

Maurizio Ceccarelli

**LA MEDICINA FISILOGICA ED
ESTETICA**

**International Centre for
Study and Research in
Aesthetic and Physiological
Medicine**

La Medicina Fisiologica ed Estetica

Maurizio Ceccarelli

Il Programma:

1. La Medicina Fisiologica: trattamento preventivo dell'invecchiamento generale
2. La Cellulite: trattamento delle alterazioni del tessuto adiposo
3. L'Invecchiamento Cutaneo: prevenzione, restituzione e correzione

La Medicina Fisiologica

L'oggetto di questo Corso è lo studio della Medicina Fisiologica e della Medicina Estetica.

Queste due branche sono collegate tra loro sulla base dell'evoluzione di un discorso scientifico comune. Inizia a parlare di Medicina Estetica nel 1973 J.J. Legrand, invitando l'operatività dei colleghi medici a curare non solo il risultato ma anche l'estetica del risultato.

Nel tempo la Medicina Estetica si avvicina sempre più alla prevenzione. Questo perché, il trattamento di un'obesità senza rieducazione alimentare, il trattamento di una pannicolopatia senza attivazione motoria degli arti inferiori o la correzione delle rughe senza prevenzione dai raggi solari, non danno risultato.

Su queste basi, nel 1990, Maurizio Ceccarelli abbandona il termine di Medicina Estetica per inserire quello più scientifico di Medicina Fisiologica.

La Medicina Fisiologica rappresenta una branca internistica che si interessa, non solo della individuazione e della cura delle patologie, ma, principalmente, della regolazione delle funzioni biologiche, base del miglioramento estetico, consentendo anche un'ottimizzazione dello stato di benessere generale.

Il nome viene costituito dall'unione del termine medicina, scienza che opera per mantenere la salute del corpo, all'appellativo fisiologica, che indica la normalità della funzione degli organi e degli apparati.

Non dimenticando, però, che fisiologico deriva dal greco *physis* (l'apparire del corpo): questo non per motivare la funzione delle tecniche di medicina e chirurgia estetica, proprie anche della medicina fisiologica, ma perché una scienza recente, la P.N.E.I. (psico-neuro-endocrino-immunologia), ci dice che aiutare il paziente a vivere meglio nell'estetica del proprio corpo, gli consente anche di ottimizzare le funzioni del sistema nervoso centrale, del sistema endocrino e del sistema immune.

L'intervento correttivo, medico o chirurgico, sull'aspetto del paziente, migliora il tono dell'umore con conseguenti variazioni neurotrasmettitoriali a livello cerebrale.

La psico-neuro-endocrino-immunologia, ci dice che il miglioramento dello stato psicologico del paziente si ripercuote, positivamente, sulle funzioni nervose, endocrine ed immunitarie.

Oggi i trattamenti estetici rivestono un ruolo nella medicina del benessere. Infatti, consentire al paziente di vedersi meglio nella propria immagine corporea consente di ottimizzare lo stato psicologico e, di conseguenza, le funzioni endocrine, nervose ed immunitarie.

Da questo, la Medicina Fisiologica diviene una Medicina del Benessere, base culturale della Medicina Anti-Aging.

Ceccarelli raccoglie i concetti della Medicina Fisiologica, nel 1992, in un testo "Invecchiamento Generale e Medicina Estetica".

Nel 1996, Ceccarelli viene convocato nel Principato di Monaco per compilare un protocollo pratico sul benessere per le *Thermes Marines* di Montecarlo.

Nasce la prima attuazione pratica dei protocolli di Medicina Fisiologica, il T.I.R.P.® (Trattamento Individuale di Rin vigorimento Psicofisico) che viene registrato presso la *Direction de l'Expansion Economique* del Principato di Monaco tramite *Enveloppe Soleau* N° MC0111020996.

Nel 1998, la diffusione internazionale (principalmente in Italia, Spagna e Sud America) dei concetti di Medicina Fisiologica portano alla costituzione dell' *International Centre for Study and Research in Aesthetic and Physiological Medicine (Ae.Phy.Med. Centre)*. Il Centro, caratterizzato da un Comitato Scientifico internazionale di alto livello, viene convenzionato con il C.I.M.S. (Centro Interdipartimentale Malattie Sociali) dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

Nel 2000, Maurizio Ceccarelli, direttore dell'Ae.Phy.Med. Centre e Víctor Garcia, Presidente della Società Spagnola di Medicina e Chirurgia Cosmetica, mettono a punto il marchio di qualità, Life Quality Medical Centers, da attribuire ai centri medici che operano nel settore della medicina fisiologica, rispettando i protocolli del **Life Quality Medical Program**.

Nell'anno accademico 2002/2003, grazie all'interesse di Víctor J. Garcia, a Barcellona (Spagna), presso l'Università degli Studi UAB, nell'ambito del Master in Medicina Cosmetica e del Invecchiamento, la Medicina Fisiologica è stata inserita come materia di insegnamento universitario.

Dove con il termine di Medicina dell'Invecchiamento si intende lo studio valutativo, preventivo, restitutivo e correttivo, utile a ritardare i processi regressivi dell'invecchiamento biologico.

Tratteggiata la storia della Medicina Fisiologica, approfondiamo il **concetto d'invecchiamento**.

Molti anni fa, il poeta latino Terenzio fa pronunciare a Cremete, personaggio del *De Senectute*, la frase: *senectus ipsa est morbus*, come scusa per un appuntamento mancato.

Questa affermazione cozza con il concetto che i latini avevano dell'anziano.

Questi, infatti, rappresentava un riferimento per i giovani per saggezza, equilibrio, acume critico e serenità di giudizio.

Ma allora Terenzio con la sua frase voleva significarci veramente che la vecchiaia è una malattia?

Se questa fosse la giusta interpretazione, la medicina fisiologica non avrebbe ragione d'interessarsi di questo argomento.

Già la geriatria e la gerontologia studiano le malattie della vecchiaia.

Ma noi riteniamo che Terenzio con la sua frase volesse indicare che la vecchiaia è un momento della vita nel quale è più facile la comparsa di una malattia.

E, se la nostra interpretazione è giusta, la medicina fisiologica si inserisce, con la sua operatività del mantenimento del benessere, in modo importante nella prevenzione dei danni che possono accompagnare l'invecchiamento generale ed indurre la comparsa di malattia.

Per comprendere meglio le nostre affermazioni distinguiamo l'invecchiamento in fisiologico e patologico. Con il termine di **invecchiamento fisiologico** intendiamo i normali passaggi che portano un organismo dalla vita alla morte.

La morte e la nascita di un nuovo organismo sono necessarie per consentire la ricombinazione genetica alla base della creazione di nuove specie e quindi dell'evoluzione.

L'**invecchiamento patologico** rappresenta, invece, un processo di regressione precoce dell'organismo indotto da una non corretta gestione dello stesso.

Un'alimentazione in eccesso, un'attività fisica incongrua, l'uso continuo di sostanze tossiche, l'inquinamento induce la produzione, in eccesso, di radicali liberi dell'ossigeno con conseguente invecchiamento precoce.

Differenziamo, ora, la quantità di vita dalla qualità di vita.

La durata media della vita è stata abnormemente aumentata negli ultimi 100 anni.

Infatti, da una durata di vita media di 30-40 anni, rimasta costante dalla preistoria al 1500, si è saliti ai 40-50 anni dal 1500 al 1900.

Dai primi del '900 ad oggi, la durata media della vita si è raddoppiata passando a 80-90 anni.

Nei prossimi anni si avrà una inversione della fisiologica piramide che prevede un elevato numero di giovani ed un basso numero di anziani, con notevole incremento della fascia medio alta di età.

Questo aumento della durata media della vita, porterà nei prossimi 50 anni ad un'anormale crescita della popolazione anziana (sino al 30% nei paesi più avanzati).

A questo aumento della durata della vita non corrisponde un uguale aumento della qualità della vita. Nella società moderna, vita. Nella società moderna, stress, iperalimentazione, sedentarietà, inquinamento e sostanze tossiche determinano l'induzione di patologia nell'anziano, formando una fascia di vecchi malati e non socialmente

La medicina fisiologica, con la sua opera di ottimizzazione delle funzioni psico-fisiche del paziente, permette di ridurre la comparsa di patologie, formando non una fascia di anziani, non malati, ma sani e produttivi sia sulla piano personale che sociale.

Da quanto esposto e per l'importanza sociale che la medicina fisiologica riveste, permettendo allo Stato un sollievo economico per non doversi preoccupare del mantenimento economico della classe anziana, Maurizio Ceccarelli, ha ricevuto il titolo di Commendatore della Repubblica Italiana, il Premio Ignazio Ciaia e la Medaglia d'Argento del Presidente della Repubblica Italiana, per meriti scientifici.

Ma quali sono **le cause che determinano il nostro invecchiamento?**

Abbiamo invecchiamento per:

- Glicosilazione proteica. L'aggiunta di zuccheri alle proteine ne altera la funzione.
- Infiammazione. I processi infiammatori danneggiano le strutture biologiche.
- Deficit di Metilazione. La metilazione protegge il genoma dalle endonucleasi.
- Ipercalcemia. L'eccesso di calcio intracellulare attiva l'apoptosi delle cellule.
- Alterazioni Circolatorie. Inducono danno per carenza di nutrimento al tessuto.
- **Danno da radicali liberi dell'ossigeno.** Rappresenta la principale d'invecchiamento biologico.

I **radicali liberi dell'ossigeno**, se prodotti in eccesso, possono sfuggire dai mitocondri danneggiando la cellula. Danneggiando la cellula.

Normalmente, i radicali liberi dell'ossigeno vengono prodotti, all'interno dei mitocondri, mediante una catena enzimatica detta catena del trasporto degli elettroni. Questa permette la formazione di ATP e la riduzione dell'ossigeno ad acqua.

Questo ultimo processo è molto delicato. In effetti l'ossigeno ha sei elettroni nella sua ultima orbita, ma di questi, due girano sullo stesso orbitale con spin paralleli. Per questo, per raggiungere l'ottetto completo, normalmente l'ossigeno prende il primo elettrone, ma per prendere il secondo deve prima invertirne lo spin. Questo, richiede una frazione di tempo che può portare alla fuga del radicale dell'ossigeno con sette elettroni, altamente reattivo.

Interessata in questo processo è la citocromossidasi che regola il passaggio degli elettroni da aggiungere elettroni da aggiungere all'ossigeno.

La non regolare cessione di elettroni all'ossigeno porta all'escape dei radicali liberi di questo con danno cellulare.

Il primo danno avviene a livello dei mitocondri, chiamati per questo orologio biologico della cellula. Per la particolare costituzione del DNA mitocondriale, è sufficiente una sola delezione per fermare la lettura completa dell'acido nucleico e far morire il mitocondrio.

Un altro danno importante è quello che porta alla perdita dei telomeri nei cromosomi.

I telomeri mantengono l'individualità dei cromosomi durante il crossing-over. Se mancano il cromosoma non può separarsi dal suo omologo e la cellula muore.

Un altro danno importante consegue dalla lipoperossidazione delle membrane biologiche cellulari.

In questo caso, il bersaglio per i radicali liberi dell'ossigeno è rappresentato dai doppi legami dei fosfolipidi di membrana

La perdita dei doppi legami dei fosfolipidi determina irrigidimento delle membrane con perdita di fluidità ed alterazione delle funzioni di espressione recettoriale, con successiva morte cellulare.

Questo porta ad alterazione delle funzioni di espressione recettoriale, con seguente morte cellulare.

I radicali liberi dell'ossigeno attivano anche il processo dell'apoptosi. L'attivazione della cascata delle caspasi porta a morte cellulare.

L'escape è stato ovviamente previsto nei processi evolutivi di selezione naturale e, nella cellula, esistono delle sostanze, dette **antiossidanti**, capaci di bloccare i radicali liberi dell'ossigeno che sfuggono dalla catena del trasporto degli elettroni.

I primi di questi, detti enzimatici, sono la superossidodismutasi, la catalasi e la glutationperossidasi.

La superossidodismutasi, contenente nel suo sito attivo rame, manganese e zinco, trasforma l'anione superossido in acqua ossigenata. Questo, di per se, non rappresenta un processo positivo.

Infatti l'acqua ossigenata diffonde liberamente attraverso le membrane cellulari, mentre l'anione superossido deve muoversi mediante i canali di membrana. L'acqua ossigenata è, a sua volta, una fonte di radicali liberi.

Infatti l'acqua ossigenata, in presenza di metalli di transizione (ferro), si trasforma in acqua ed anione superossido, dannoso per le cellule. Questa reazione è definita come reazione di Fenton.

La dimostrazione di questo maggiore danno, dato dal SOD, possiamo vederlo nei malati di Trisomia 21, dove è presente il gene del SOD. Questi invecchiano molto velocemente.

E', quindi, importante la presenza degli'altri enzimi antiossidanti. La catalasi e la glutationperossidasi trasformano l'acqua ossigenata in acqua ed ossigeno, inattivando la sua capacità di danno.

Altri antiossidanti, detti non enzimatici, sono rappresentati dalle vitamine E, C ed A.

Il Betacarotene (vitamina A) stabilizza le membrane biologiche con un effetto concentrazione dipendente, infatti, un eccesso determina destabilizzazione.

La forma attiva della vitamina A (acido retinoico), inoltre, stimola la produzione di acido ialuronico, a sua volta potente antiossidante.

Approfondiamo la conoscenza del **Life Quality Medical Program**.

Questo rappresenta un protocollo di Medicina Fisiologica indirizzato a prevenire i danni dell'invecchiamento generale.

Il suo interesse si rivolge, quindi, non al prolungamento della durata della vita, ma al miglioramento della qualità della stessa.

Vediamo ora come la Medicina Fisiologica, tramite il Life Quality Medical Program, interviene nella prevenzione dei danni dell'invecchiamento generale.

Compito della Medicina Fisiologica sarà lo studio della composizione corporea e dell'aspetto fisico del paziente al fine di ottimizzarli.

Inoltre, convivere con un aspetto corporeo gradevole normalizza lo stato psicologico aiutando, secondo la P.N.E.I., le funzioni nervose, endocrine ed immunitarie.

Del corpo si valuterà, al fine di ottimizzarli, anche la funzione articolare e l'assetto posturale, la regolarità dei quali è necessaria per una normale attività motoria e di spostamento.

Ancora, la Medicina Fisiologica si interesserà delle funzioni cognitive del paziente, necessarie al mantenimento di una normale vita di relazione con gli altri.

In particolare, si studierà e si ottimizzerà la funzione mnemonica, prima, tra le funzioni cognitive, a perdere la sua regolarità.

Si indagherà, per regolarlo, sullo stato affettivo e, in particolare, sulla funzione del sonno e sul tono dell'umore.

Lo stato depressivo induce variazioni endocrine e neurotrasmettitoriali che si evidenziano con riduzione del desiderio sessuale e delle funzioni immunitarie.

Anche il vissuto comportamentale deve essere studiato e trattato. La trasformazione dell'eustress in distress attiva determina stati organici e comportamentali negativi sia per il soggetto che per la sua vita di relazione.

La riduzione del desiderio sessuale, l'incapacità erettiva ed il climaterio ormonale vanno studiati e trattati per un corretto vissuto sessuale del soggetto.

Lo stato clinico del paziente completa l'insieme delle indagini sulla funzione dei vari organi ed apparati e sull'età biologica.

Entriamo ora nel particolare di questa visita internistica, con un ottica particolare allo stato fisiologico.

Il paziente che accede a questa consultazione viene, inizialmente, sottoposto ad un **questionario anamnestico - comportamentale**, utile ad evidenziare le irregolarità di igiene di vita alla base delle alterazioni fisiologiche dell'organismo.

Si domanda dell'alimentazione, dell'attività fisica, del sonno, della cosmetica, del lavoro e dell'assunzione di tossici.

Per l'alimentazione. Si indaga sulla quantità e la qualità degli alimenti mangiati di come questi vengono suddivisi, sul tempo ed il posto dove vengono consumati.

Sull'assunzione giornaliera di un giusto apporto proteico e sulla relazione psicologica che lega il paziente all'alimento

Si indaga sull'assunzione di integratori.

Sulla regolarità della funzione intestinale.

Sul tipo di attività fisica, sul tempo di pratica e sullo sforzo sostenuto.

Si indaga anche sul sonno e sul suo vissuto.

Un **sonno** regolare è fondamentale sia per la salute fisica, sia per la salute psichica, sia per la memoria.

Un sonno normale prevede 4-5 cicli di 100 minuti ciascuno (6-8 ore).

Ogni ciclo può essere grossolanamente diviso in una fase non REM di 90 minuti e in una fase REM di 10 minuti.

Con REM. intendiamo rapidi movimenti oculari.

Nella fase non REM avviene la sintesi proteica utile alla ricostruzione delle strutture usurate durante il giorno.

Gli ormoni caratteristici di questa fase sono la melatonina (che induce il sonno) ed il GH che attiva l'anabolismo.

La mancanza di sonno non REM porta a perdita di forze con diminuzione delle reattività e stato di disagio del paziente.

Nel sonno REM abbiamo lo scarico delle frustrazioni subite nel corso della giornata. Il paziente sogna ed è attore nei sogni (a differenza dello stato di memorizzazione dove è osservatore del sogno).

Questa fase è caratterizzata da alti livelli di Cortisolo (ormone da stress) e di Testosterone (fantasie sessuali).

La privazione del sonno REM determina turbe psichiche con stati di allucinazione, aumento di aggressività ed ipereccitazione.

Sul piano endocrino gli ormoni che si succedono durante il sonno sono:

- . la melatonina utile all'induzione del sonno (addormentamento),
- . il GH che stimola la sintesi proteica (fase non REM),
- . il Cortisolo (reattività) ed il testosterone (libido) nella fase REM.

Si indaga sull'abitudine all'assunzione di sostanze tossiche, quali il fumo.

Nella donna, si studia la regolarità del ciclo mestruale, gli eventuali disturbi e la sua mancanza.

In particolare si studia la presenza di sintomatologia attribuibile alla sindrome premestruale.

La cessazione del ciclo mestruale, menopausa, deve essere inquadrata nella più vasta alterazione detta climaterio.

La cessazione della funzione ovarica porta ad una serie di patologie che devono essere evitate con una corretta terapia sostitutiva.

La terapia sostitutiva deve riguardare sia la premenopausa (progesterone) sia la postmenopausa (estrogeni e progesterone)

Ci si interessa poi del tono dell'umore, funzione della concentrazione di serotonina.

La misura della tendenza ad uno stato depressivo ci è data dalla Depression Scale.

