 4 Gennaio. 2010, <http://www.fcenews.it>, <http://www.fceonline.it/images/docs/gigante.pdf>

31) 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]

32) **Sergio Stagnaro.** Without CAD Inherited Real Risk, All Environmental Risk Factors of CAD are innocent Bystanders. *Canadian Medical Association Journal*. CMAJ, 14 Dec 2009, <http://www.cmaj.ca/cgi/eletters/181/12/E267#253801>

IL TEST DELLA OSTEOCALCINA NELLA PREVENZIONE PRIMARIA SEMEIOTICA-BIOFISICA-QUANTISTICA DEL DIABETE MELLITO.

Sergio Stagnaro



I ragionamenti tortuosi allontanano da Dio;

l'onnipotenza, messa alla prova, caccia gli stolti.

(La Sapienza 1, 1)

Il diabete mellito è una epidemia in aumento.

All'inizio del terzo millennio, non esiste la prevenzione primaria del diabete, perché, in realtà, viene impiegato lo *'screening'* costoso, riduttivo, di proporzioni limitate, rivelatosi desolantemente inefficace a causa dell'assoluta incapacità di riconoscere dalla nascita "clinicamente" tutti i soggetti positivi per la Costituzione dislipidica "e" diabetica con relativo Reale Rischio diabetico, 'conditio sine qua non' di una patologia considerata giustamente dagli autori di tutto il mondo una tra le più gravi epidemie del nostro tempo, "Era dei Lumi Spenti".

I pazienti affetti dal diabete di tipo I, malattia autoimmune dovuta alla parziale distruzione delle beta-cellule pancreatiche ad opera di cellule linfociti T attivate, sono in Italia il 5,7 per cento della popolazione, circa 150 mila individui, un numero destinato a crescere se il problema continuerà ad essere affrontato secondo la politica finora seguita dai responsabili della salute pubblica.

A questo proposito bisogna sottolineare il ruolo centrale della diagnosi semeiotico-biofisica del Reale Rischio Congenito Autoimmune in individui positivi per questa costituzione (1-5). La situazione potenzialmente dannosa è caratterizzata dal "rimodellamento microvascolare" con i tipici Dispositivi Endoarteriolarici di Blocco neofornati-patologici, tipo I, sottotipo b) nel sistema immunocompetente, rapidamente riconoscibili con un fonendoscopio (6-12).

Il diabete mellito di tipo II, senza dubbio il tipo più comune, è caratterizzato da un duplice difetto metabolico, responsabile dell'aumento della glicemia nel sangue provocato, da una parte, dall'insulino-resistenza e, dall'altra, dal 'deficit' di secrezione insulinica. Si tratta di due condizioni patologiche diagnosticate oggi "clinicamente e quantitativamente", anche se i medici non sono informati (V.avanti).

In cifre, circa 2 milioni 460.000. Sono più gli uomini (53.1 per cento della popolazione italiana) con 1 milione e 403 mila unità i soggetti colpiti dal diabete, contro le donne (46.9 per cento) 1 milione e 239 mila. Questa disparità si spiegherebbe secondo gli esperti per una questione legata alla composizione ormonale, che favorirebbe solo nel sesso maschile la formazione di adipe addominale, direttamente collegato all'insorgenza del diabete, mentre l'obesità femminile è generalmente del tipo "a pera". I dati riferiti, forniti dall'Istat nel 2005, per quanto riguarda le fasce d'età, confermano quanto sostengono gli addetti ai lavori, e cioè che il diabete è collegato all'incremento dell'età ed aumenta in modo lineare fino alla settima decade di vita, età in cui fisiologicamente la malattia imbrocca una curva decrescente.

A mio parere, in modo apparentemente sospetto, sono ignorati l'esistenza della Costituzione Semeiotico-Biofisico-Quantistica Diabetica, del Congenito Reale Rischio Diabetico, della Sindrome Pre-Metabolica e di quella Metabolica in evoluzione diabetica (1-5) (V. www.semeioticabiofisica.it: Pratiche Applicazioni, Diabete e in Bibliografia).