La reazione da **stress** indica una serie di reazioni biochimiche necessarie alla difesa del nostro corpo nei confronti dei pericoli esterni.

Questa serie di reazioni può divenire negativa se l'impossibilità a risolvere il pericolo le fa perdurare nel tempo.

Il vissuto di un pericolo stimola a livello ipotalamico la produzione di pro-opio-melano-cortina, un polipeptide che si divide in ACTH (che stimola la risposta surrenalica) ed endorfine.

Nel pericolo, la liberazione di adrenalina, ci prepara alla difesa e migliora la nostra reazione. Passato il pericolo, le endorfine ci permettono il recupero energetico.

Quando non riusciamo ad eliminare lo stato di pericolo (aggressioni psicologiche) la reazione da stress perdura nel tempo inducendo danno.

La iperstimolazione surrenalica porta a stato ipertensivo (adrenalina) e a riduzione delle difese immunitarie (cortisolo); l'eccesso di endorfine induce bulimia ed impotenza. Il cortisolo surrenalico induce inibizione delle difese immunitarie.

Lo stress determina liberazione di somatostatina che inibendo la dopamina porta ad un aumento della prolattina.

La prolattina inibisce la produzione di testosterone da parte delle cellule di Leyding. Questo, sommato al blocco delle gonadotropine, porta a perdita della libido.

Il perdurare della reazione da stress determina, quindi:

1. Bulimia

2. Impotenza

3. Carenza di difese immunitarie

Si passa poi allo studio delle capacità mnesiche.

Uno dei primi segni della riduzione cognitiva è la perdita della **memoria**.

Questo innesca un meccanismo negativo che porta il paziente a ridurre i propri rapporti con gl'altri per non evidenziare questo problema.

La chiusura verso gli stimoli esterni porta ad un ulteriore rallentamento mnesico.

Il rilievo di una riduzione della capacità mnesica deve prevedere un trattamento basato sull'aumento degli stimoli esterni e sul miglioramento biologico della funzione.

Per ottimizzare le funzioni mnesiche è necessario conoscere la biochimica della memoria.

Le informazioni che giungono dall'esterno determinano delle variazioni biochimiche neuronali; queste sono alla base dell'induzione del potenziale post-sinaptico a lungo termine (LTP).

Questa stimolazione neuronale è di lunga durata (10-12 ore) e porta al consolidamento delle informazioni acquisite.

L'innesco dell'LTP prevede la selezione di uno stimolo che sia duraturo ed intenso. Questo per evitare l'innesco continuo da parte di tutti gli stimoli che ci colpiscono dall'esterno.

Attenzione, percezione, comprensione e apprendimento sono alla base dell'input iniziale che determina nel neurone una serie di variazioni biologiche che terminano con la formazione di proteine specifiche del citoscheletro contenenti l'informazione appresa.

Lo stimolo esterno induce la produzione di acido glutammico che stimola i recettori ionotropici del neurone ricevente, iniziando la depolarizzazione di questo. L'acido glutammico, si trasforma in parte in GABA che, a sua volta, stimola la ripolarizzazione bloccando l'azione dell'acido glutammico.

Quando lo stimolo persiste, l'eccesso di GABA blocca la sua formazione e l'acido glutammico da inizio al LTP. I recettori AMPA e NMDA permettono l'ingresso di ioni positivi (Na e Ca). Si attivano i secondi mediatori (NO e Acido Arachidonico) che potenziano la depolarizzazione. L'acetilcolina agisce come stimolo di rinforzo, legando il Mg e facilitando l'ingresso del calcio nel recettore NMDA.

Si ha l'attivazione, da parte della proteinkinasi C, dei geni ad induzione precoce (jun e fos), innesca la prima tappa del consolidamento delle informazioni (memoria superficiale). Questa si concretizza con la formazione di particolari proteine del citoscheletro cellulare, responsabili della memoria profonda (informazione consolidata).

La valutazione mnesica si esegue con due test. Il primo è detto di collegamento visivo.

Prevede l'osservazione, da parte del paziente, di 20 foto per 3 minuti. Successivamente, si danno al paziente altre 14 foto formate da 8 di quelle già viste e 6 nuove. Il paziente deve ricordare quelle già viste.

La seconda prova è detta di collegamento visivo - verbale, perché riguarda sia la memoria visiva che quella verbale.

Prevede l'osservazione, da parte del paziente, di 20 foto accompagnate da un nome, per 5 minuti.

Successivamente, si danno al paziente altre 14 foto formate da 8 di quelle già viste e 6 nuove. Il paziente deve ricordare quelle già viste e riferire il relativo nome.

Prevede l'osservazione, da parte del paziente, di 20 foto accompagnate da un nome, per 5 minuti.

Si continua l'anamnesi con domande relative al biotipo cutaneo.

Si differenzia così una cute seborroica da una disidratata, da una sensibile.

Anche sul fototipo, l'anamnesi può fornire indicazioni.

Conoscendo il colore dei capelli, della pelle, degli occhi, la presenza di efelidi e la risposta alla esposizione solare, si può determinare il fototipo cutaneo.

Si termina la valutazione anamnestica, domandando se sono presenti disturbi nel comportamento sessuale.

Una normale **funzione sessuale** prevede la presenza del desiderio che nasce dalle fantasie sessuali costruite a livello cerebrale. Basilare per questo, sia nell'uomo che nella donna, è un giusta concentrazione di testosterone.

Un questionario, il PADAM, *Partial Androgen Deficiency Syndrome of Aging Male* (carenza ormonale parziale nell'uomo che invecchia) ci indica la carenza di testosterone. Secondo alcuni studi una diminuzione di testosterone uguale all'1% inizierebbe a partire dai 30 anni determinando ipogonadismo nel 7% degli uomini tra 40 e 60 anni e salirebbe fino al 35% negli over 60. I sintomi del PADAM sono paragonabili a quelli riscontrabili nella caduta ormonale della donna:

- . Aumento della massa grassa
- . Riduzione della massa muscolare
- . Riduzione della densità ossea (osteoporosi)
- . Riduzione della produzione di globuli rossi (anemia)

La sindrome PADAM comprende disturbi della sfera psichica, sessuale, cognitiva e affettiva che possono modificare il comportamento dell'uomo in questa fase della vita.

Tutto questo dimostra i numerosi punti d'azione del testosterone.

Formulario ADAM

1. Ha notato una diminuzione nella sua attività sessuale?
2. Ha meno energia durante il rapporto?
3. Ha osservato una diminuzione della sua resistenza o della sua forza?
4. La sua altezza è diminuita?
5. Le pare di essere meno contento di vivere?
6. E' triste o scontroso?
7. Le sue erezioni sono meno forti?
8. Ha notato una diminuzione nelle sue capacità sportive?
9. Si addormenta subito dopo cena?
10. Sono diminuite le sue capacità lavorative?

Nell'uomo, la libido induce l'erezione del pene, che permette l'inserimento del pene in vagina e lo svolgimento del rapporto sessuale.

L'eccitazione cerebrale si trasmette per via parasimpatica per indurre la vasodilatazione necessaria all'erezione. Lo stimolo parasimpatico porta all'attivazione della guanilato ciclasi con formazione di GMP-c e rilassamento dello sfintere muscolare delle arterie elicine. Il GMP-c è rapidamente inattivato dalla fosfodiesterasi 5.

Il rilassamento dello sfintere muscolare delle arterie elicine porta a riempimento dei corpi cavernosi ed ad erezione del pene. L'aumento di volume dei corpi cavernosi occlude contro la Fascia del Buck la vena dorsale del pene, impedendo la fuga venosa e mantenendo l'erezione fino allo stimolo simpatico che accompagna l'eiaculazione.

Le incapacità erettive possono conseguire a malattie sistemiche, come la neuropatia diabetica o l'arteriopatia occlusiva. Ma spesso sono conseguenti a problemi psicologici.

L'ansia da prestazione o lo stress negativo possono portare ad un ipertono simpatico con contrazione spastica dello sfintere muscolare delle arterie elicine e assenza della erezione.

La diagnosi differenziale tra patologia organica o psicologica si esegue valutando la presenza delle erezioni notturne (ipertono vagale) presenti nel paziente ansioso ed assenti nel danno organico.

L'uso dello specialistico Rigiscan può essere sostituito con il test del cerotto di carta, messo alla base del pene prima di coricarsi. Se sono presenti erezioni notturne il cerotto si rompe.

Nella donna, il climaterio e la caduta estrogenica inducono alterazioni del comportamento sessuale, principalmente per la craurosi vulvare e la dispanuria a questa conseguente.

Passiamo ora alla valutazione obiettiva del Life Quality Medical Program.

Si inizia con una classica visita internistica per escludere la presenza di patologie.

Si passa poi ad una serie di **valutazioni**, dette **fisiologiche**, utili a determinare lo stato di funzione degli organi ed apparati.

Si inizia con la **valutazione antropometrica**. Con questo termine indichiamo una serie di misure utili a determinare la composizione corporea: massa grassa, massa magra e massa acquosa.

I valori obiettivati rapportati ai valori normali consentono di calcolare il peso ideale soggettivo del paziente.

Si inizia con la determinazione del peso e dell'altezza. Da rapporto tra questi si calcola l'indice di massa corporea o B.M.I.

Questo valore, indipendente dal tipo di tessuto, rappresenta solo un indice di tendenza verso alcune malattie che dipendono dall'eccesso di peso: cardiovascolari, articolari, venose e linfatiche.

Il calcolo del peso corretto del paziente prevede lo studio della composizione corporea. Questa si calcola misurando la quantità di grasso, di muscolo e di acqua che compongono il corpo del paziente.

La più semplice tecnica strumentale che consente il calcolo della massa grassa del paziente è la plicometria.

La plicometria prevede la misura dello spessore delle pliche di grasso in particolari distretti ed il rapporto della somma di queste con la reale quantità di grasso.

Nel nostro studio applichiamo la plicometria secondo Durnin che prevede la misura dello spessore del grasso nelle sedi: bicipitale, tricipitale, sottoscapolare e sovrailiaca. La somma degli spessori viene riportata su apposite tabelle che relazionano questo valore alla reale percentuale di grasso del corpo. Il valore reperito si rapporta poi con il valore normale per determinare eventuali eccessi o difetti.

La massa magra prevede la determinazione dell'area muscolare del braccio (l'anello muscolare presente nella sezione del braccio). Questa si calcola inserendo in una formula i valori della plica bicipitale, della plica tricipitale e della circonferenza mediana del braccio.

Il valore dell'A.M.A. è rapportato alla quantità totale della muscolatura. Il suo valore ottimale è di 68 cmq per l'uomo e di 39 cmq per la donna.

La quantità di acqua presente nel nostro corpo può essere determinata con uno strumento, l'impedenziometro, che misura la resistenza offerta dal corpo al passaggio della corrente elettrica (maggiore è la quantità d'acqua e maggiore è il passaggio di corrente).

La misura del Total Body Water può anche essere fatta determinando il valore ematico della natriemia e rapportandolo ai valori normali del contenuto idrico e del sodio ematico.

Normalmente il total body water è uguale al 60% del peso corporeo e il valore normale della natriemia è di 140 mEq. Il rapporto di questi valori con quello del livello ematico di sodio, consente di calcolare il T.B.W.

Nei casi di ritenzione idrica accompagnata da sindrome premestruale, si deve calcolare la prova della diluizione e cioè la quantità di acqua che si urina dopo un carico idrico.

Il mantenimento dei giusti rapporti di composizione corporea prevede, ovviamente, anche un corretto apporto energetico.

Il **fabbisogno energetico** di un paziente è uguale al metabolismo basale moltiplicato il fattore di attività e moltiplicato il fattore di stress.

Il metabolismo basale indica la quantità di energia necessaria per lo svolgimento di tutte le funzioni base del corpo (metabolismo, battito cardiaco, respirazione, etc.)

La superficie corporea si ottiene con la radice quadrata dell'altezza, espressa in metri, moltiplicata per il peso, espresso in chili, diviso 60.

Il fattore di attività varia a seconda delle abitudini del paziente tra 1,6 e 2,0;

il fattore di stress varia tra 1,2, e 1,5.

Si prosegue con la valutazione dello **stato fisiologico della cute**, sia per individuare i danni da foto e da crono aging, sia per programmare degli interventi di tipo restitutivo e/o correttivo.

La cute può presentarsi normale, disidratata, sensibile o seborroica. Spesso i vari **biotipi** si sommano o si presentano in modo diverso nei vari distretti del volto.

Il **fototipo** cutaneo ci indica la capacità di resistenza della cute ai raggi solari.

I parametri necessari alla diagnosi di fototipo sono:

- . Il colore della pelle
- . Il colore dei capelli

- . La presenza di efelidi
- . L'eventuale eritema da esposizione solare
- . L'intensità dell'abbronzatura

La scala europea dei fototipi è quella del Cesarini (dermatologo francese) che prevede 6 possibilità che vanno dalla pelle bianca ed i capelli rossi (particolarmente sensibile al danno solare) alla pelle scura con capelli neri (resistente al danno solare).

Esiste anche una scala, simile, messa a punto da un dermatologo americano, Fitzpatrick.

Osserviamo le irregolarità della cute per programmare il giusto trattamento.

Le pieghe, dovute ad un cedimento muscolo cutaneo che si evidenzia in conseguenza della gravità. Tipico esempio è l'accentuazione dei solchi nasogenieni. Queste rughe richiedono un trattamento correttivo basato sull'elevazione del tessuto caduto.

Le rughe di espressione, sono conseguenti alla ripetuta piegatura cutanea per l'attivazione dei muscoli mimici. Tipici esempi le rughe della fronte e le rughe dell'esterno dell'occhio (zampe di gallina). Queste sollecitano un trattamento correttivo basato sul blocco della contrazione muscolare.

Le rughe glifiche, rappresentano un'accentuazione della normale trama della pelle conseguente all'aumento di spessore della cute nel photoaging. Queste sollecitano un trattamento correttivo basato sull'asportazione dell'eccesso epidermico.

Le grinze, sono pieghe cutanee dovute a compressione, da particolari posizioni. Un esempio le pieghe del sonno che compaiono per la compressione della cute sul cuscino. Queste sollecitano un trattamento correttivo basato sul riempimento della piega.

Le increspature, rappresentano una plissatura conseguente alla perdita delle fibre di ancoraggio della cute con i piani profondi. Caratteristiche della cute anziana anche non fotoesposta. Queste sollecitano un trattamento correttivo basato sullo stimolo di collagene fibrotico intradermico.

E' importante osservare anche la presenza di macchie pigmentate, spesso conseguenti ad un danno da fotoaging.

La produzione di melanina avviene a livello della giunzione dermo-epidermica, da parte dei melanociti, cellule di derivazione neuronale.

La derivazione neuronale si evidenzia anche nella formazione delle melanine. Infatti dalla tirosina si forma DOPA che nel neurone forma i neurotrasmettitori (dopamina ed epinefrina) e nel melanocita forma le melanine (eu e feo melanine).

I granuli di melanina, una volta formati, passano negli pseudopodi della cellula che si inoltrano nell'epidermide e vengono ceduti ai corneociti.

Il passaggio dal melanocita al corneocita prevede l'attivazione dei recettori PAR-2 che permettono la liberazione dei granuli di melanina.

L'osservazione delle pigmentazioni cutanee deve essere completata sotto la luce di Wood (ultravioletta) che consente di differenziare le macchie epidermiche (aumentano d'intensità alla luce di Wood) da quelle dermiche (diminuiscono d'intensità alla luce di Wood).

L'osservazione consente anche di rilevare la presenza di couperose, un inestetismo presente nelle pelli sensibili e determinato da ectasie venulari.

Supporto alla valutazione clinica della cute è la valutazione strumentale. Il corneometro misura lo stato d'idratazione dell'epidermide, valore in diretto rapporto con lo stato d'idratazione del derma. Il sebometro misura la produzione di sebo.

Infine, per valutare la sensibilità cutanea, si esegue il test di sensibilità. Questo viene eseguito ponendo una goccia di acido lattico al 12% su una guancia e una goccia di acqua distillata sull'altra. Le cuti sensibili lamentano bruciore su ambedue i lati.

Si passa poi alla **valutazione posturale** e cioè allo studio del rapporto del corpo rispetto al suo piano di appoggio. Le irregolarità della postura sono responsabili sia di fenomeni algici, sia di irregolarità nella circolazione venosa e linfatica degli arti inferiori.

Osserviamo il paziente in posizione eretta per evidenziare sbandamenti in senso latero-laterale od antero-posteriore.

Si misura se la colonna vertebrale è diritta, ponendo un "filo a piombo" sulle apofisi spinose delle vertebre e verificando se questo si sovrappone linearmente al percorso della colonna e cade nel solco gluteo.

Si verifica, successivamente, se le varie porzioni del corpo sono sulla stessa orizzontale. Si controllano le spalle, angoli inferiori delle scapole, creste iliache, le pieghe glutee e le pieghe poplitee.

Si prosegue con lo studio del piede ed in particolare del retropiede e della pianta d'appoggio.

La pianta d'appoggio si verifica su di un podoscopio a fluorescenza. L'impronta deve evidenziare le cinque dita; il primo dito deve proseguire con il retro dell'impronta formato da avampide, istmo e retropiede. La regolarità prevede che la larghezza dell'istmo sia uguale ad un terzo della larghezza massima dell'avampiede.

Un istmo più stretto caratterizza un piede cavo, più largo un piede piatto.

Si passa poi alla misura della **funzionalità articolare**. Questo esame non fornisce un valore assoluto ma uno stato del paziente che viene verificato nel tempo, dopo la prescrizione di esercizi di miglioramento della funzione. La misura viene fatta a livello della mobilità del cingolo scapolo-omerale, espressa in centimetri; del cingolo vertebro-ischiatico, espressa in centimetri e del cingolo coxo-femorale, espressa in gradi.

La mobilità del cingolo scapolo-omerale è data dalla minima larghezza tra le braccia che consente di spostarle, diritte, dall'avanti al dietro.

La mobilità del cingolo vertebro-ischiatico è data dalla massima escursione in avanti della dita delle mani rispetto alla punta dei piedi, a gambe rigide.

La mobilità del cingolo coxofemorale è data dalla massima apertura degli arti inferiori a paziente seduto.

Si esegue poi il prelievo ematico per degli esami di base e si prescrivono gli eventuali **approfondimenti ematochimici**.

Gli esami di base nella visita di medicina fisiologica prevedono il dosaggio diretto dei ROM-s.

Il **test dei ROM-s** (metaboliti dei radicali ossigeno) indica la capacità del nostro organismo a resistere al danno biologico di questi.

I ROM-s rappresentano il terzo livello di danno da radicali liberi dell'ossigeno. Il primo è dato dai mitocondri, il secondo dalla cellula ed il terzo dalle lipoproteine circolanti nel sangue.

A livello mitocondriale la ossidazione delle deidrogenasi ridotte provenienti dal catabolismo alimentare prevede la formazione, quale prodotto intermedio, del radicale superossido. Questo può in parte sfuggire (escape) alla sua finalità di formare acqua, diffondendo nel citosol.

Quando la quantità di escape supera la concentrazione degli antiossidanti, i radicali liberi dell'ossigeno danneggiano la cellula, principalmente lipoperossidando le membrane biologiche.

Questo danno è alla base dell'invecchiamento intrinseco.

Si passa poi alla valutazione di un gruppo di ormoni definito, impropriamente, come "ormoni della giovinezza".

A queste sostanze vengono attribuite funzioni di mantenimento della giovinezza perché diminuiscono di concentrazione con il passare degli anni. In realtà la loro diminuzione è frutto di un rallentamento metabolico.

L'ormone della crescita viene prodotto a livello dell'adenoipofisi su stimolo di un releasing factor ipotalamico.

Il GH ha un suo ritmo circadiano di secrezione che vede un picco notturno durante il sonno e, sia nell'uomo che nella donna, diminuisce la sua concentrazione ematica con l'aumento dell'età del paziente.

Il **Growth Hormon** mediato dalla somatomedina C attiva l'anabolismo muscolare, osseo e cutaneo. Attraverso la timopentina agisce anche sul miglioramento immunitario.

Poiché stimola la liberazione di glucosio, la sua somministrazione ha effetto diabetogeno.

Attraverso lo stimolo diretto sulla timopentina agisce anche sul miglioramento immunitario.

La concentrazione del GH è regolata dall'azione inibitoria esercitata dalla somatostatina sull'ipotalamo.

L'aminoacido precursore del GH è l'arginina. Il pasto proteico (arginina, ornitina) stimola la formazione dell'ormone.

La melatonina derivata dalla serotonina e dal triptofano. La sua ricerca si effettua quando il paziente presenta delle irregolarità del sonno o alterazioni del tono dell'umore.

Nella ghiandola pineale, a livello del pinealocita, il triptofano viene trasformato in **melatonina**. Queste reazioni sono inibite dalla stimolazione di recettori adrenergici effettuata dalla luce.

La formazione di melatonina è legata alla formazione di serotonina: un eccesso della prima porta a deplezione della seconda con comparsa di depressione.

Importante in questo passaggio è l'effetto della luce. Il buio facilita la trasformazione della serotonina in melatonina, inducendo il sonno ma diminuendone la concentrazione. (depressione nei paesi con poca luce diurna).

Il **DHEA** è uno steroide prodotto dalla ghiandola surrenale su stimolo del CASH e del CRH.

Questo ormone (derivato dal pregnenolone) svolge, come altri androgeni, sia un'azione anabolizzante a livello muscolare, sia uno stimolo della libido facilitando la creazione delle fantasie sessuali a livello cerebrale.

L'uso inappropriato può indurre virilizzazione nella donna ed induzione del cancro prostatico nell'uomo.

Gli ormoni sessuali, ovviamente diversi nell'uomo e nella donna, determinano la comparsa dei caratteri fenotipici che differenziano i sessi.

Gli **estrogeni** sono prodotti dall'ovaio su stimolo delle gonadotropine ipofisarie, a loro volta stimolate dai releasing factor ipotalamici.

La perdita della funzione ovarica determina una caduta della concentrazione di estrogeni e progesterone.

Il difetto degli estrogeni, in particolare, determina numerose variazioni metaboliche, principalmente a livello osseo, lipidico e cutaneo, con conseguente invecchiamento precoce della paziente.

Il **testosterone** è prodotto dal testicolo su stimolo ipofisario. La sua attività periferica è condizionata dalla liberazione dalla proteina di trasporto e dalla sua riduzione.

L'azione del testosterone non si limita all'induzione della libido e alla sensibilizzazione degli organi genitali, ma interferisce su tutte le attività metaboliche dell'uomo, sia fisiche (muscolo, osso, etc.) che psichiche (aggressività).

Il tempo determina una riduzione nella secrezione del testosterone biodisponibile, mentre rimane costante la concentrazione ematica del testosterone totale, prodotto dal testicolo.

La determinazione del testosterone biodisponibile consente di individuare le carenze metaboliche e la caduta della libido, imputabili a questo. (v.n. uomo adulto 18-40 ng/100 ml)

La valutazione delle **intolleranze alimentari** consente di individuare gli alimenti responsabili di questi disturbi.

La mucosa intestinale permette il passaggio anche di componenti alimentari non completamente digerite.

Queste, a differenza dell'allergia, IgE mediata, stimolano le IgG e determinano un'attivazione complementare che viene evidenziata clinicamente con particolari disturbi.

La mucosa intestinale permette il passaggio anche di componenti alimentari non completamente digerite.

Queste, a differenza dell'allergia, IgE mediata, stimolano le IgG e determinano un'attivazione complementare che viene evidenziata clinicamente con particolari disturbi.

La deviazione complementare, che consegue all'unione dell'antigene con l'anticorpo, determina la formazione di aggregati piastrinici, roulex delle emazie e degranulazione leucocitaria. Il reperto di queste alterazioni è indice d'intolleranza verso l'alimento.

Il test viene oggi eseguito con la tecnica ELISA che utilizza anticorpi anti-anticorpi, marcati con un colorante.

Lo studio delle variazioni genetiche riguarda principalmente un polimorfismo a singolo nucleotide (spesso definito in inglese **Single Nucleotide Polymorphism o SNP**, pronunciato snip): Questo è un polimorfismo, cioè una variazione, del materiale genico a carico di un unico nucleotide, tale per cui l'allele polimorfico risulta presente nella popolazione in una proporzione superiore all'1%. Al di sotto di tale soglia si è soliti parlare di mutazione.

Gli SNPs possono presentarsi all'interno di una sequenza codificante di un gene, all'interno di una regione intronica (porzione di DNA non codificante proteine) o in una regione intergenica. Gli SNPs all'interno di un gene, in ogni caso, non necessariamente modificano la sequenza aminoacidica codificata, dal momento che il codice genetico è degenerato (cioè diversi nucleotidi possono codificare lo stesso aminoacido). Gli SNPs che non si trovano in una sequenza codificante possono, in ogni caso, presentare sequenze negative sullo splicing o sul legame dei fattori di trascrizione

Lo studio degli SNPs è molto utile poiché variazioni anche di singoli nucleotidi possono influenzare i processi metabolici del nostro organismo condizionandone la risposta nei confronti di alimenti, agenti chimici, farmaci fino ad arrivare ad una diversa predisposizione verso le varie patologie.

Il risultato della valutazione degli SNPs effettuati nell'ambito del Life Quality Medical Program, consente di compilare un consuntivo diagnostico con la prescrizione di programmi comportamentali, integrativi e terapeutici che devono essere seguiti dal paziente per tutta la vita.

In particolare, in caso di:

(assenza della lattasi)

Quando la variazione è presente in entrambe le copie del DNA (CC), essa causa una ridotta espressione dell'enzima lattasi nei microvilli dell'intestino tenue; questa ridotta espressione fa sì che il lattosio venga digerito sempre meno portando a manifestazioni cliniche come coliche, crampi, meteorismo e diarrea.

(rischio celiachia)

La celiachia è una particolare forma d'intolleranza permanente alla gliadina, una frazione proteica della farina di grano, dell'orzo e di altri cereali.

Alcuni geni coinvolti nella risposta del sistema immunitario sono associati al meccanismo che determina l'insorgere della malattia celiaca. In particolare la malattia celiaca è associata nel 90% dei casi alla presenza di antigeni HLA DQ2 e nei restanti casi alla presenza di HLA DQ8.

(recettore per gli attivatori dei perossisomi gamma)

Il gene PPARG (PPAR-gamma, o recettore gamma di attivazione-proliferazione di perossisomi) codifica per l'omonima proteina, che regola l'adipogenesi ed il metabolismo di grassi e zuccheri, influenzando i livelli di glucosio e di insulina.

(metilene tetraidrofolato reduttasi)

Il gene metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) codifica per un enzima in grado di sintetizzare molecole necessarie alla trasformazione dell'omocisteina in metionina. L'iperomocisteinemia è un marker di rischio di obesità e di patologie cardiovascolari, neurodegenerative e oncologiche.

(convertitore dell'angiotensina)

Questo gene codifica catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, peptide fisiologicamente attivo. L'angiotensina II controlla la pressione arteriosa e l'equilibrio idrico - elettrolitico.

(alcol deidrogenasi 1c)

L'Alcol - deidrogenasi 1C (ADH1C) è una subunità dell'alcol deidrogenasi, enzima che permette il metabolismo dell'etanolo con successiva formazione di acetaldeide, un composto tossico e altamente reattivo, responsabile di alcuni effetti negativi dovuti all'eccessivo consumo di alcool.

(citocromo p450 1A2)

Il gene CYP1A2 codifica per il citocromo P-450 di tipo 1A2, un enzima coinvolto nella detossificazione di numerose sostanze xenobiotiche e nel metabolismo di caffeina e di carni grigliate (carni cotte ad elevate temperature).

(lipoproteina lipasi)

La lipoproteina lipasi (LPL) ha la funzione di idrolizzare i trigliceridi contenuti nelle lipoproteine (chilomicroni e VLDL), liberando acidi grassi. Questi diffondono nelle cellule, dove possono o essere metabolizzati oppure nel caso di un surplus energetico possono essere per la sintesi di nuovi trigliceridi, che verranno poi accumulati nel tessuto adiposo (**apolipoproteina c3**)

L'apolipoproteina C3 (APOC3) è una lipoproteina capace di legare i lipidi e deputata al trasporto di colesterolo e trigliceridi ai vari tessuti ed organi, attraverso la circolazione. La variazione può portare

ad ipertrigliceridemia, con un rischio circa quattro volte più elevato di insorgenza di patologie cardiovascolari e arteriosclerosi

(recettore della grelina)

La secrezione di grelina determina la comparsa dell'appetito. Poiché la grelina agisce attraverso il suo recettore GHSR, bloccando tale recettore viene ridotto il consumo di cibo.

(motilina)

La motilina stimola la funzionalità muscolare e la motilità gastrica e intestinale, con un ruolo importante nell'assorbimento gastrico dei nutrienti e nella peristalsi intestinale.

(superossido dismutasi 2)

La superossido dismutasi è un enzima antiossidante, responsabile della detossificazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), attraverso la conversione dei radicali dell'ossigeno in idrogeno perossido.

(glutazione S-transferasi m1)

L'enzima glutazione S-transferasi, appartiene ad una famiglia di enzimi detossificanti che catalizzano la coniugazione di varie molecole tossiche con il glutazione rendendole meno reattive e più facilmente eliminabili dall'organismo.

(catalasi)

La catalasi è un enzima coinvolto nella detossificazione della cellula da specie reattive dell'ossigeno

(interleuchina 6)

È una citochina pro-infiammatoria secreta da macrofagi e linfociti T, che è coinvolta nella regolazione delle risposte immunitarie e nella regolazione della risposta infiammatoria sia di fase acuta che di fase cronica. L'infiammazione ha un ruolo importante nei processi d'invecchiamento e nella patogenesi dell'arteriosclerosi

(fattore di necrosi tumorale)

Il TNF-alfa (Fattore di Necrosi Tumorale alfa) è una citochina pro-infiammatoria coinvolta nell'infiammazione.

(interleuchina 10)

L'interleuchina 10 è una citochina anti-infiammatoria che inibisce il rilascio delle citochine pro-infiammatorie (come TNF alfa) durante lo sviluppo delle risposte infiammatorie.

(recettore per la vitamina D)

Gli effetti della Vitamina D sono mediati dal suo recettore (VDR) che regola il trasporto e l'omeostasi del calcio ed è fondamentale per il corretto processo di mineralizzazione ossea.

(collagene 1 di tipo α1)

La proteina COL1A1 (Catena Alfa-1 del Collagene di tipo 1) costituisce il collagene, presente nella pelle, nei tendini e nelle ossa. L'espressione di COL1A1 deve essere finemente regolata per la formazione di un collagene più fragile e non perfettamente funzionante con una riduzione di massa ossea.

(citocromo p450 19A1)

L'aromatasi è l'enzima che sintetizza gli estrogeni dagli androgeni. Il gene che lo codifica si chiama CYP19A1, e localizzato sul cromosoma 15. La variazione nel DNA di CYP19A1 si associa ad una riduzione della sua attività e dei livelli plasmatici e urinari dell'estradiolo ed è correlata a resistenza insulinica, quindi indirettamente a diabete.

(enzima catecol-O-metiltransferasi)

Il gene COMT codifica per l'enzima catecol-O-metiltransferasi, un importante mediatore del metabolismo delle catecolamine cerebrali e degli estrogeni.

(trasportatore della serotonina)

Il gene SLC6A4 codifica per la proteina trasportatrice della serotonina (SERT), neurotrasmettitore fondamentale per il tono dell'umore e per l'adattamento allo stress ambientale.

(recettore della dopamina D2)

DRD2 è il gene codificante il recettore D2 per la dopamina, un neurotrasmettitore implicato nella regolazione della memoria, dell'attenzione, delle energie e delle sensazioni di piacere di una persona.

(proteina associata a capacità cognitive e della memoria)

Il gene kibra codifica per la proteina citoplasmatica KIBRA, appartenente alla famiglia delle proteine di trasduzione del segnale ed espressa principalmente nell'ippocampo, regione del cervello essenziale per la memoria.

(collagene di tipo 3 alfa1)

Il collagene è la principale proteina del tessuto connettivo disposta sotto forma di fibrille molto resistenti. Nell'uomo sono stati identificati numerosi tipi di collagene. I più importanti sono quelli di tipo I, II e III. In particolare, il collagene di tipo III è il componente più importante della matrice extracellulare.

(proteina della matrice extracellulare emilina1)

Le fibre elastiche sono composte per il 90% da una rete di microfibrille di elastina, e da molecole che consolidano l'organizzazione nel suo insieme. Tra queste molecole indispensabili alla corretta organizzazione delle fibre del derma vi è l'Emilina. L'emilina 1 contribuisce a mantenere la buona qualità delle fibre elastiche e consolida al contempo l'architettura del derma assicurando il legame tra fibre elastiche e fibre di collagene.

(acido ialuronico sintasi)

L'acido ialuronico sintetasi (HAS1), è un gene che codifica per una proteina che sintetizza acido ialuronico, una delle componenti fondamentali dei tessuti connettivi dell'uomo. La sua concentrazione nei tessuti del corpo tende a diminuire con l'avanzare dell'età e quindi è per questo che una sua mancanza determina un indebolimento della pelle, promuovendo la formazione di rughe ed inestetismi.

(stromelisina-1 o metalloproteinasi di matrice di tipo 3)

La stromelisina (detta anche metalloproteinasi di matrice di tipo 3 o MMP3) è una proteoglicanasi. Essa viene secreta assieme ad altre metallo proteinasi e degrada i componenti maggiori della matrice. La MMP3 viene indotta dalle citochine infiammatorie. Tutti gli stimoli che causano infiammazione sono in questo modo causa di invecchiamento precoce della pelle.

Tutta questa visita permette una diagnosi finale che indica **l'età biologica** del paziente. Questa, ovviamente, è un stato clinico e non un numero.

Vediamo ora come la Medicina Fisiologica, tramite il Life Quality Medical Program, interviene nella **prevenzione dei danni dell'invecchiamento generale**. L'operatività principale della medicina fisiologica è quella preventiva basata sulla rieducazione comportamentale del paziente.

La corretta gestione del corpo da parte del paziente è la base della ottimizzazione fisiologica e del mantenimento dello stato di salute.

Si inizia con la programmazione di una corretta **alimentazione**.

Questa dovrà essere variata e composta da tutti i macronutrienti.

La quantità sarà divisa in 5 pasti dando la preferenza agli zuccheri, principalmente complessi, nella prima parte del giorno ed alle proteine nel pasto serale.

La giusta quantità di cibo verrà calcolata tramite il fabbisogno energetico del paziente.

Ciò per regolare l'introduzione calorica ed evitare ad eccessi o a difetti della stessa.

Nella compilazione del programma alimentare, verranno ovviamente eliminati i cibi responsabili di intolleranza.

Questi alimenti vengono sospesi per un periodo medio di 3 mesi e, successivamente, gradualmente reintrodotti.

Collegato all'alimentazione è il corretto funzionamento dell'attività intestinale.

Per questo si integra l'alimentazione di fibre grezze.

E si ripristina la flora batterica intestinale spesso alterata da diete incongrue.

L'assunzione dei prebiotici consente questa regolazione e migliora la funzione intestinale.

Si passa poi all'integrazione alimentare per compensare eventuali carenze della dieta.

Si prescriverà una capsula di un polivitaminico con Sali minerali ed oligoelementi per compensare la carenza di queste sostanze.

Gli alimenti che ingeriamo sono conservati, raffinati, trattati e cucinati, questi processi determinano la scomparsa di importanti principi attivi che debbono, conseguentemente, essere introdotti dall'esterno.

Importante è il rispetto del giusto apporto proteico: secondo le più recenti indicazioni, 1 grammo per chilo di peso ideale.

Si ricorderà al paziente che la parte proteica edibile nella carne è il 25%, nel pesce e nei latticini il 20%, nelle uova e nei legumi il 15%.

Qualora, a fine giornata, non si sia assunta la quantità stabilita, si può compensare con un integratore proteico in polvere o in barretta.

Importante è anche l'apporto di acidi grassi polinsaturi omega 3, non sintetizzabili dal nostro organismo.

L'acido α -linolenico (18:3; ALA), l'acido eicosapentaenoico (20:5; EPA) e l'acido docosaesaenoico (22:6; DHA) devono essere introdotti con la dieta (pesce) o con un supporto integrativo.

Fondamentale è mantenere il giusto rapporto tra omega 6 ed omega 3 (Rapporto 3:1).

L'eccesso di omega 6 altera il metabolismo delle prostaglandine facilitando nel paziente la comparsa di malattie cardiovascolari. L'alimentazione ricca in carne sbilancia il rapporto a favore degli omega 6.

Nella rieducazione comportamentale, si cercherà di far comprendere la necessità di migliorare le condizioni ambientali, per quanto possibile, ed eliminare l'assunzione di sostanze tossiche o ad effetto vasocostrittore, come il **fumo**: questo ultimo particolarmente negativo per la cute nella donna e per la vascolarizzazione del pene nell'uomo

La dipendenza da fumo è un grande problema che, oggi, interessa in modo particolare la donna, con alterazioni della cute definite dagli autori inglesi come: *smoker's face*.