In realtà, sulla base della personale lunga e sicura esperienza clinica, la lotta al diabete mellito dispone di una nuova via, illustrata in molti siti italiani e stranieri, compreso il principale sito indiano di Medicina, dove sono in rete due mie 'Lectures' (17-19).

Ruolo centrale del TEST DELL'OSTEOCALCINA ENDOGENA nella lotta al diabete mellito tipo 2.

In precedenti lavori sono stati illustrati numerosi metodi originali che rappresentano la futura prevenzione primaria clinica semeiotico-biofisico-quantistica del diabete e delle altre epidemie del nostro tempo, come CVD e cancro, insorte tutte sulla base di una comune patologia mitocondriale, trasmessa dalla madre, denominata Istangiopatia Congenita Acidosica Enzimo-Metabolica (1-17).

A questi numerosi metodi clinici affidabili nel riconoscere quantitativamente, rapidamente (in un minuto), e su vasta scala, la costituzione diabetica, il reale rischio diabetico congenito e naturalmente il diabete mellito nelle sue varie fasi evolutive, ho utilizzato con successo anche un'altra originale indagine, basata sulla valutazione della stimolazione della secrezione insulinica indotta dalla osteocalcina endogena (6, 16-18).

Si tratta di un test attendibile, utilizzato negli ultimi due decenni anche nella diagnosi clinica della costituzione osteoporotica e della osteoporosi ancorchè in fase iniziale e/o asintomatica (19, 20). Ai fini soprattutto preventivi, il diabete deve essere diagnosticato a partire dagli stadi veramente iniziali, potenziali, sopra ricordati, riconosciuti oggi con un fonendoscopio, prima dell'insorgenza delle note "complicazioni", gravemente morbigeno e/o mortali, che iniziano notoriamente decenni prima della comparsa della fenomenologia clinico-laboratoristica della patologia (1, 5-9, 16-20).

Riconoscere e quantificare 'bedside' dalla nascita tutti i soggetti con costituzione diabetica''e'' dislipidemica, con reale rischio diabetico congenito, rappresenta la necessaria condizione iniziale per la riduzione sia delle "complicazioni" diabetiche, sia dei casi di malattia.

Le recenti ricerche semeiotico-biofisico-quantistiche sono state rivolte alla utilizzazione diagnostica dell'azione dell'osteocalcina endogena (proteina ad attività ormonale prodotta specialmente nell'osso da parte dell'osteoblasta) e di alcune adipochine endogene (proteine ad attività ormonale secrete dal tessuto grasso) sia sull'ossificazione sia sulla secrezione e sensibilità insulinica. In realtà, mediante meccanismi di contro-regolazione, gli osteoblasti a loro volta influenzano positivamente l'attività biologica degli adipociti con produzione di adipochine, come la leptina e l'adiponectina, e delle cellule beta-insulari, produttrici di insulina, mediante la secrezione di osteocalcina, stimolante fisiologico della secrezione di insulina (pancreas endogeno) e di adipochine (tessuto adiposo). Per la prima volta clinicamente, con l'aiuto della Semeiotica Biofisica il medico è in condizioni di dimostrare che nel sano l'osteocalcina aumenta la sensibilità insulinica nei tessuti (21).

Al contrario di quanto ammesso da tutti gli autori, nel diabetico, specialmente senza la Costituzione Osteoporotica (1-4) la secrezione di osteocalcina non è ridotta, ma è nulla la sua azione insulinosecernente, verosimilmente per cause recettoriali e/o post-recettoriali presenti nella cellula beta-insulare in questa condizione patologica.

Nel sano, la pressione digitale INTENSA, prolungata e non, applicata sopra i processi spinosi delle ultime vertebre lombari, o praticamente più semplice sopra l'estremo inferiore del radio e ulna, provoca attivazione microcircolatoria, tipo I, associato, sia nell'osso (per esempio, il radio) sia nel pancreas, che aumenta di volume per 10 sec., quindi, dopo una interruzione di 3 sec., mostra un secondo aumento della durata di 20 sec., ed infine, dopo ulteriore interruzione di soli 3 sec., un terzo aumento di volume del pancreas persiste per 30 sec.

Ovviamente nella sede radiale è presente la fase di assorbimento e sintesi, rivelata da un interstizio osseo minimo, valutato mediante il riflesso ureterale "in toto", mentre nelle isole pancreatiche di Langherans, l'ampio interstizio è espressione di intensa secrezione.