Il fumo di sigaretta determina:

- . Un incremento del danno ossidativo per formazione di radicali liberi
- . Alterazione della matrice dermica per attivazione delle metallo-proteinasi
- . Ipossia da vasocostrizione nicotinic e da intossicazione da ossido di carbonio
- . Riduzione della vitamina A per azione del benzopirene
- . Aumento dei cross-links del collagene (indurimento) ad opera dell'acetaldeide
- . Effetto mutageno per effetto del catrame.

Vari sono i mezzi utili per aiutare il paziente fumatore a smettere. Recentemente è stato utilizzato il bupropione cloridrato (dopaminergico e noradrenergico) utile per la disassuefazione da nicotina. Si assumono 150 mg per 3 giorni, poi si smette di fumare, continuando la terapia. Nei grandi fumatori è consigliabile abbinare un cerotto alla nicotina per una settimana.

Più recente e, apparentemente, più valida è la Vareniclina che compete con la nicotina sugli specifici recettori. Il trattamento prevede:

- una compressa da 0.5 mg per 3 giorni,
- due compresse da 0.5 mg per ulteriori 4 giorni.
- da questo momento il paziente dovrà smettere fumare
- per le 12 settimane successive dovrà assumere due compresse da 1

Terminato l'intervento preventivo si può inserire l'intervento restitutivo utile a riportare, più rapidamente, i sistemi biologici ad uno stato fisiologico.

Il **programma antiossidante** prevede la supplementazione di questi principi attivi a dosaggi variabili a seconda del valore dei ROM-s. Solo in caso di un alto valore del risultato dei ROM-s si programmerà un trattamento antiossidante integrativo. Valori bassi dei ROM-s non richiedono intervento antiossidante. Questo per evitare il blocco dell'azione dei radicali liberi prodotti dai macrofagi per danneggiare i batteri ed i virus che aggrediscono il nostro corpo.

Si procede, poi, nella restituzione con l'**Endomodulazione**.

Il termine deriva da quello primitivo della Endofarmacologia, coniato da Maurizio Ceccarelli nel 1990, per indicare una stimolazione dell'organismo al fine di ottimizzare la produzione di componenti funzionali e strutturali dello stesso. Nasce da un concetto biochimico, la costante di Michelis e Menten, secondo il quale le reazioni enzimatiche vengono ottimizzate nella produzione dei loro prodotti mediante l'aumento delle quantità dei substrati e degli enzimi di trasformazione. Le reazioni biologiche sono tutte caratterizzate dall'ingresso del substrato nel sito attivo dell'enzima, dalla trasformazione stereochimica di questo, dalla formazione del prodotto di reazione e dalla liberazione di quest'ultimo.

La costante di *Michelis e Menten* afferma che aumentando le quantità di enzima e di substrato abbiamo come conseguenza un aumento della quantità di prodotto di reazione.

Da ciò, l'endofarmacologia propone l'assunzione di alte concentrazioni di precursori per ottimizzare le quantità di prodotti di reazione.

A questo punto ci si può chiedere, ma perché aumentare i precursori quando si può somministrare direttamente il prodotto preformato?

La somministrazione del prodotto preformato può causare dei problemi da eccesso di sostanza con conseguenti *feed-back* negativi in caso di sostanze ormonali e/o internalizzazione e reclutamento recettoriale in caso di ormoni o neurotrasmettitori, o reclutamento recettoriale.

In tutti i casi abbiamo una trasformazione della fisiologia, un evento contrario alle nostre finalità.

L'endomodulazione consente, invece, indipendentemente dalla quantità di precursori somministrate, di ottenere una ottimizzazione del prodotto di reazione senza mai causare un eccesso di questo.

Infatti, con l'endomodulazione stimoliamo la formazione di prodotto di reazione, ma quando, anche una sola molecola di questo, è in eccesso, non potendo proseguire la normale via metabolica, si inserisce nel sito allosterico dell'enzima bloccandone la funzione ed impedendo la formazione di ulteriori quantità della stessa.

Oggi l'industria farmaceutica ci fornisce prodotti già pronti per l'uso. Ma la nostra conoscenza delle reazioni biochimiche ci può far formulare qualsiasi preparato utile a modulare una risposta biologica.

Possiamo ridurre il senso di fame stimolando la formazione di serotonina con triptofano e di colesticocina con fenilalanina.

Possiamo stimolare la biosintesi surrenalica di steroidi supplementando il precursore pregnenolone in forma vegetale (diosgenina).

Possiamo attivare l'anabolismo del corpo facilitando la formazione di GH con una supplementazione di arginina.

Possiamo ottimizzare il processo biochimico della memorizzazione supplementando le sostanze utilizzate in questo meccanismo.

Possiamo ridurre l'edema da stasi della PEFS supplementando i precursori dei glicosaminglicani che formano il manicotto perivasale dei capillari.

Possiamo ottimizzare la concentrazione di serotonina, riducendo lo stato depressivo, e la concentrazione di melatonina, riducendo le irregolarità del sonno, supplementando triptofano.

Possiamo ottimizzare la sintesi dei componenti della cute (collagene, elastina, acido ialuronico) e la sua funzione (sebo) fornendo gli aminoacidi precursori di questi.

Possiamo ridurre il fotoaging ottimizzando la produzione di melanina tramite la supplementazione dei precursori.

Quando l'endomodulazione non migliora le concentrazioni ormonali, si può passare al trattamento sostitutivo, ma somministrando solo le quantità necessarie a compensare il difetto.

Gli eccessi posologici possono, infatti, indurre un *feed back* negativo con blocco definitivo della produzione ormonale endogena.

Si somministra la **quantità di ormone necessaria** a raggiungere il valore ottimale giornaliero partendo dalla quantità contenuta nel sangue del paziente.

Il principio scientifico

prevede:

1. il calcolo del numero di cellule contenute nel corpo del paziente
2. Il calcolo del numero di recettori da stimolare
3. Il calcolo del numero di molecole da somministrare per stimolare i recettori (numero di Avogadro).

Un esempio può essere fatto con il DHEA. Si calcola la quantità fisiologica dell'ormone normalmente prodotta.

Sulla base di questa quantità si determinano il numero di molecole prodotte.

Dividendo il numero di molecole per il numero di cellule si ottengono le molecole che stimolano una singola cellula.

Ora rapportiamo ai valori del paziente sia come numero di cellule, sia per le molecole che ancora produce in modo endogeno.

Possiamo così risalire alla quantità della quale il paziente ha bisogno per riportare il valore ematico a quello ottimale.

Otteniamo una formula finale con un fattore che si moltiplica per il peso del paziente e per il rapporto tra il valore ematico ottimale e quello trovato nell'analisi del soggetto.

Un semplice software consente di effettuare i calcoli per gli ormoni soggettivizzati. Si inseriscono i valori reperiti e quelli normali: il software elabora la quantità di principio attivo da somministrare.

L'ottimizzazione metabolica prosegue con l'uso di **farmaci metabolotropici** e disintossicanti utilizzati per via endovenosa a piccoli boli.

Le iniezioni vengono effettuate a giorni alterni con cicli di 10 sedute.

Il ciclo si ripete ogni 3 mesi.

I farmaci più utilizzati sono il glutatione ridotto, gli zuccheri fosforilati, solfo-adenosin-metionina e ornitina, citrullina e arginina.

Il glutatione ridotto svolge un'azione detossicante tramite i suoi gruppi sulfidrilici, formando gli acidi mercapturici; inoltre svolge la ben nota azione antiradicalica.

Gli zuccheri fosforilati migliorano il potenziale delle membrane e le funzioni energetiche della cellula.

La solfo-adenosin-metionina migliora i processi di trans metilazione.

Ornitina, citrullina e arginina facilitano l'ureogenesi dell'ammoniaca.

Il trattamento della **funzione motoria** prevede sia una corretta attività fisica, sia il riassetto posturale.

Lo sport, condotto in maniera costante e senza sforzo, migliora sia lo stato fisico che quello psichico.

Lo sforzo fisico eccessivo induce una reazione da stress con i danni conseguenti a questa, oltre all'attivazione dell'escape dei radicali liberi dell'ossigeno.

Si programmano degli esercizi funzionali, utili al mantenimento dell'attività articolare, del tono addominale e del circolo venolinfatico degli arti inferiori.

Gli esercizi dovranno essere quotidiani ed effettuati senza sforzo (frequenza cardiaca massima = 80% (220- età paziente)).

La **posizione del corpo** rispetto ai piani d'appoggio dovrà essere normalizzata, se dalla visita risultassero delle irregolarità.

Ginnastica posturale ed ortesi plantari sono tra i possibili trattamenti di rieducazione e correzione.

Recenti macchine dinamiche computerizzate analizzando i deficit muscolari e portano al lavoro del capo muscolare specifico.

Importante è la regolazione dell'importante funzione del **sonno**.

Permettendo la regolazione di tutte le fasi del sonno utili sia all'equilibrio dello stato fisico sia a quello dello stato psichico.

Numerose sostanze agiscono a livello dei recettori del **GABA**, con effetto ansiolitico ed ipnoinducente.

Il primo passo è quello di creare un habitat che faciliti il vissuto del sonno. Posto confortevole, assenza di suoni e, principalmente di luci. Queste bloccano il passaggio della serotonina a melatonina.

Il secondo passo è la somministrazione dell'endomodulatore contenente triptofano per ottimizzare la formazione di melatonina. Due capsule la sera prima di coricarsi a stomaco vuoto.

Il terzo passo è la sostituzione soggettivizzata della melatonina. I dosaggi devono compensare la riduzione del valore ematico senza eccedere. Dosaggi alti di melatonina hanno significato nel trattamento di patologie e non nel miglioramento della funzione.

Quando i trattamenti esposti non esitano risultato si può passare all'utilizzazione di farmaci specifici.

Si passa poi al trattamento dei **deficit cognitivi** alla base dei disturbi di comunicazione.

Il primo passo nei deficit mnesici è l'uso dell'endomodulazione che potenzia l'azione di tutti i mediatori della memoria. Due capsule al mattino a stomaco vuoto.

Quando l'endomodulazione non è sufficiente si passa all'uso dei farmaci nootropi, così detti per il loro effetto di miglioramento della memoria.

In caso di riduzione mnesica persistente, utilizziamo acetyl-carnitina, mimetico dell'acetilcolina, al mattino; ed i fosfolipidi, utili alla fluidità di membrana necessaria per la neosinaptogenesi, alla sera. Citicolina e magnesio per ottimizzare l'LTP.

I fosfolipidi, quindi, quali responsabili della fluidità delle membrane biologiche, favoriscono la neosinaptogenesi, migliorando gli scambi interneuronali.

Per questa loro caratteristica facilitano, inoltre, l'espressività recettoriale e, quindi, la comunicazione neuronale.

La citicolina migliora le funzioni energetiche delle cellule neuronali e stimola la sintesi dei fosfolipidi.

L'acetyl-carnitina, con una formula di struttura simile all'acetilcolina, si sostituisce a questo neurotrasmettitore nell'attivazione dello stimolo di rinforzo.

Il magnesio compete con gli ioni calcio a livello del recettore NMDA, regolando l'eccitazione cellulare ed evitando l'eccessiva fosforilazione delle proteine di struttura dovuta alle chinasi calcio dipendenti.

I farmaci nootropi di ultima generazione (l'aniracetam al mattino e l'idebenone alla sera) vanno utilizzati quando la perdita di memoria è maggiore.

L'aniracetam stimola il recettore ionotropico AMPA depolarizzando il neurone con ioni sodio ed attivando il LTP.

L'idebenone attiva la sintesi ed il turnover della serotonina e dell'acetilcolina, oltre a proteggere i fosfolipidi dall'azione lipoperossidativa dei radicali liberi dell'ossigeno.

Passiamo ora al trattamento delle variazioni del **tono dell'umore** ed in particolare sulla tendenza allo stato depressivo.

Importante nella prevenzione della depressione è il mantenimento della giusta concentrazione cerebrale di serotonina.

La serotonina liberata dal neurone afferente agisce sul neurone ricevente per un breve periodo, poi viene ricaptata e metabolizzata dalle monoaminossidasi (MAO).

Il primo punto d'intervento è quello di mantenere una giusta situazione ambientale con i giusti ritmi di luce e buio per consentire una giusta concentrazione di serotonina il giorno ed una giusta concentrazione di melatonina alla sera.

Poi si cerca di ottimizzare la formazione della serotonina con un endomodulatore contenente triptofano. Due capsule al mattino a stomaco Poi si cerca di ottimizzare la formazione della serotonina con un endomodulatore contenente triptofano. Due capsule al mattino a stomaco vuoto.

Infine si passa all'intervento farmacologico con l'uso di farmaci che inibiscano il reuptake della serotonina. O di farmaci che blocchino l'enzima di metabolizzazione (MAO).

Passiamo al trattamento del **distress**. La trasformazione dell'eustress in distress attiva determina stati organici e comportamentali negativi sia per il soggetto che per la sua vita di relazione.

L'impossibilità della soluzione dell'aggressione esterna induce il mantenimento nel tempo della reazione biochimica da stress con:

- Ipertensione e deficit immunitario per iperstimolo surrenalico
- Bulimia ed impotenza per eccesso di endorfine.

Il primo trattamento è l'educazione del paziente a momenti quotidiani di rilassamento.

Massaggi, Yoga e Training Autogeno possono in vario modo e a vari livelli rilassarci dalle tensioni quotidiane.

Anche semplici esercizi, da far seguire al paziente da solo, possono aiutare a ritrovare momenti privi dalle tensioni generate dai problemi quotidiani.

Nei casi con sintomatologia obiettiva si passa al trattamento farmacologico. La stimolazione surrenalica induce aumento del cortisolo con blocco delle difese immunitarie e aumento dell'incidenza alle malattie.

La caduta delle **difese immunitarie**, non si evidenzia solo con una maggior incidenza alle infezioni, ma anche l'escape delle cellule neoplastiche. La continua formazione di cellule neoplastiche viene bloccata dall'azione del sistema immune. La riduzione delle capacità di questo porta al possibile escape da questo controllo.

Nel nostro corpo, continuamente, si determinano delle derepressioni degli oncogeni, con attivazione dei sistemi di crescita e moltiplicazione anarchica delle cellule.

A questa derepressione corrisponde una variazione della composizione antigenica cellulare che consente al sistema immune di bloccare e distruggere le cellule neoplastiche.

Anche l'invecchiamento è caratterizzato da una riduzione delle funzioni immunitarie con aumento dell'incidenza alle infezioni e al cancro.

Prima dei farmaci è possibile l'uso di fitopreparati.

I Frammenti di Papaya Carica stimolano:

- La fagocitosi macrofagica
- Il numero Natural Killer
- La produzione TNF-alfa e IFN gamma
- L'attivazione linfociti T e B

Anche le sostanze di sintesi, quali il pidotimod ad azione immunostimolante, sono utili.

Questo attiva la citotossicità linfocitaria, la differenziazione dei T linfociti, il rilascio d'interferone e d'interleuchina 1, l'attività dei linfociti natural killer.

L'alta concentrazione di endorfine induce, nell'uomo, perdita del desiderio sessuale ed impotenza.

Queste problematiche vanno inserite nel più ampio trattamento dei **deficit sessuali**.

La riduzione del desiderio sessuale, l'incapacità erettiva ed il climaterio ormonale vanno studiati e trattati per un corretto vissuto sessuale del soggetto.

Nel maschio tratteremo:

- La diminuzione del desiderio
- L'incapacità erettiva
- La perdita dell'erezione

Nella donna:

- La diminuzione del desiderio
- La craurosi vulvare
- La dispareunia

La **perdita del desiderio sessuale**, sia nell'uomo che nella donna, viene attribuita ad una carenza di testosterone.

Il comportamento sessuale consegue, principalmente, alla stimolazione dell'area preottica mediale, a livello ipotalamico

Il testosterone aumenta la concentrazione di ossido nitrico che stimola la liberazione di dopamina a livello dell'area preottica mediale. Si ottiene un aumento del desiderio sessuale.

La necessita di terapia sostitutiva con testosterone può essere verificata, nell'uomo, con il test PADAM.

In caso di necessità, la somministrazione di testosterone deve essere sempre soggettivizzata alle reali necessità del paziente.

Preferiamo utilizzare una somministrazione per via transdermica con una crema contenente una determinata quantità di principio per unità di volume.

Nella donna in climaterio, quando i valori del testosterone sono inferiori a 20 ngr/dl, si consiglia una terapia con 1 mgr al giorno.

Nell'**incapacità erettiva** e, cioè, nell'assenza di erezione, si effettua una terapia con alprostadiil intracavernoso.

Nella perdita dell'erezione e, cioè, quando è presente un'erezione che dura poco tempo (fuga venosa) si esegue una terapia con sildenafil o farmaci similari.

Questi farmaci bloccano l'azione delle fosfodiesterasi 5 consentendo un prolungamento dell'azione del GMP-c.

Questo mantiene un continuo ingresso di sangue nei corpi cavernosi, compensando la fuga venosa da rilassamento della fascia di Buck.

I vari farmaci di blocco delle fosfodiesterasi si differenziano nel tempo di inizio dell'azione e in quello di durata.

L'introduzione con iniezione intracavernosa di prostaglandina determina un rilassamento diretto dello sfintere muscolare delle arterie elicine con ingresso di sangue ed erezione.

Nella perdita dell'erezione e, cioè, quando è presente un'erezione che dura poco tempo (fuga venosa) si esegue una terapia con sildenafil o farmaci similari.

Questi farmaci bloccano l'azione delle fosfodiesterasi 5 consentendo un prolungamento dell'azione del GMP c

Questo mantiene un continuo ingresso di sangue nei corpi cavernosi, compensando la fuga venosa da rilassamento della fascia di Buck.

I vari farmaci di blocco delle fosfodiesterasi si differenziano nel tempo di inizio dell'azione e in quello di durata.

Nella donna i problemi sessuali conseguono, principalmente, alla cessazione della funzione ovarica e alla caduta del tasso ematico di estrogeni.

Questi disturbi si inseriscono in una patologia più vasta conseguente alla cessazione della funzione ovarica.

Il **climaterio** non trattato porta ad alterazioni del metabolismo lipidico con disturbi del sistema circolatorio, a disturbo del metabolismo osseo con osteoporosi e a disturbi del trofismo delle mucose con riduzione dell'attività sessuale.

Il trattamento medico del climaterio deve iniziare nella premenopausa e continuarsi nella postmenopausa per tutta la vita della paziente.

Nella premenopausa è utile la somministrazione di un endomodulatore contenente il precursore degli ormoni steroidei, utile per ottimizzare la steroidogenesi surrenalica.

La postmenopausa richiede un intervento ormonale sostitutivo che iniziato nella premenopausa con somministrazione di progesterone si concluda nella postmenopausa con la somministrazione sia d'estrogeni che di progesterone.

Il calcolo della quantità di estrogeni da somministrare prevede il rapporto del valore ematico riportato ai valori normali massimali. La differenza, in mg, consente una somministrazione per via transcutanea (ogni giorno in maniera continua).

Anche per il progesterone si deve soggettivizzare la quantità da somministrare. Il valore calcolato, in mg, consente una somministrazione per via transcutanea (10 giorni al mese in abbinamento al trattamento estrogenico).

Concludiamo il trattamento ormonale sostitutivo, accennando ai possibili rischi di questa terapia. Dobbiamo subito distinguere il concetto di eccitoproliferativo da quello di cancerogeno.

Gli estrogeni sono eccitoproliferativi cioè fanno crescere più velocemente una cellula indipendentemente dal suo stato. Stato.

Una cellula normale avrà dei benefici da questo stimolo, ma anche una cellula neoplastica verrà stimolata a crescere di più.

Quindi gli estrogeni non trasformano cellule normali in neoplastiche ma fanno crescere meglio tutte e due. La trasformazione in cancro di una cellula prevede, invece, delle mutazioni a livello del DNA che, ripetute nel tempo, determinano la variazione della cellula in senso neoplastico.

Dobbiamo però ricordare che esiste una possibilità di azione cancerogenetica da parte, non degli estrogeni, ma di alcuni loro metaboliti: le forme 4 idrossilate.

La metabolizzazione degli estrogeni prevede una iniziale idrossilazione ed una successiva metossilazione. Una piccola percentuale di estrogeni lega il gruppo OH a livello del carbonio 4.

A livello del seno la ricchezza di citocromi CYP1B1 facilita l'idrossilazione in posizione 4.

Queste forme, se non sono subito metossilate, possono ossidarsi a chinoni ed indurre mutazione a livello del DNA.

Clinicamente nel cancro del seno repertiamo alte concentrazioni di forme 4 idrossilate e dei conseguenti chinoni (forme non presenti nel fibroadenoma).

Da quanto esposto abbiniamo alla terapia ormonale sostitutiva della donna in climaterio, una crema per il seno contenente inibitori del citocromo B1 ed antiossidanti.

Completiamo i trattamenti di ottimizzazione del benessere con il miglioramento dell'**armonia estetica** del paziente.

Questo perché la PNEI ci dice che il miglioramento psicologico del paziente si evidenzia nel miglioramento delle funzioni del sistema nervoso centrale, del sistema endocrino e del sistema immunitario.

Il miglioramento dell'estetica del paziente deve sempre rispettare i canoni dell'armonia

Questi sono alla base del concetto del bello e prevedono il mantenimento di una particolare proporzione matematica detta proporzione aurea.

Fibonacci prima e Leonardo da Vinci dopo, hanno studiato le proporzioni di un corpo perfetto ed hanno visto che sempre viene rispettato il numero aureo di 1,618.

Le proporzioni auree sono presenti nell'armonia delle forme costruite dalla natura.

Sono presenti nelle opere dell'architettura dell'uomo che vengono definite belle.

E oggi vengono usate nella preparazione di prodotti commerciali per aumentarne la gradevolezza da parte dell'utilizzatore.

Per tutto questo anche noi nel riarmonizzare l'estetica delle nostre pazienti, dobbiamo rispettare il concetto di armonia estetica ed evitare inestetiche trasformazioni, sia nel viso che nel corpo delle nostre pazienti.

La Cellulite

I trattamenti estetici si inseriscono tra i trattamenti di medicina fisiologica perché, aiutare il paziente a vedersi meglio nel proprio schema corporeo, consente un riequilibrio psicologico che, sulla base dei concetti della PNEI, determina un miglioramento nelle funzioni del SNC, del sistema endocrino e del sistema immunitario.

L'armonizzazione estetica si rivolge sia allo schema corporeo sia al volto.

Per il corpo si interessa degli eccessi di tessuto adiposo generalizzato nell'uomo e nella donna e alle volumetrie in eccesso a livello della parte inferiore del corpo, nella donna.

Questo distretto del corpo femminile riconosce una strutturalità genetica sia ossea che adiposa. Gli schemi estetici attuali fanno richiedere alle nostre pazienti degli interventi di variazione di questa strutturalità.

Il termine comunemente usato per definire questo inestetismo è quello di **cellulite**. Questo termine, generico ed improprio sul piano medico, non indica il reale problema. Il consolidamento, però, di questa terminologia ci obbliga ad accettarlo, ma con i dovuti chiarimenti.

Come detto, il termine di cellulite viene, comunemente, utilizzato, per indicare un aumento di volume a livello della faccia supero esterna della coscia

Detto aumento di volume può essere determinato da varie cause:

- . Un eccesso di grasso localizzato
- . Un'alterazione microcircolatoria del tessuto adiposo (PEFS)
- . Un cedimento del muscolo gluteo
- . Una sporgenza ossea (testa del trocantere) in eccesso

Con il termine di **adiposità localizzata** intendiamo un eccesso di tessuto adiposo localizzato, nel corpo femminile, a livello delle zone trocanteriche e del bacino.

Con il termine di **panniculopatia edemato-fibro-sclerotica** si intende un'alterazione del microcircolo del tessuto adiposo con tendenza all'evoluzione e alla cronicizzazione, che induce un aumento di volume a livello trocanterico.

Con il termine di **ipotonia muscolare** intendiamo la perdita di volume e di tonicità del muscolo gluteo. Questa porta a scivolamento della massa muscolare verso il basso, per azione della gravità, con compressione dei tessuti posteriori della coscia e spostamento degli stessi verso l'esterno.

Con il termine di **habitus ginoide** intendiamo la particolare strutturalità ossea del bacino femminile che porta ad un prominente esterna della testa del trocantere.

Da quanto esposto risulta evidente l'importanza di una diagnosi differenziale tra le varie situazioni elencate per programmare il trattamento più indicato al quadro clinico.

La diagnosi differenziale risulta ancora più necessaria in caso di trattamenti ad azione lipoclasica (distruttiva del tessuto adiposo). Questi trattamenti, utili nell'eccesso di adiposità localizzata, risultano controindicati, perché dannosi, nella panniculopatia, dove il trauma applicato peggiora la funzione microcircolatoria.

Una corretta diagnosi differenziale richiede un'accurata **visita medica**.

Si inizia con la valutazione antropometrica.

Con questo termine indichiamo una serie di misure utili a determinare:

Diametro Biomerale e Bitrocanterico = Habitus

Peso e Altezza = B.M.I.

Massa Grassa, Massa Magra, Massa Acquosa = Composizione Corporea

Area Muscolare Braccio = Massa Muscolare

Anatomia e Fisiopatologia del Tessuto Adiposo = Trattamento

L'**habitus** si differenzia in ginoide (caratterizzato da un diametro bitrocanterico maggiore del diametro biomerale) ed androide (caratterizzato da un diametro biomerale maggiore del diametro bitrocanterico).

Il termine ginoide ci dice che questa strutturalità è caratteristica della donna. Oggi la variazione dei canoni estetici porta alla esaltazione delle strutturalità anatomiche delle modelle anglosassoni, caratterizzate da un habitus androide (mascolino).

L'**indice di massa corporea** è una formula matematica ricavata dal rapporto tra il peso espresso in chili ed il quadrato dell'altezza espresso in metri. Il valore ottenuto indica normalità, sovrappeso od obesità. Questo non indica un eccesso di grasso ma solo un rapporto alterato tra il peso e l'altezza del soggetto. Indica, perciò, la morbilità del paziente nei confronti di patologie collegate al sovrappeso (malattie cardiovascolari, osteoarticolari, venolinfatiche).

La composizione corporea ci consente, invece, di determinare la massa grassa, la massa magra e la massa acquosa e di rapportarle ai valori normali del paziente per riarmonizzare la sua figura.

La **massa grassa** può essere facilmente calcolata con l'uso della plicometria. Questo è un sistema di misura indiretta che consente di rapportare lo spessore delle pliche di grasso, prese in alcuni distretti corporei, con la reale quantità totale di grasso del corpo.

Esistono vari schemi plicometrici che prevedono la misura delle pliche in distretti diversi del corpo. Nei soggetti normali, si usa la Plicometria secondo Durnin.

Questa prevede la misura della plica bicipitale, tricipitale, sottoscapolare e sovrailiaca.

La somma delle pliche misurate viene riportata su di una tabella che indica, in rapporto al valore determinato, la percentuale di grasso totale sulla base del sesso e dell'età dei pazienti.

La massa grassa può essere facilmente calcolata con un sistema indiretto che rapporta l'area muscolare del braccio alla reale quantità di muscolo del corpo del paziente.

L'**A.M.A.** si calcola inserendo in una formula matematica la plica bicipitale, la plica tricipitale e la circonferenza mediana del braccio. Il valore ottimale dell'A.M.A. è di 68 cmq per l'uomo e di 39 cmq per la donna.

Un giusta quantità di massa muscolare mantiene il trofismo del muscolo gluteo impedendo lo scivolamento dello stesso per gravità.

L'ipotonia muscolare non determina solo la fuoriuscita laterale di una massa volumetrica, ma anche lo stiramento dei tralci fibrosi che uniscono la cute alla fascia muscolare, con formazione di una pseudo buccia di arancia.

La massa acquosa può essere determinata strumentalmente con l'impedenziometria. Questo strumento misura la resistenza che il corpo pone al passaggio della corrente elettrica. Maggiore sarà la quantità di acqua e più facilmente la corrente elettrica sarà condotta.

La misura dell'acqua totale (**Total Body Water**) può essere anche fatta determinando il valore ematico della natriemia e rapportandolo ai valori normali del contenuto idrico e del sodio ematico.

Normalmente il total body water è uguale al 60% del peso corporeo e il valore normale della natriemia è di 140 mEq.

Il calcolo matematico rapporta il valore normale della natriemia con TBW teorico al valore repertato della natriemia e al TBW del paziente.

Oltre a queste misure è necessaria anche un'osservazione diretta della disposizione del grasso per giudicare la presenza di localizzazioni in eccesso.

Il **tessuto adiposo** è un tessuto di derivazione mesenchimale, distribuito in una porzione viscerale ed in una porzione superficiale. Il tessuto adiposo viscerale ha funzioni di sostegno e contenimento degli organi interni.

Il tessuto adiposo superficiale ha principalmente funzione di protezione termica e di riserva energetica.

La funzione di protezione termica è evidente dal fatto che uno spessore del pannicolo adiposo di 2 mm consente di sentire freddo quando la temperatura raggiunge i 15° C; mentre un pannicolo di 1 mm porta alla stessa sensazione a 16° C.

La capacità del tessuto adiposo a conservare l'energia di riserva è data dal fatto che la combustione di un grammo di zuccheri o proteine fornisce 4 Kcal, mentre la combustione di 1 grammo di grasso ne fornisce 9. Questo significa che a parità di volume il grasso conserva oltre il doppio di energia.

La disposizione del tessuto adiposo superficiale è differente nell'uomo e nella donna. Nell'uomo il grasso si deposita prevalentemente a livello della porzione superiore del corpo, mentre nella donna si deposita prevalentemente nella parte inferiore.

Oltre alla diversa disposizione, il grasso presenta anche una diversa facilità di mobilitazione. Il grasso della porzione superiore del corpo (uomo) si metabolizza più facilmente di quello della porzione inferiore del corpo (donna).

Questo fenomeno riconosce una funzione evoluzionistica. La donna ha il compito di procreare e di fornire il sostegno alimentare al neonato, indipendentemente dalla sua situazione alimentare. Per questo il grasso del distretto inferiore del corpo risulta resistente ad ogni richiesta energetica sino al momento del parto nel quale diviene sensibile alla lipolisi liberando gli acidi grassi necessari al fabbisogno energetico del lattante.

Il tessuto adiposo si divide in tessuto adiposo bruno e tessuto adiposo bianco. Nell'adulto è prevalente il secondo tipo.

Il tessuto adiposo bruno prende il nome dal colore scuro che consegue all'alta concentrazione di mitocondri presenti nella cellula.

Il tessuto adiposo bruno è riccamente innervato e vascolarizzato in rapporto alla sua funzione di produzione di calore. L'innervazione stimola la liberazione del calore ed il sangue, attraverso la circolazione, lo conduce a tutto il corpo mantenendo costante la temperatura di questo.

Lo stimolo nervoso parte dall'ipotalamo dove risiede il centro di controllo della temperatura e attraverso uno stimolo simpatico raggiunge i recettori beta 3 adrenergici dell'adipocita bruno. L'abbassamento di temperatura stimola la trasformazione del tessuto bianco in tessuto bruno e la dispersione di calore.

Il calore è prodotto per effetto della proteina UCP-1, capace di disaccoppiare la fosforilazione ossidativa dalla catena del trasporto degli elettroni e disperdere l'energia prodotta, dall'ossidazione delle deidrogenasi ridotte, in calore.

La termogenesi e la lipolisi del tessuto adiposo bruno sono sotto il controllo beta adrenergico e sotto il controllo ormonale.

Il tessuto adiposo bianco deriva il suo nome dal fatto che tutto il corpo dell'adipocita è occupato da un vacuolo ripieno di trigliceridi e le strutture intracellulari sono compresse lateralmente.

L'adipocita è caratterizzato da un'alta attività funzionale ed in particolare dalla secrezione di numerose sostanze ad effetto autocrino, paracrino ed endocrino.

L'attivo metabolismo cellulare porta a che le cellule adipose ricambino il loro contenuto in trigliceridi in 3-4 settimane. Questo porta a continui processi di liposintesi e di lipolisi.

Il processo di liposintesi prevede la captazione degli acidi grassi contenuti nelle lipoproteine circolanti da parte della lipoproteinlipasi.

Gli acidi grassi liberati per idrolisi delle lipoproteine ematiche vengono poi trasportati all'interno della cellula da una proteina carrier la cui attività è influenzata dalla concentrazione di acidi grassi esterni all'adipocita.

L'enzima lipoproteinlipasi è stimolato, nella sua sintesi e nella sua attività, dall'insulina. L'insulina è il principale ormone liposintetico.

L'azione liposintetica dell'insulina si evidenzia anche attraverso il suo legame ad uno specifico recettore adipocitario che consente l'ingresso del glucosio nella cellula attraverso i canali delle acquaporine.

L'ingresso del glucosio consente la metabolizzazione di questo attraverso la glicolisi anaerobica con produzione di glicerolo. Questo si lega agli acidi grassi per formare i trigliceridi.

Alla costruzione si oppone la dissoluzione dei trigliceridi. Questa avviene attraverso la lipolisi caratterizzata dall'idrolisi dei trigliceridi per azione di una idrolasi detta lipasi ormonosensibile.

La lipasi ormonosensibile viene attivata dall'AMP-c liberato dalla stimolazione ormonale adrenergica.

Anche sulla lipolisi l'insulina svolge la sua azione, in questo caso ovviamente inibitoria. Infatti blocca la formazione dell'AMP-c inibendo l'attivazione della lipolisi.

La stimolazione adrenergica, come detto, attiva la lipolisi attraverso lo stimolo dei recettori beta adrenergici. L'adrenalina tempera il suo effetto stimolando contemporaneamente i recettori alfa 2 adrenergici che, invece di stimolare, inibiscono la lipolisi.

L'idrolisi dei trigliceridi libera glicerolo ed acidi grassi. Questi prodotti, se ristagnano nel citoplasma, tendono a ricombinarsi. Per questo la lipolisi si deve completare con il passaggio degli acidi grassi all'interno dei mitocondri e con la loro metabolizzazione.

La lipolisi è sotto il controllo ormonale e nervoso. Quest'ultimo svolge sia azione di stimolo che d'inibizione.

Altri ormoni presentano un'azione liposintetica. Gli estrogeni, come pure l'insulina, agiscono a livello del DNA adipocitario stimolando il PPAR (recettore di attivazione del perissosoma) che induce la sintesi degli enzimi liposintetici.

Il growth hormon presenta un'azione lipolitica indiretta. Infatti inattiva il recettore PPAR impedendo la sintesi degli enzimi liposintetici. Questo sposta l'equilibrio liposintesi/lipolisi a favore della lipolisi.

Come detto il tessuto adiposo è un tessuto di derivazione mesenchimale. La cellula staminale progenitrice si differenzia prima in adipoblasto, poi in preadipocita ed infine in adipocita. L'adipocita si accresce, aumentando il suo volume, e si moltiplica, aumentando il numero.

La moltiplicazione adipocitaria avviene solo in due periodi della vita: nel terzo trimestre di gravidanza (feto) e nella pubertà. Da ciò la necessità di evitare uno stimolo moltiplicativo del tessuto adiposo in questi due periodi. I tessuti adiposi iperplastici (formati da molte cellule) sono la base per lo sviluppo dell'obesità dell'adulto.

Il risultato del trattamento delle adiposità ipertrofiche è migliore del trattamento delle adiposità iperplastiche. Questo perché l'adipocita tende a mantenere costante il suo volume. Da ciò lo stimolo lipolitico di una cellula ipertrofica porta alla normalizzazione del volume adipocitario; mentre la riduzione di volume di un adipocita normale, avrà breve durata perché, al ritorno delle condizioni normali, la cellula riprende il suo volume.

Il numero di cellule adipose può aumentare anche per aumento di peso. Quando noi ingrassiamo, le cellule adipose, raggiunta una determinata volumetria, stimolano la moltiplicazione delle cellule staminali con aumento del numero di adipociti.

Quando il volume dell'adipocita supera il 170% del volume normale, si ha la neoformazione di adipociti per stimolo e differenziazione delle cellule staminali adipose.

Cellule staminali di derivazione adipocitaria (ASCs) sono state isolate nel tessuto adiposo umano e sono localizzate negli spazi perivasali.

Riguardo le cellule staminali del tessuto adiposo, il numero di cellule presenti è di 1:50 contro le 1:10000 del midollo osseo.

Il processo di attivazione delle cellule staminali consegue all'iperplasia adipocitaria. Le cellule fibrotiche perivasali si differenziano in adipoblasti che a loro volta si trasformano in preadipociti ed adipociti, attraverso l'attivazione di recettori per gli acidi grassi.

L'adipocita umano presenta delle variazioni di diametro che possono passare da 10 e 100 μm .

Delle variazioni di volume che possono passare da 0,5 ed 1,2 μgr .

Il numero degli adipociti, normalmente è di 30×10^9 .