Al contrario, in assenza di osteoporosi, ma in caso di costituzione diabetica, rischio diabetico, sindrome Pre-Metabolica e Metabolica in evoluzione diabetica e naturalmente nel diabete

conclamato, soltanto la risposta pancreatica all'osteocalcina risulta alterata: notevolmente ridotto l'aumento del volume pancreatico e della sua durata (inferiore a 10 sec., poi 20 sec., ed infine ai fisiologici 30 sec.) (modestamente nella sola costituzione diabetica), e più ridotte nelle fasi patologiche successive, contribuendo alla selezione razionale degli individui da arruolare nella prevenzione primaria del diabete mellito.

References.

- 1) **Stagnaro-Neri M., Stagnaro S.** Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno Oncologico. Travel Factory, Roma, 2004. http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm
- 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 S., Stagnaro-Neri M.**, Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory, Roma, 2005. <http://www.travelfactory.it/>
- 4) **Stagnaro Sergio.** Single Patient Based Medicine: its paramount role in Future Medicine. Public Library of Science. <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=read-response>
- 5) **Stagnaro S.**, Sindrome percusso-ascoltatoria autoimmune. Gazz. Med. It. 142, 555, 1983.
- 6) **Stagnaro Sergio.** 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.
- 7) **Stagnaro Sergio.** Rimodellamento Microvascolare, Costituzioni Semeiotico-Biofisiche e Reale Rischio Semeiotico-Biofisico. Ruolo dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco neoformati-patologici, clicmedicina.it, 10/4/2007, <http://www.clicmedicina.it/pagine%20n%2028/rimodellamento.htm>
- 8) **Stagnaro Sergio.** Rimodellamento Microvascolare, Costituzioni Semeiotico-Biofisiche e Reale Rischio Semeiotico-Biofisico. Ruolo dei Dispositivi Endoarteriolar di Blocco neoformati-patologici, clicmedicina.it, 10/4/2007, <http://www.clicmedicina.it/pagine%20n%2028/rimodellamento.htm>
- 9) **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. www.athero.org, 29 April, 2009 <http://www.athero.org/commentaries/comm907.asp>
- 10) **Stagnaro Sergio.** Il Reale Rischio Congenito di Cardiopatia Ischemica Arteriosclerotica. Ruolo terapeutico della LLLT e della Melatonina. Novembre, 2009, <http://www.piazzettamedici.it/>. <http://www.piazzettamedici.it/professione/CAD/cad.htm> 2009
- 11) **Sergio Stagnaro.** Le Costituzioni Semeiotico-Biofisico-Quantistiche e i relativi Reali Rischi Congeniti sono dipendenti da Telomeri, Telomerasi e Mutazioni genetiche. www.fce.it, febbraio 2010, <http://www.fceonline.it/images/docs/telomeri.pdf>
- 12) **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>
- 13) **Stagnaro Sergio.** New bedside way in Reducing mortality in diabetic men and women. *Ann. Int. Med.* 2007. <http://www.annals.org/cgi/eletters/0000605-200708070-00167v1>
- 14) **Sergio Stagnaro.** Biophysical-Semeiotic Dyslipidaemic Constitution. Cyber Lecture, www.indmedica.com, 2006, <http://cyberlectures.indmedica.com/show/50/1/Biophysical-Semeiotic-Dyslipidaemic-Constitution>

- 15) **Sergio Stagnaro.** Biophysical-Semeiotic Diabetic Constitution. Cyber Lecture., www.indmedica.com, 2006,
http://cyberlectures.indmedica.com/show/60/1/Diabetic_Constitution
- 16) **Stagnaro Sergio.** Bedside Biophysical-Semeiotic Osteocalcin Test in Diagnosing and Monitoring Diabetes. www.sciphu.com, 2008
<http://sciphu.com/2009/04/osteocalcin-quantum-biophysical.html>
- 17) **Stagnaro Sergio.** Il test Semeiotico-Biofisico della Osteocalcina nella prevenzione primaria del diabete mellito. www.fce.it Febbraio 2008.
http://www.fcenews.it/index.php?option=com_content&task=view&id=909&Itemid=47
- 18) **Stagnaro Sergio.** Semeiotica Biofisica Quantistica: test della Osteocalcina nella Prevenzione Primaria del Diabete Mellito. <http://www.piazzettamedici.it/>, Ottobre 2008
<http://www.piazzettamedici.it/professione/professione.htm>
- 19) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Diagnosi Clinica Precoce dell'Osteoporosi con la Percussione Ascoltata. Clin.Ter. 137, 21-27, 1991 [MEDLINE]
- 20) **Stagnaro S., West PJ., Hu FB., Manson JE., Willett WC.** Diet and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002 Jan 24; 346(4):297-298. MEDLINE]
- 21) 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
- 22)