Il tessuto adiposo si differenzia dagli altri tessuti anche per la sua composizione. Infatti è formato dal 18% di acqua, dall'80% di trigliceridi e dal 2% di proteine.

L'aumento di volume non può superare la volumetria caratteristica dell'inizio della divisione cellulare.

L'adipocita differenziato, non potendo moltiplicarsi, blocca la neoformazione dei trigliceridi impedendo l'ingresso nella cellula di glucosio. Questo consegue al fenomeno della down regulation del recettore dell'insulina.

Nella differenziazione in adipociti intervengono principalmente ormoni quali, appunto, l'insulina e l'IGF1. Ma anche il T3, le prostaciline ed i glucocorticoidi svolgono questa funzione.

Il volume adipocitario è anche funzione dei regolari scambi microcircolatori. Maggiore è il contatto tra l'adipocita ed il capillare e più facile è il mantenimento di un giusto volume degli adipociti.

Per normalità del microcircolo si intende la regolarità degli scambi metabolici tra arteriole ed adipocita e tra adipocita e venule.

Questo è regolato dall'**Equilibrio di Sterling**, che prevede una pressione idrostatica maggiore della pressione oncotica al versante arteriolare e una pressione idrostatica minore della pressione oncotica al

versante venulare. Questo consente ai liquidi ed ai metaboliti a loro associati di passare dall'arteriola alla cellula e dalla cellula alla venula.

L'alterazione del microcircolo del tessuto adiposo porta ad un'alterazione cronica del tessuto adiposo che evolve nel tempo: la **panniculopatia edemato-fibro-sclerotica**.

Questa patologia porta ad una degenerazione del tessuto adiposo che evolve nel tempo dall'edema, alla risposta fibrotica, alla retrazione fibro-sclerotica.

Primum movens della panniculopatia è la variazione della pressione idrostatica del versante venulare che porta al ristagno di liquidi e all'edema. La compressione edematosa induce danno del tessuto e, nel tempo, ad una risposta riparatoria cicatriziale. Infine la retrazione ed il conglobamento dei tralci fibrosi cicatriziali porta alla sclerosi del tessuto adiposo.

Questo ci porta ad un'altra valutazione della nostra paziente cellulitica: la valutazione dello stato del sistema venoso e linfatico degli arti inferiori.

Il sistema linfatico ed il sistema venoso sono responsabili del ritorno circolatorio. Il sistema linfatico raccoglie i liquidi dai tessuti e li versa nel sistema venoso.

Primo controllo, in questa valutazione, è la verifica della capacità contenitiva delle valvole delle safene. Questo si effettua, semplicemente, con un'indagine doppler.

L'esame obiettivo prosegue con alcune manovre.

La palpazione delle interruzioni della fascia muscolare in corrispondenza delle vene perforanti, verrà rilevata dal paziente, in caso di stasi venosa, con un dolore determinato dall'eccessiva distensione della fascia.

Con la mano vengono raccolti i tessuti della faccia interna del ginocchio e viene effettuata una leggera compressione. In caso di edema le terminazioni sensitive, già compresse, vengono ulteriormente stimulate generando una sensazione di dolore nel paziente.

Stabilita la presenza di una panniculopatia da stasi venolinfatica è molto importante individuare lo stadio evolutivo. Questo perché il trattamento della PEFS risponde solo nei primi stadi della patologia.

Stabilita la presenza di una panniculopatia da stasi venolinfatica è molto importante individuare lo stadio evolutivo. Questo perché il trattamento della PEFS risponde solo nei primi stadi della patologia.

Questo studio si effettua con una **ecografia** effettuata con sonda lineare da 3 MHz.

Si osserva il tessuto compreso tra la linea iperecogena della fascia muscolare e la doppia linea iperecogena della cute. In questo spazio è compreso l'ipoderma con i suoi fasci vascolo-connettivali.

Le misurazioni sono qualitative e quindi possono essere rilevate in qualsiasi distretto. Si preferisce stabilire dei reperi fissi per poter ritornare su uno stesso preciso settore a verificare la risposta di un trattamento.

Un reperi è il malleolo interno, 5 cm. Sopra il condilo. L'altro è a livello del ginocchio, in corrispondenza dei legamenti crociati. L'ultimo è in corrispondenza della testa del femore.

All'osservazione ecografica, il tessuto adiposo, non alterato sul piano circolatorio, si presenta con una ecogenicità uniforme e con i tralci connettivali lineari e di spessore costante.

All'osservazione ecografica, il tessuto adiposo nella panniculopatia in fase edematosa si presenta con una ecogenicità diminuita (nero dell'acqua) e con i tralci connettivali ondulati e di spessore variabile.

All'osservazione ecografica, il tessuto adiposo nella panniculopatia in fase fibrotica si presenta con una ecogenicità aumentata (bianco delle fibre) e con i tralci connettivali ondulati e di spessore variabile.

All'osservazione ecografica, il tessuto adiposo nella panniculopatia in fase sclerotica si presenta con una ecogenicità da parenchima (epatizzazione del tessuto adiposo), con i tralci connettivali frammentati ed ispessiti e con la presenza di micro e macro noduli.

Nel regolare scambio dei liquidi tissutali la principale funzione è svolta dal sistema linfatico. Un sistema di circolazione di liquidi con delle particolarità istologiche uniche.

Il sistema linfatico nasce a dita di guanto dagli spazi intercellulari. Filamenti fibrosi iniziano a convogliare i liquidi in una direzione. Da questi filamenti gemmano delle cellule endoteliali che unendosi su due lati danno origine al capillare linfatico.

Infatti, l'aumento del volume perivasale dovuto all'edema allontana il filamento dal capillare aprendo, come una botola, la cellula endoteliale e variando la grandezza dei pori. In questo modo acqua e proteine possono essere drenati.

Ne consegue che il capillare linfatico si presenta con una serie di cellule distanziate tra loro dai pori endoteliali e con un polo collegato al filamento fibroso che scorre parallelamente al capillare. Questa particolare struttura, caratteristica del capillare linfatico, consente di mantenere il giusto volume di acqua nei tessuti.

Importante è anche ricordare la presenza delle stazioni linfonodali (processazione della linfa) che portano ad un rallentamento fisiologico del flusso linfatico (30-40 mm Hg). Questo va tenuto presente nelle manovre di attivazione del circolo linfatico (linfodrenaggio).

Collegata alla funzionalità venolinfatica è la postura e l'**appoggio plantare**.

La pianta d'appoggio si verifica su di un podoscopio a fluorescenza. L'impronta deve evidenziare le cinque dita; il primo dito deve proseguire con il retro dell'impronta formato da avampiede, istmo e retropiede. La regolarità prevede che la larghezza dell'istmo sia uguale ad un terzo della larghezza massima dell'avampiede.

Un istmo più stretto caratterizza un piede cavo, più largo un piede piatto.

La regolarità dell'appoggio plantare è funzione della Suola Venosa del Lejar presente nella pianta del piede. La regolare deambulazione e la regolare compressione di questo plesso venoso induce una spinta antigravitaria che permette il ritorno veno-linfatico degli arti inferiori.

Passiamo ora al **trattamento** delle varie situazioni comprese nel termine cellulite. Iniziando con l'unica patologia, la **PEFS**.

Come già detto, questa rappresenta un'alterazione microcircolatoria del tessuto adiposo che determina un processo degenerativo a carattere evolutivo.

La stasi venolinfatica determina un irregolare scambio metabolico che può essere evidenziato con lo studio ecografico.

Si ha la comparsa iniziale di un edema che infiltra e comprime le cellule adipose.

A questa infiltrazione e compressione consegue un danno biologico che induce un processo riparativo a carattere fibrotico.

Nel tempo le fibre connettivali si aggregano, si induriscono e si retraggono sclerotizzando il tessuto adiposo.

Prima di iniziare un trattamento, è importante, come in ogni patologia, comprendere le cause che determinano il problema.

La P.E.F.S. consegue ad una stasi del sistema venoso e linfatico degli arti inferiori che, in soggetti predisposti, determina un'irregolarità dello scambio dei liquidi a livello interstiziale.

L'ipertensione venulare, causata principalmente da una riduzione della funzione motoria degli arti inferiori, determina un rallentamento nel riassorbimento dei liquidi con comparsa di edema.

Esiste una meiopragia costituzionale della parete dei vasi che ci spiega perché in alcuni soggetti la panniculopatia si presenta più facilmente che in altri.

Il trattamento deve sempre iniziare con una rieducazione comportamentale utile ad evitare le cause inducenti e scatenanti la stasi venolinfatica.

L'**alimentazione** incide sul problema perché, se in eccesso, determina un aumento del peso sugli arti inferiori con rallentamento circolatorio.

Se ricca di carboidrati semplici e di Sali, sostanze ad elevata azione igroscopica, aumenta la ritenzione idrica tessutale.

La **stipsi** determina un ristagno della massa fecale nell'intestino, che comprimendo le vene iliache porta ad una stasi circolatoria negli arti inferiori.

E' possibile regolare la funzione intestinale, oltre che con farmaci specifici, anche tramite l'agopuntura con la stimolazione del grosso intestino 4. Questo punto si reperta all'unione prossimale delle due prime ossa carpali.

L'aumento assoluto, relativo o iatrogeno di **estrogeni** determina l'attivazione delle chinine vasoattive che aumentando la permeabilità vasale inducono edema.

In caso di sospetto iperestrogenismo è utile la **prova della diluizione** per verificare se la paziente trattiene liquidi.

Si beve, a vescica vuota, un litro di acqua e si misura la quantità di urine emesse nelle successive quattro ore (senza mangiare né bere). Un valore normale deve essere superiore ai 900 cc. La prova si esegue al 7° e al 21° giorno dall'inizio del ciclo mestruale.

In caso di ritenzione premestruale si compensa l'iperestrogenismo con del progesterone. In caso di ritenzione generale l'agopuntura può ridurre la ritenzione idrica mediante la stimolazione del milza-pancreas 36. Questo punto è rilevabile dietro la testa del 1° metatarso nel punto di passaggio tra le pelle dorsale e plantare del piede.

Anche l'**abbigliamento**, se stretto, può rallentare principalmente il circolo linfatico (questo si muove a bassa pressione 30-40 mm di Hg). Le calzature con tacchi alti creano un cavismo del piede ed impediscono la regolare compressione della suola venosa del Lejar.

In proposito va precisato che le calze devono avere una compressione graduale, più alta al piede e più bassa in alto per consentire il movimento antigravitario dei fluidi. Le calze elastiche vanno indossate a gamba scarica (paziente disteso con arti in alto) almeno fino al ginocchio.

Una **postura** scorretta porta a stati di ipercarico sull'arto destro o sinistro con contrattura spastica dei muscoli della gamba ed irregolare spremitura dei vasi intramuscolari.

La principale causa della stasi venolinfatica degli arti inferiori risiede, però, nel non regolare movimento delle gambe. La vita moderna porta sempre più ad una staticità funzionale del nostro corpo: l'assenza della pompa muscolare impedisce la progressione dei liquidi dal basso verso l'alto.

Veniamo ora al **trattamento**.

L'azione di miglioramento sulle pareti vasali si esplica principalmente aumentando la consistenza del manicotto perivasale costituito da proteoglicani in fase gel.

La riduzione di questa gelificazione è una caratteristica costituzionale che porta ad una più facile fuoriuscita di liquido attraverso i pori endoteliali.

Utilizziamo la troxerutina, un bioflavonoide che:

1. Inibisce il catabolismo dell'adrenalina con miglioramento del tempo di contrazione dello sfintere precapillare
2. Inibisce la ialuronidasi enzima che idrolizza i mucopolisaccaridi
3. Inibisce la liberazione della principale amina vasoattiva, l'istamina
4. Potenzia l'azione collagenosintetica della vitamina C.

E utilizziamo il carbazocromo, un ortochinone derivato dall'adrenalina che agisce contraendo lo sfintere precapillare.

Quale via di somministrazione va privilegiata nell'uso di questi farmaci? Ovviamente quella locale. Le altre vie di somministrazione prevedono la veicolazione del farmaco attraverso il microcircolo. Dove non abbiamo una corretta circolazione ematica la quantità di farmaco che raggiunge la zona interessata è trascurabile. La riduzione circolatoria nel distretto interessato (arti inferiori) porterà ad una insufficiente quantità di farmaco con scarsa risposta clinica.

Preferiamo la somministrazione locale rispetto alla generale, perciò, senza abbandonare il trattamento generale, poniamo in primo piano la somministrazione per via transdermica o, meglio, intradermica.

La **mesoterapia**, tecnica di introduzione intradermica, in prevede l'introduzione di piccole quantità di farmaco nel derma. Questo consente sia una riduzione posologica, sia la sicurezza della risposta zonale.

La mesoterapia viene messa a punto per la prima volta in Francia da Michel Pistor. Come abbiamo detto prevede l'introduzione di piccole quantità di principio attivo nello spessore del derma. L'introduzione viene eseguita con piccoli aghi ricordando che il derma presenta uno spessore massimo di 3 mm. Gli esami xerografici ed ecografici hanno dimostrato che questo tipo di introduzione consente la formazione di piccoli pacchetti di farmaco che si liberano nell'arco di 5-7 giorni.

Vista la novità di introduzione del farmaco e le variazioni posologiche che l'accompagnavano, era necessario calcolare la quantità di farmaco da somministrare.

La corretta risposta clinica avviene solo somministrando la corretta quantità di principio attivo utile ad ottenere una risposta cellulare.

Se si somministrano quantità eccedenti di farmaco la cellula, sovrastimolata, tenta di difendersi o con processi di internalizzazione recettoriale (cioè scomparsa dei recettori attivati dal farmaco), o con il reclutamento recettoriale (cioè aumentando il numero di recettori presenti sulla superficie). In ogni caso otteniamo una variazione della fisiologia della cellula.

E' quindi importante calcolare la giusta quantità di principio attivo utile, non a variare le funzioni cellulari, ma ad ottimizzarle.

Abbiamo calcolato la quantità di farmaco che viene somministrata per via generale ad un paziente di peso medio (60 Kg). Da questo siamo risaliti alla quantità di farmaco che, con una somministrazione generale, interessa una singola cellula. Infine siamo risaliti alla quantità di cellule presenti nei tessuti trattati con mesoterapia nella P.E.F.S., ottenendo la quantità di farmaco da somministrare.

Il numero di molecole di farmaco di una dose giornaliera, somministrate per via generale, è di 10^{21} molecole.

Questo significa che, nella somministrazione farmacologica sistemica, circa 1000 molecole interessano una singola cellula.

Ci siamo quindi calcolati il numero di cellule presenti nello spessore di tessuto interessato dal trattamento mesoterapico e lo abbiamo sviluppato per i due arti.

Abbiamo ottenuto che il farmaco iniziale (prodotto per il trattamento sistemico) doveva essere diluito in D5.

Abbiamo voluto verificare questa indicazione con una sperimentazione clinica eseguita utilizzando farmaci omotossicologici contenenti il principio attivo già diluito in D5.

Considerando, però, che il trattamento viene eseguito ogni 6-7 giorni e che nell'uso una parte del farmaco viene persa, preferiamo utilizzare i principi attivi in una diluizione D3.

Questa diluizione può essere facilmente preparata all'inizio della giornata di lavoro.

Si diluisce la fiala di principio attivo in una bottiglia di soluzione fisiologica da 100 cc. Si ottiene una diluizione uno centesimale che corrisponde ad una D2.

Al momento del trattamento si preleva un millilitro della diluizione D2 e si porta in siringa a 10 cc., ottenendo la diluizione D3 utile al trattamento.

Quali zone trattare?

Abbiamo affermato che il problema della P.E.F.S. è microcircolatorio e, quindi, dovremmo trattare, completamente, tutti gli arti inferiori.

Abitualmente inseriamo le sostanze nelle zone di attivazione del sistema venoso e linfatico degli arti inferiori, codificate dall'agopuntura.

Il primo punto è il milza pancreas 9, posto sulla tuberosità tibiale interna. Il secondo punto è il milza pancreas 6, posto all'unione del terzo inferiore con il terzo medio lungo il margine interno della tibia. Il terzo punto è il milza pancreas 8, posto all'unione del terzo medio con il terzo superiore lungo il margine interno della tibia. Quarto punto, il fegato 8, posto al margine interno della piega poplitea, all'unione dell'inserzione del tendine del muscolo semitendinoso con quello del muscolo semimembranoso. E il quinto punto, fegato 11, posto alla piega dell'inguine, sull'arteria femorale.

Oltre ai punti descritti, utili ad attivare la circolazione veno-linfatica della gamba, si tratta, a tappeto, la zona panniculopatica ed, in particolare, la faccia esterna della coscia e la faccia interna del ginocchio.

Zone che non debbono mai essere trattate con la mesoterapia sono il gluteo e la faccia anteriore della coscia. Questo perché, anche la sola multipuntura, attiva la lipolisi e può determinare svuotamento del tessuto con comparsa di un diverso inestetismo.

Per la cessione graduale del farmaco, la mesoterapia viene eseguita inizialmente (3-4- sedute) una volta la settimana, per poi passare, alla cessazione dei sintomi soggettivi (dolore, pesantezza), ad una seduta ogni 15 giorni o ad una seduta al mese.

I principi attivi possono essere applicati anche topicamente utilizzando il passaggio transdermico di questi. Al trattamento locale possiamo abbinare anche un trattamento generale, sempre utile anche se poco attivo. Più che farmaci sintetici, oggi, preferiamo utilizzare fitopreparati.

Il trattamento sistemico prevede anche l'uso dell'endomodulazione. Con questo termine, derivato dall'endofarmacologia - Maurizio Ceccarelli 1990, si intende una stimolazione dell'organismo utile ad ottimizzare la produzione di componenti funzionali e strutturali dello stesso.

L'endomodulatore contiene principalmente glucosamina, precursore dei glicosaminglicani del manicotto perivasale dei capillari.

Oltre alla glucosamina contiene:

- . l'arginina e l'ornitina che inducono la formazione del GH;
- . la lisina che è il precursore dell'elastina, componente della parete vasale;
- . la diosgenina che è il pregnenolone vegetale ed ottimizza il progesterone regolatore degli estrogeni;
- . il manganese come sito attivo degli enzimi di trasformazione degli aminoacidi.

Si assumono due capsule al giorno, a stomaco vuoto.

Nel trattamento della P.E.F.S. è possibile utilizzare anche la carbossiterapia.

Il meccanismo d'azione della carbossiterapia consiste in una stimolazione diretta delle cellule muscolari lisce arteriolari con conseguente aumento della velocità di flusso ed apertura dei dispositivi di blocco a livello dei capillari e in una riduzione dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno con maggiore ossigenazione tissutale.

L'anidride carbonica in soluzione acquosa forma acido carbonico. Questo, anche se acido debole, si dissocia liberando ioni idrogeno che determinano un'acidificazione della soluzione.

Per effetto Bohr, in ambiente acido l'ossiemoglobina si dissocia liberando ossigeno. La liberazione di ossigeno determina un miglioramento degli scambi e dell'ossigenazione a livello tissutale.

Il trattamento di carbossiterapia è quindi utile sia nelle acrosindromi che nella panniculopatia.

Al trattamento farmacologico locale e sistemico, si abbina la fisioterapia al fine di ridurre l'edema da stasi.

La tecnica preferenziale è il **drenaggio linfatico** manuale secondo Vodder, una serie di manovre manuali utili ad attivare la progressione dei liquidi nel sistema linfatico. Il linfodrenaggio si esegue 2-3 volte la settimana.

La prima manovra è quella dello svuotamento dei linfonodi, al fine di creare dei vuoti utili ad accogliere la linfa stimolata.

Quindi si passa a movimenti di richiamo dei liquidi, utili ad allontanare il filamento connettivale che scorre parallelamente al vaso linfatico, consentendo l'apertura dei pori endoteliali.

Infine si effettua una stimolazione della progressione linfatica in senso centripeto.

In assenza della manualità di un bravo terapeuta, è possibile effettuare il trattamento con un apparecchio di **pressoterapia**.

L'apparecchio deve essere utilizzato a pressioni fisiologiche, 30-40 mm di mercurio.

La pressione viene somministrata tramite dei gambali pneumatici, formati da settori sovrapposti l'uno all'altro. I settori vengono gonfiati a due a due. Il trattamento viene effettuato 2-3 volte la settimana per 30 minuti.

Dopo aver restituito alla normalità la funzione del circolo venolinfatico, possiamo completare il trattamento con delle rifiniture estetiche, quali l'obliterazione dei vasi ectasici, tramite la **scleroterapia**.

L'occlusione si ottiene tramite una flebite chimica causata da un liquido introdotto all'interno del vaso.

Piccole quantità di liquido sclerosante vengono iniettate nel vaso principale dal quale origina il ramo delle teleangectasie.

Nella scleroterapia viene richiesta solo una buona manualità per l'incannulamento dei microvasi.

E' importante l'inserimento della giusta quantità di liquido per ottenere il risultato. Quantità troppo piccole non danno sclerosi. Quantità eccessive determinano una vasculite della zona con aumento dei capillari ectasici.

Parliamo ora del **trattamento degli eccessi adiposi**.

Il trattamento degli eccessi adiposi varia sulla base della disposizione del tessuto adiposo.

Gli eccessi adiposi generalizzati richiedono un trattamento sistemico (dietoterapia); quelli localizzati richiedono trattamenti locali di tipo lipolitico e/o lipoclasico.

Il trattamento degli eccessi adiposi può essere medico o chirurgico, ma sempre richiede prima una valutazione diagnostica.

Dobbiamo differenziare un eccesso generalizzato da uno localizzato. Il primo richiede un trattamento sistemico, il secondo uno locale.

Il **trattamento sistemico dell'adiposità generalizzata** richiede un regime dietetico ipocalorico. (Fabbisogno energetico -1300 Kcal) od un trattamento aminoacidico che diminuisca la secrezione dell'insulina ed aumenti quella del growth hormon.

Come detto, l'eccesso di grasso generalizzato non si determina con la misurazione del solo peso e dell'altezza (BMI). Ma con il calcolo della massa adiposa e con il confronto del valore determinato con quello normale.

L'eccesso adiposo generalizzato si corregge normalmente con una dieta ipocalorica.

Questa permette di ridurre l'apporto energetico del paziente riducendo il deposito sotto forma di grasso a parità di dispendio energetico.

Elaboriamo, ora, il fabbisogno energetico di un paziente.

Il fabbisogno energetico è uguale al metabolismo basale moltiplicato il fattore di attività e moltiplicato il fattore di stress.

Calcoliamo il metabolismo basale, cioè la quantità di energia necessaria per i normali processi vitali dell'organismo. L'equazione di Harris e Benedict ci aiuta a calcolare il valore del metabolismo basale. O, più semplicemente, il metabolismo basale viene calcolato moltiplicando un fattore, diverso per l'uomo e per la donna, per la superficie corporea e per il tempo (normalmente le 24 ore).

La superficie corporea si ottiene con la radice quadrata dell'altezza, espressa in metri, moltiplicata per il peso, espresso in chili, diviso 60.

Il fattore di attività varia a seconda delle abitudini del paziente tra 1,6 e 2,0.

Il fattore di stress varia tra 1,2 e 1,5.

La dieta giornaliera di un soggetto deve essere equilibrata nei contenuti e corretta nel numero di calorie. Dal valore calorico di questa dieta partiamo per calcolare la riduzione energetica necessaria al dimagrimento.

Dobbiamo determinare una perdita di 1 chilo di grasso la settimana per evitare perdita di massa magra.

Questo perché un chilo di grasso corrisponde a 9000 calorie, che divise in 7 giorni ci danno 1300.

La dieta ipocalorica determina però l'attivazione del processo biochimico della fame.

Questa (la fame) può essere ridotta stimolando con infiltrazioni intradermiche, irritanti, di acqua distillata dei punti specifici dell'agopuntura.

La stimolazione dello stomaco 36 riduce il senso di fame ed attiva i processi digestivi. Il punto viene reperato in una depressione presente lungo la linea mediana tra la tuberosità tibiale e la testa del perone. Si deve scendere lungo questa linea per 3 cun (un cun è uguale alla lunghezza della falange media del dito medio del paziente). Segnato il punto il paziente può anche autostimolare la zona nei momenti di fame.

Possiamo utilizzare anche l'endomodulazione somministrando triptofano per ottimizzare la formazione di serotonina (neuromediatore che stimola il centro della sazietà) o fenilalanina come precursore della colestochinina (neuromediatore che stimola il centro della sazietà).

Possiamo utilizzare anche la fitoterapia con:

- . Citrus Auranticum che contiene Sinefrina e Ephedra Sinica che contiene Efedrina, alcaloidi ad attività adrenergica che riducono l'appetito ma con tutta una serie di effetti collaterali sistemici.

- . Griffonia Simplicifolia che contiene 5-OH triptofano, precursore della serotonina che agisce sul centro della sazietà.

Sempre con la fitoterapia possiamo attivare la lipolisi con:

- . Garcinia Cambogia: contiene acido idrossicitrico capace di bloccare la sintesi di acetilcoenzima A e di ridurre la sintesi degli acidi grassi.

. Guaranà: contiene la guaranina, base xantinica capace di attivare la lipolisi (inibizione delle fosfodiesterasi)

Oppure effettuare un **trattamento aminoacidico**, tecnica medica per la veloce riduzione del grasso in eccesso basata su un particolare sistema alimentare.

Con questo termine s'intende, oggi, un particolare regime alimentare utile alla mobilitazione rapida degli eccessi adiposi generalizzati e/o localizzati. Questo trattamento viene anche indicato anche con il nome di dieta proteica. Preferiamo, però, non utilizzare questo termine perché la parola dieta deriva dal greco *diata*, "modo di vivere", ed il trattamento aminoacidico non può essere considerato tale essendo un sistema alimentare squilibrato quantitativamente e qualitativamente.

Si inizia a parlare di dieta proteica nel 1973 da George L. Blackburn, MD, PhD, Professore Associato di Nutrizione Clinica, Direttore della Divisione di Nutrizione della Harvard Medical School e Direttore del Centro per lo Studio di Medicina della Nutrizione, al Beth Israel Deaconess Medical Center di Boston, Massachusetts.

Blackburn inizia i suoi studi per proporre un'alternativa al digiuno assoluto, che portava a notevoli problemi clinici i pazienti trattati. Per questo supplementa il digiuno con la somministrazione di 1,2-1,5 grammi di proteine per chilo di peso in completa assenza di zuccheri. Ottiene così la mobilitazione rapida del tessuto adiposo senza intaccare la massa magra.

Gli studi di Blackburn non riguardano solo il lato clinico ma evidenzia anche delle novità sul metabolismo dei corpi chetonici. E, in particolare, che l'organismo può utilizzare per oltre il 25% del suo fabbisogno energetico i corpi chetonici. Che i corpi chetonici non hanno bisogno di proteine di trasporto e possono penetrare liberamente attraverso delle membrane cellulari. Ma, principalmente, che in soggetti con normale funzione pancreatica non inducono acidosi metabolica.

Approfondiamo questo concetto, importante per consentire l'uso del trattamento aminoacidico in sicurezza.

La funzione del pancreas endocrino, nei pazienti non diabetici, secerne un livello insulinemico adeguato a consentire la conversione dei corpi chetonici in Acetil-CoA ed il successivo metabolismo di questo prodotto metabolico.

Infatti, solo in carenza d'insulina si riduce il trasporto di glucosio nelle cellule dei tessuti. L'insulina, legandosi allo specifico recettore presente sulla membrana cellulare, consente l'apertura dei canali delle acquaporine e l'ingresso nella cellula del glucosio. Nel diabete, l'esaurimento di questo ormone determina uno stato di carenza di glucosio all'interno della cellula, che contrasta con la iperglicemia extracellulare.

La mancanza di glucosio non permette di mantenere costante il valore dell'acido ossalacetico, fondamentale per il funzionamento del ciclo di Krebs, e determina una incompleta ossidazione dei prodotti del catabolismo dei lipidi e aminoacidi (Acetil-CoA).

L'Acetil-CoA, punto finale del catabolismo proteico e lipidico, non può entrare nel Ciclo di Krebs. Questo determina una reazione tra le varie molecole di Acetil-CoA che porta alla formazione dei corpi chetonici (acetone, acido acetoacetico e acido beta-idrossibutirrico). I corpi chetonici formati vengono esportati, principalmente dal fegato, nel sangue e veicolati ai vari tessuti.

La mancanza di glucosio intracellulare non permette ai tessuti extraepatici di utilizzare i corpi chetonici (perché manca l'acido ossalacetico, OAA) e porta all'accumulo di questi nel sangue (chetonemia).

Dei tre corpi chetonici, due, l'acido acetoacetico e l'acido beta-idrossibutirrico sono acidi e quindi tendono a cambiare il valore del pH ematico causando l'acidosi metabolica. L'aumento dei radicali acidi determina prima un consumo dei sistemi tampone bicarbonato e, quando questi si sono esauriti, porta all'acidificazione del sangue, abbassando il valore fisiologico di 7,4. Un pH ematico inferiore a 7 porta al coma metabolico il paziente.

Invece, in presenza di una normale funzione pancreatica e di una normale concentrazione d'insulina non abbiamo un accumulo di corpi chetonici, non abbiamo cambiamento del valore del pH del sangue ed il rischio di acidosi metabolica.

Infatti, la normale funzione insulinemica consente il passaggio intracellulare del glucosio consentendogli di seguire la normale via glicolitica citoplasmatica.

Il glucosio, nella via di Embden-Meyerof, viene scisso in due molecole di acido piruvico o piruvato. La formazione del piruvato consente, per azione della piruvato carbossilasi, la formazione di ossalacetato (OAA). L'acido ossalacetico permette l'ingresso dell'Acetil-CoA nel Ciclo di Krebs e la sua successiva metabolizzazione finale.

Questo sistema metabolico ci consente di comprendere perché nel trattamento aminoacidico, pur avendo un'iniziale accumulo di corpi chetonici, non abbiamo il consumo del sistema tampone bicarbonato ed i rischi dell'acidosi metabolica.

Blackburn, nei suoi studi, evidenziò, inoltre, che i corpi chetonici possono essere utilizzati dal cervello come fonte di energia. Inficiando il concetto che il cervello poteva funzionare solo utilizzando il glucosio e dimostrando che questo organo può utilizzare, per l'80% del suo metabolismo energetico, i corpi chetonici.

I pazienti in trattamento con la Dieta di Blackburn evidenziavano, inoltre, un'assenza del senso di fame ed uno stato di benessere psicologico che consentiva, anche in notevole carenza energetica, una normale vita lavorativa e sociale. Questo va imputato ad uno dei corpi chetonici prodotti, l'acido beta-idrossi-butirrico.

L'acido beta-idrossi-butirrico agisce a livello cerebrale riducendo il senso di fame e migliorando il tono dell'umore del paziente. Questo perché l'acido beta-idrossi-butirrico interferisce sulla concentrazione di serotonina a livello cerebrale ed il miglioramento della concentrazione di questo neurotrasmettitore porta sia a stimolazione del centro ipotalamico della sazietà, sia ad un effetto antidepressivo con miglioramento del tono dell'umore.

La diffusione in Italia di questo programma di alimentazione deve essere riconosciuto all'Unità di Nutrizione Clinica dell'Ospedale "Moscati" di Avellino, diretto dal Dott. Giuseppe Castaldo, dove questo trattamento è stato eseguito a lungo sia su pazienti ricoverati che su pazienti ambulatoriali.

Giuseppe Castaldo, oltre a svolgere l'importante lavoro clinico, in collaborazione con il Prof. Maurizio Ceccarelli, direttore dell'Ae.Phy.Med. Centre, ha evidenziato le risposte endocrine conseguenti all'uso di questo trattamento, e in particolare la riduzione dei livelli di insulina e l'elevazione dell'ormone della crescita.

L'assunzione di aminoacidi, contenenti arginina ed ornitina, induce la neoformazione di growth hormon e l'assenza di zuccheri nell'alimentazione determina una caduta dei livelli d'insulina. Questo consente di bloccare la liposintesi e di indurre, in modo indiretto, un'attivazione della lipolisi.

L'insulina è il principale ormone liposintetico, infatti facilita il passaggio del glucosio e degli acidi grassi nell'adipocita consentendo la formazione dei trigliceridi.

Questa attività è svolta a tre livelli:

- Azione a livello del Recettore di Attivazione del Perissosoma (PARR), con successiva formazione dell'mRNA responsabile della costruzione della lipoproteinlipasi (enzima necessario alla captazione degli acidi grassi contenuti nelle lipoproteine circolanti nel sangue);
- Attivazione della funzionalità della lipoproteinlipasi con aumento della captazione degli acidi grassi dal sangue e della trasmissione di questi negli adipociti;
- Attivazione del recettore insulinico sulla membrana degli adipociti con conseguente apertura dei canali delle acquaporine e maggior apporto di glucosio nell'adipocita. Il glucosio viene convertito in glicerolo fosfato, questo si unisce con gli acidi grassi e permette la formazione dei trigliceridi.

Essendo molto attivo il metabolismo del tessuto adiposo, nell'arco di 3-4 settimane i trigliceridi intradipocitari vengono scissi (lipolisi) e ricostruiti (liposintesi), la caduta dei livelli d'insulina si traduce nel blocco della liposintesi e nell'attivazione, indiretta, della lipolisi.

Anche l'elevazione dei valori dell'ormone della crescita partecipano all'attivazione indiretta dell'idrolisi dei trigliceridi intradipocitari. Il Growth Hormon induce la fosforilazione del recettore PPAR. In biologia molecolare, la fosforilazione del recettore determina la sua inattivazione. Pertanto, una riduzione della sintesi di lipoproteinlipasi e, conseguentemente, della liposintesi con attivazione, indiretta, della lipolisi.

Ciò è confermato da studi di biologia molecolare fatti da Loftus e Lane. Questi, in una pubblicazione del 1997 dimostrarono come, sia l'insulina che gli estrogeni, agiscano a livello del C/EBP e del PPAR (fattori di trascrizione che promuovono l'espressione di certi geni interagendo con il promoter) attivando trascrittasi per la formazione della lipoproteinlipasi. Nello stesso lavoro, gli Autori, dimostrarono che il GH induce la fosforilazione del PPAR, bloccandolo, con conseguente inibizione dell'adipogenesi.

Il lavoro di Loftus e Lane ci permette di allargare l'utilizzazione del trattamento aminoacidico anche alle adiposità localizzate in sede trocanterica, nel corpo femminile.

Infatti, a livello del grasso distribuito nella zona trocanterica e dei fianchi, nel corpo della donna, gli ormoni estrogeni stimolano l'adipogenesi attraverso l'attivazione dei C/EBP e PPAR e la sintesi della lipoproteinlipasi. Questo determina una resistenza alla mobilizzazione del tessuto adiposo in queste zone.

Il perché di quest'azione degli ormoni sessuali va ricercato in un significato evolucionistico. La donna ha come principale funzione biologica la procreazione e, indipendentemente dal suo stato alimentare, deve essere in grado, alla nascita del bambino, di fornire un giusto apporto energetico con la lattazione. Il grasso localizzato nel distretto inferiore del corpo, resistente in tempi normali alla lipolisi, rappresenta una riserva naturale di energia capace attivarsi e liberare acidi grassi nella fase dell'allattamento.

Su queste basi, il trattamento aminoacidico può essere utilizzato anche nel trattamento delle adiposità localizzate. Infatti, il processo di fosforilazione dei recettori C/EBP e PPAR ne determina il blocco funzionale, portando alla mobilizzazione del grasso da questi distretti. Inoltre, nel caso di un successivo aumento di tessuto adiposo, questo è distribuito in modo più armonico nel corpo senza depositarsi, prevalentemente, in sede trocanterica.

Da quanto esposto, possiamo concludere che il trattamento aminoacidico consente una variazione dell'equilibrio tra la lipolisi e la liposintesi con un'indiretta attivazione della mobilizzazione del tessuto adiposo. Dato il rapido metabolismo del tessuto adiposo (settimane 3-4), è possibile ottenere una mobilizzazione rapida e significativa del grasso con questo intervento.

La massiccia mobilitazione di grasso consente al paziente di compensare il suo fabbisogno energetico rispetto alla quantità calorica assunta. Infatti, durante il periodo di trattamento, il paziente assume un quantitativo energetico molto basso (400-500 kcal/die). Tale importo non sarebbe sufficiente per consentire una vita normale ad un paziente che normalmente presenta un fabbisogno energetico di 2000-3000 calorie al giorno. L'indiretta attivazione della lipolisi consente, però, di integrare le calorie mancanti con l'idrolisi dei trigliceridi intradipocitari. Questo permette sia un normale metabolismo energetico al paziente, sia un rapido dimagrimento. Infatti, l'utilizzazione, ogni giorno, di 2000 calorie prelevate dal tessuto adiposo consente una perdita di circa 250 grammi di grasso. Questo spiega la rapida perdita di peso (fino a 10-15 chili di grasso in 30-40 giorni).

Esposti i principi scientifici alla base del trattamento aminoacidico, ora vediamo il protocollo pratico.