* **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 2009
Ph 0039-0185-42315
Cell. 3338631439
www.semeioticabiofisica.it
dottsergio@semeioticabiofisica.it

Endothelium Bed-Side Quantum-Biophysical-Semeiotic Evaluation. Artery Compliance biological Significances. Two Pressure Digital Test.

By Sergio Stagnaro

The endothelium is the thin layer of cells that lines blood and lymph vessels. Until quite recently the endothelium was erroneously thought to be an inert lining of the blood vessels but it is now becoming clear that endothelial cells play a number of essential and complex roles within the body, as I suggested a lot of years ago, on the base of "clinical" data, I described thoroughly in previous papers (1-16) (See <http://www.semeioticabiofisica.it>).

Endothelial cells perform a large number of functions. They act as a selective barrier to the passage of molecules and cells between the blood and the surrounding bodily tissue. Endothelial cells make up the blood-brain barrier, i.e., the barrier between the [central](#) nervous system and the rest of the body. They play an essential role in summoning and capturing leucocytes to the site of an infection. They play an important role in the mechanics of blood flow. They regulate coagulation of the blood at the site of a trauma. They regulate the growth of the vascular muscular cells. They control the contraction and relaxation of blood vessels. They secrete and modify several veinous signalling molecules. In addition, the role that they play

within the immune system that is perhaps the most important in diseases, autoimmune in origin. At the site of an infection, immune system cells already on the scene secrete signalling molecules, called cytokines, which migrate to the endothelial cells in the surrounding blood vessels.

When the endothelial cells receive these signals they express molecules, called [adhesion](#) molecules, on their surfaces. These molecules are "sticky" for complementary molecules expressed on the surfaces of leukocytes and act as hooks to fish them out of the blood.

There are a variety of adhesion molecules including the selectins which are expressed by endothelial cells, integrins, which are expressed by leukocytes and other cells, Intercellular Adhesion Molecules (ICAMs), Vascular Cell Adhesion Molecules (VCAMs) and many others. Chemotaxis, leukocyte capture and their interaction with cytokines is extremely complex and a lot of research work is currently being done in this field.

Among endothelial functions, I want remember here, from biophysical view-point, the pivotal role played by endothelium in the activation process of Microcirculatory Functional Reserve (MFR), assessed quantitatively at the bed side with the aid of Biophysical Semeiotics. There are, really, numerous biophysical-semeiotic methods of different refinement, useful and reliable in assessing MFR (1-8) (See

http://www.semeioticabiofisica.it/microangiologia/common_eng.htm Physiology); two of them are described in following.

1) In healthy, the latency time of finger pulp-gastric aspecific reflex ("mean" intensity digital pressure, applied upon a finger pulp of a subject lying down on supine position) is **8 sec.** (= endocellular free energy level); the duration is < 4 sec.: essential parameter value, related to Microcirculatory Functional Reserve. One observes the same value when subject's hand is either in up-right position, or in lying-down position, due to the proper activation of MFR, which is endothelium dependent, aiming to provide materials-energy-information to related parenchyma.

On the contrary, in patients with ATS and/or diabetes, and/or arterial hypertension, a.s.o., basal latency time is either normal or lower than normal (NN = **8 sec.**), showing a duration of 4 sec. or more, particularly in the posture tests, because MFR is always more or less impaired under the above-mentioned pathological conditions (1-16). (See also

www.semeioticabiofisica.it/microangiologia.it).

2) In the personal day-to-day practice, the "*two pressure test*" proved to be really useful and reliable. First of all, doctor evaluates the latency time of finger-pulp gastric aspecific reflex, utilizing "mean intense" digital pressure, i.e., 500 dyne/cm.², (NN = 8 sec.). Soon thereafter the reflex occurs, doctor increases quickly the pressure ("intense digital pressure", i. e., 1,000 dyne/cm.²) upon the same finger pulp: the reflex disappears immediately and appears subsequently after further mean 4 sec. (NN. = 4 sec.) .

In a few words, intense stimulation of finger-pulp activates local MFR and consequently latency time of reflex results significantly longer than the basal one (raising from 8 sec. to 12 sec.), indicating a physiological microcirculatory functional reserve.

It is noteworthy to underscore that doctor can assess MFR in every biological systems (See the other articles in this page). Interestingly, such as physiological condition shows clearly that a tissue is not involved and will surely not be involved by any disorders, playing a paramount role in primary prevention. For instance, when applied favourably on neuronal centre of SST-RH, the *two pressure test* allows doctor to exclude, in a few seconds, the presence of Oncological Terrain (13-16). In 1989 was discovered the enzyme family nitric oxide synthases (NOS) and we now know there are three distinct isoforms of NOS: neural NOS-1 (nNOS); inducible NOS-2 (iNOS); and endothelial NOS-3 (eNOS). These three isoforms were discovered in the above order from 1991–1994 (17, 18). Each NOS enzyme has its own unique amino acid structure sharing some 50 percent homology indicating a common ancestral background. Additionally, each NOS isoform is transcribed from a separate gene.

Nitric oxide has been shown to be an extremely important signaling molecule in the cardiovascular system and in 1998 Furchgott RF, Ignarro LJ, and Murad F. were awarded the Nobel Prize in Medicine and

Physiology "for their discoveries concerning nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system" (17).

This relatively brief and recent history of NOS and NO is in contrast to the ancient history of atherosclerosis which dates to the time of the Egyptians. The theories of atherosclerosis are legion and the atherosclerologists of today have a proud history upon which to build for the future (19).

The endothelial cell, such a central player, responsible for remodeling of the arterial vessel wall in atherosclerosis and responsible for the synthesis of eNOS and subsequent eNO production plays a primary role in the accelerated atherosclerosis (atheroscleropathy), according to USA friend Hayden MR. associated with type 2 diabetes mellitus (17, 19, 20).

As a consequence, quantum-biophysical-semantic evaluation of endothelial dysfunction indicates the eNOS enzyme abnormality and its potential to uncouple, resulting in the endothelial cell becoming a net producer of damaging superoxide instead of the protective eNO (17-20). The lack of eNO from the endothelial cell is related to the development of atheroscleropathy and is related to the underproduction and/or the excessive consumption of eNO by redox stress. The uncoupling of this complex enzyme will aid in the understanding of the development of atheroscleropathy and the role of oxidative and reductive stress (redox stress) in patients with T2DM, according to the above-mentioned Author.

References.

- 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 Glutathione 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 istologiche 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 Sergio, Stagnaro-Neri Marina.** Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno oncologico". Travel Factory SRL., Roma, 2004.
- http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm
- 14) **Stagnaro S., Stagnaro-Neri M.**, La Melatonina nella Terapia del Terreno Oncologico e del "Reale Rischio" Oncologico. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004.
- 15) **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
- 16) **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
- 17) Hayden MR., Tyagi SC. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovascular Diabetology* 2003, **2**:2. <http://www.cardiab.com/content/2/1/2>
- 18) Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG: Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001, 357(Pt 3):593-615.
- 19) Hayden MR: Atherosclerosis and plaque Angiogenesis: a malignant transformation. May 2001, http://www.vp.orghttp://www.vp.org/ResourceCenter/Pete_Hayden_Angiogenesis.html
- 20) Hayden MR, Tyagi SC: Arteriogenesis: Angiogenesis within Unstable Atherosclerotic Plaques – Interactions with Extracellular Matrix. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000, **2**(3):218-227

Sergio Stagnaro MD.

Riva Trigoso (Genoa) Italy

Via Erasmo Piaggio 23/8

dottsergio@semeioticbiofisica.it