La prima visita del paziente deve prevedere, oltre al classico esame obiettivo, una valutazione antropometrica utile a calcolare la massa grassa, massa magra, la massa acquosa ed fabbisogno energetico. Questo viene fatto con:

1. La Plicometria secondo Durnin per la Massa Grassa.
2. L'Arm Muscolar Area per la Massa Muscolare.
3. La Natriemia o l'Impedenziometria per il Total Body Water.
3. L'Equazione di Harrison-Benedict corretta con i Fattori di Attività e di Stress, per il Fabbisogno Energetico.

La prescrizione degli esami clinici di base deve essere completata con la richiesta dei valori dell'insulina e del growth hormon per avere un indice prognostico sulla tempo di risposta al trattamento. Ovviamente i soggetti con alti valori basali d'insulina e bassi valori basali di growth hormon risponderanno più rapidamente al trattamento.

Il calcolo dell'apporto aminoacidico da somministrare ogni giorno viene determinato sulla base di 1,5 grammi di aminoacidi per chilo di peso del paziente. Si preferisce somministrare gli aminoacidi mediante una pompa continua collegata a sondino naso-gastrico. Questo per due ragioni, la presenza di un tubo nello stomaco blocca la necessità psicologica del paziente ad assumere alimenti extra per via orale;

l'introduzione degli aminoacidi attraverso la pompa meccanica, a velocità costante ed in modo continuo, consente, di mantenere alto il valore di colecistochinina e la sua azione stimolante a livello del centro della sazietà.

E' importante, durante il trattamento, verificare che non ci sia perdita di massa magra. Questo viene fatto, sia con il controllo della composizione corporea, sia con la determinazione del bilancio di azoto.

Il Bilancio di Azoto si determina applicando la seguente formula:

Azoto Introdotto - Azoto Eliminato

Il valore che risulta deve essere sempre non inferiore a zero. Valori positivi indicano un aumento della massa magra. Valori negativi indicano perdita di massa magra.

Le proteine contengono una quantità di azoto pari al valore di 6,25 per grammo. Perciò per calcolare la quantità di azoto introdotta nel nostro organismo dobbiamo dividere i grammi di proteine per il valore di 6,25. L'azoto catabolico corrisponde al valore dell'urea, determinato nelle urine del paziente, sommato alla perdita biologica (cute, feci) che corrisponde ad un valore medio di 3.

In caso di valori negativi, si deve sospendere il trattamento per verificare le cause che l'hanno determinato. Solitamente un contenuto proteico inadeguato o una composizione aminoacidica irregolare. Riguardo la composizione aminoacidica del prodotto utilizzato, si deve ricordare che questa si deve sovrapporre a quella indicata da Meinster in Biochemistry of Aminoacids riguardo la nutrizione parenterale. In caso di percentuali diverse non può avvenire una corretta sintesi proteica e questo determina perdita di massa magra e bilancio azotato negativo.

Il ciclo di trattamento aminoacidico con sondino dura tra i 10 ed i 15 giorni. In ogni caso non si devono superare i 21 giorni perché dopo questo tempo l'increzione del GH si stabilizza e la sua azione diminuisce.

Il trattamento può essere ripetuto più volte, intervallandolo con 15 giorni di una dieta ipocalorica (fabbisogno energetico del paziente - 1000 Kcal) classica (30% di proteine, 20% di grassi e 50% di zuccheri).

Vediamo ora il trattamento delle **adiposità localizzate**.

Dobbiamo differenziare un'adiposità ipertrofica da una iperplastica. La prima può essere trattata attivando la lipolisi, la seconda richiede una lipoclasti (distruzione del tessuto adiposo).

L'attivazione della lipolisi richiede l'uso di farmaci inibenti l'azione delle fosfodiesterasi.

E di farmaci che veicolino gli acidi grassi liberi nei mitocondri impedendo la loro riesterificazione.

L'attivazione della lipolisi non può essere indotta direttamente per i possibili effetti collaterali dei farmaci beta stimolanti (tiroxina, catecolamine). L'attivazione indiretta si effettua con il blocco delle fosfodiesterasi 3 indotto dalle basi xantiche (aminofillina). Gli acidi grassi liberati per idrolisi vengono veicolati nei mitocondri dalla carnitina e qui subiscono la metabolizzazione finale.

Anche in questo caso il farmaco viene diluito prima dell'uso. Una fiala di aminofillina e mezza fiala di carnitina vengono diluiti a 100 cc con soluzione fisiologica, ottenendo una diluizione D2.

Al momento dell'uso un millilitro della soluzione D2 viene diluito con 9 cc. Di soluzione fisiologica ottenendo una diluizione D3.

Si effettuano iniezioni intradermiche del principio attivo, a tappeto su tutta la zona interessata.

La cessione graduale dei principi attivi, caratteristica della mesoterapia, porta ad una somministrazione settimanale degli stessi.

Le forma iperplastiche richiedono una distruzione del tessuto adiposo in eccesso (lipoclasti).

La lipoclasti può essere medica o chirurgica. La prima prevede l'intervento di liposcultura.

Le tecniche mediche utilizzate sono:

- . Ossigenoclasti
- . Adipoclasti Osmotica
- . Adipoclasti Emulsiva
- . Adipoclasti per Apoptosi
- . Idrolipoclastia Ultrasonica

Ossigenoclasti - L'uso dell'ossigeno in medicina estetica deve essere riservato al trattamento classico (distruttivo) delle volumetrie di tessuto in eccesso (adiposità localizzate). Infatti la sua azione biologica è ossidativa e quindi dannosa se non regolata.

L'ossigeno è normalmente utilizzato dalle cellule per ossidare le deidrogenasi ridotte prodotte dai vari metabolismi catabolici. Questa ossidazione avviene a livello della catena del trasporto degli elettroni presente nei mitocondri ed è accoppiata alla fosforilazione ossidativa e porta alla formazione di ATP (molecola ad alto contenuto energetico). Nel corso di questa serie di reazioni enzimatiche l'atomo dell'ossigeno riceve due elettroni che, oltre a completare il suo ottetto, gli consentono di legarsi a due ioni idrogeno formando una molecola di acqua. Questo processo, permesso dalla citocromossidasi, richiede un tempo intermedio. Infatti la presenza di due elettroni con il medesimo spin sullo stesso orbitale consente l'accesso del primo elettrone facilmente, mentre per il secondo, la necessità di invertire lo spin prima dell'unione, porta ad un rallentamento temporale. In questo tempo intermedio, infinitesimale, l'ossigeno, con un elettrone in più e quindi in forma radicalica, può liberarsi (escape) e ossidare le strutture biologiche cellulari con danno funzionale e strutturale.

Tutti i tessuti utilizzano ossigeno per le loro reazioni ossidative ed un grammo di tessuto utilizza 6×10^{20} molecole di ossigeno per ogni minuto di attività metabolica. L'iperossia (aumento della concentrazione parziale di ossigeno) non migliora lo stato metabolico del tessuto, come alcuni pensano, ma, al contrario, determina danno biologico. Infatti, David Joyce in un articolo del 1987 pubblicato su *Adverse Drug Reaction Bulletin* ci descrive i danni biologici dell'iperossia:

"... L'iperossia determina la trasformazione della xantina deidrogenasi in xantina ossidasi. Questa utilizza O^2 al posto del NAD generando O^{2-} (radicale libero dell'ossigeno). L'eccessiva formazione di radicali liberi dell'ossigeno annulla i meccanismi di difesa degli antiossidanti cellulari e determina ossidazione dei tessuti con lipoperossidazione delle membrane biologiche, danno e morte cellulare."

Da ciò, generare un'iperossia nei tessuti mediante l'infiltrazione di ossigeno medico, genera danno lipoperossidativo nelle cellule che li compongono con morte cellulare e riduzione del volume del tessuto. Se consideriamo l'introduzione di un millilitro di gas, contenente 6×10^{22} molecole di ossigeno, in 10 grammi di tessuto abbiamo una concentrazione in ossigeno dieci volte maggiore del normale con conseguente iperossia e danno classico.

Considerando che l'ossigeno è una sostanza apolare e manifesta una debole tendenza a disciogliersi in acqua e che i tessuti biologici sono principalmente composti di acqua, l'infiltrazione di ossigeno nei tessuti porta ad una localizzazione dello stesso nel punto d'introduzione e la sua diffusione locale può avvenire soltanto manipolando il tessuto. Questo ci assicura dalla diffusione a distanza dell'ossigeno e dal possibile danno da questo in parenchimi nobili. La sua apolarità permette una miglior diffusione nel tessuto adiposo, zona dove normalmente desideriamo una riduzione di volume (adiposità localizzate e/o lipomi).

Altra cosa importante da evidenziare nell'uso dell'ossigeno per la clasi del tessuto adiposo è che la produzione dei radicali liberi (responsabili del danno) avviene solo all'interno della cellula per attivazione del sistema xantina-deidrogenasi/xantina-ossidasi. Questo consente un'autolimitazione del danno perché la produzione intracellulare di radicali liberi dell'ossigeno si blocca con la morte della cellula stessa.

Da quanto esposto, possiamo evidenziare che, al di là del danno classico richiesto per la zona in trattamento, non esiste possibilità di problemi clinici che possano limitare l'uso dell'ossigeno medico nel trattamento di Ossigenoclasti. Anche il pensiero che il gas possa produrre emboli gassosi, deve essere completamente confutato perché l'ossigeno gorgogliante nel sangue viene immediatamente fissato all'emoglobina dei globuli rossi e non può indurre questo problema.

Il nostro protocollo nel trattamento delle adiposità localizzate prevede l'infiltrazione intradiposa di 1 millilitro di ossigeno medico per centimetro cubo di grasso, con una manipolazione profonda immediatamente successiva all'infiltrazione. Il trattamento si ripete ogni 7-14 giorni fino ad ottenimento del risultato.

Adipoclasti Osmotica. Le soluzioni ipotoniche agiscono determinando il passaggio di acqua attraverso la membrana cellulare. Questo porta al rigonfiamento della cellula fino ad un massimo che determina la rottura della parete e morte cellulare.

Adipoclasti Emulsiva - Le soluzioni emulsive agiscono determinando la solubilizzazione della componente lipidica della struttura lipo-proteica della membrana cellulare. Il detergente utilizzato per questa funzione è il desossicolato. L'alta capacità detergente di questa sostanza ne obbliga l'uso in diluizione (0,4%) per evitare possibili danni ai tessuti trattati. Infatti, l'azione di rottura delle membrane si può evidenziare anche a livello dei polimorfo nucleati con liberazione di mieloperossidasi, enzimi lisosomi ali, proteasi, etc. che, se in grande quantità possono portare a necrosi del tessuto. In proposito, vogliamo ricordare le affermazioni ufficiali sulla pericolosità dell'uso di soluzioni a base detergente:

***Warning from the FDA** A little research will reveal dangerous Lipostabil (Phosphatidylcholine, Deoxycholate) side effects. The FDA has not approved this weight loss product because of the reports they receive regarding the adverse side effects. Reports about scarring and intense pain under the skin were related to Lipostabil. The FDA also reputed their capability because there is no substantial evidence regarding the claim that they can help burn fats when injected. Complementing the warning from the FDA is UK's warning about the product. Warnings from these countries should be considered a good indication that you should avoid this product.*

***Detergent Effects of Sodium Deoxycholate Are a Major Feature of an Injectable Phosphatidylcholine Formulation Used for Localized Fat Dissolution,** Adam M. Rotunda MD, Hiroyuki Suzuki BS, Ronald L. Moy MD, Michael S. Kolodney MD, PhD, Dermatologic Surgery, Volume 30, Issue 7, pages 1001-1008, July 2004*

Conclusions. The phosphatidylcholine formula popularly used in subcutaneous injections for fat dissolution works primarily as a detergent causing nonspecific lysis of cell membranes. Our findings suggest that sodium deoxycholate is the major active component responsible for cell lysis. Detergent substances may have a role in eliminating unwanted adipose tissue. It is advised that physicians use caution until adequate safety data are available

Tissue-Toxic Effects of Phosphatidylcholine/Deoxycholate after Subcutaneous Injection for Fat Dissolution in Rats and a Human Volunteer

Sanja Schuller-Petrovic Md, Gerald Wölkart, Gerald Höfler Md, Nikolaus Neuhold Md, Franz Freisinger Md, Friedrich Brunner Phd, Dermatologic Surgery Volume 34, Issue 4, pages 529-543, April 2008

Conclusions. Injection lipolysis with PC/DC causes tissue fibrosis and necrosis of adipose and vascular tissues in rat and man, making the long-term safety of PC/DC for nonsurgical treatment of subcutaneous fat deposits uncertain.

Anche perché ci risulta in commercio un medical device che maschera con una errata scrittura della formula chimica (sale sodico dell'acido (3 α ,5 β ,12 α)-3,12-diidroxi-5-colano-24-oico), la presenza di desossicolato di sodio (sodium 3- α ,12- α -dihydroxy-5- β -cholan-24-oate), per di più in concentrazione non definita.

Adipoclasti per Apoptosi - L'ultima soluzione proposta ed utilizzata per la sua azione lipoclastica è un soluzione che può indurre il processo di apoptosi adipocitaria. Quando le cellule subiscono un danno d'intensità tale da non poter essere riparato, si attiva un particolare processo, detto apoptosi, che porta alla morte spontanea della cellula. Si attiva una cascata enzimatica che inizia con la liberazione dal mitocondrio del citocromo c. Questo si lega alle procaspasi, attivandole in caspasi e determinando l'innescamento di endonucleasi, che frammentano il materiale nucleico e di proteasi che lisano il materiale citoplasmatico portando all'espressione, fuori della membrana cellulare, di residui di fosfatidilserina. Questi, non riconosciuti come componenti cellulari, determinano la fagocitosi cellulare da parte dei macrofagi.

Il processo apoptotico è presente nel tessuto adiposo con il fine di eliminare gli adipociti che hanno terminato il loro ciclo vitale. Il nostro scopo è quello di attivare questo processo in modo da determinare la morte degli adipociti normali, che eccedono in numero.

L'Apoptosi è il processo di morte cellulare programmata. E' caratterizzata da una serie di eventi biochimici che portano ad alterazioni cellulari caratteristiche e alla morte. Questi cambiamenti includono il blebbing, il restringimento delle cellule, la frammentazione nucleare, la condensazione della cromatina e la frammentazione del DNA cromosomico. A differenza della necrosi, che è una forma di morte cellulare traumatica che deriva dalla lesione cellulare, l'apoptosi produce frammenti di cellule chiamate corpi apoptotici che i fagociti sono in grado d'inglobare e rimuovere rapidamente prima che il contenuto della cellula possa riversarsi verso le cellule circostanti e causare danni.

Una cellula avvia l'attivazione intracellulare apoptotica in risposta ad uno stress o di un danno non riparabile. Il processo è caratterizzato da un'attivazione a cascata di enzimi, controllata da proteine regolatrici che possono interrompere il percorso in ogni momento. Due percorsi possono attivare il processo apoptotico, una via intracellulare e una extracellulare. La via intrinseca è condizionata dalla variazione intracellulare degli ioni calcio che provoca rigonfiamento mitocondriale attraverso la formazione di pori della membrana e aumentando la permeabilità della membrana mitocondriale. Proteine mitocondriali conosciute come SMACs vengono rilasciate nel citosol a seguito di questo aumento della permeabilità. Le SMAC si legano all'inibitore delle proteine dell'apoptosi (IAP) e lo disattivano, impedendo allo IAP di arrestare il processo apoptotico e quindi permettendo l'apoptosi di procedere. Lo IAP normalmente sopprime l'attività di un gruppo di proteasi chiamato caspasi. Ci sono due tipi di caspasi: caspasi iniziatrici (8,10,9,2) e caspasi effettrici (3,7,6). Le caspasi effettrici attivate stimolano una serie di proteine intracellulari (endonucleasi, proteasi) ad effettuare il programma di morte cellulare. Dai mitocondri è rilasciato il Citocromo c, questo, una volta rilasciato, si lega con il fattore di attivazione delle proteasi apoptotiche-1 (Apaf-1) alla pro-caspasi-9 per creare un complesso conosciuto come apoptosoma. E' la forma attiva della caspasi-9, che attiva l'effettore caspasi-3.

Le cellule danneggiate dall'apoptosi vengono eliminate dai fagociti in un processo definito efferocitosi. Il danno apoptotico porta all'espressione sulla superficie cellulare di strutture dette corpi apoptotici caratterizzati dalla fosfatidilserina, sulla loro superficie. La fosfatidilserina si trova normalmente sulla superficie citosolica della membrana plasmatica, ma viene ridistribuita durante l'apoptosi sulla superficie extracellulare. Queste molecole sono uno stimolo per la fagocitosi da parte dei macrofagi. La rimozione delle cellule da parte dei fagociti avviene in modo ordinato senza provocare una risposta infiammatoria.

Gli studi sull'azione delle varie sostanze antiossidanti ha rilevato che questa loro funzione è presente quando sono in una concentrazione limitata. Il loro eccesso svolge un effetto paradossale portando, anziché ad una protezione del danno, alla attivazione del danno per produzione di radicali liberi. Questo riguarda tutte le sostanze antiossidanti ed, in particolare, l'acido ascorbico. Questo, in presenza di metalli di transizione, porta all'attivazione della Reazione di Fenton e alla formazione di radicali idrossilici che danneggiano la cellula. In particolare, i radicali liberi dell'ossigeno inducono un aumento della permeabilità dei canali del calcio cellulari con conseguente induzione del processo apoptotico.

Alcuni recenti studi, hanno evidenziato questa capacità di danno proprio a livello degli adipociti. (*The effect of local injection with vitamin C to adipocytes apoptosis, Gao Yan Wei Qiang Chen ShiHai, Journal of Chinese Medicine Research, 2009 Vol. 9 No. 6 pp. 325-329*). Riportando la concentrazione di 0,12-0,24% come quella necessaria al danno apoptotico.

In un altro lavoro (*Relationship between ascorbyl radical intensity and apoptosis-inducing activity, Sakagami H, Satoh K, Ohata H, Takahashi H, Yoshida H, Iida M, Kuribayashi N, Sakagami T, Momose K, Takeda M., Anticancer Res. 1996 Sep-Oct;16(5A):2635-44*) si parla dell'induzione di apoptosi con 1-10 mMoli di acido ascorbico. Con un semplice calcolo, sapendo il Peso Molecolare dell'Acido Ascorbico (176), possiamo risalire alla quantità di vitamina che dobbiamo utilizzare. 5,68 mMol., valore intermedio di danno, corrispondono ad un grammo di vitamina C. (1000/176)

Per migliorare la nostra risposta clinica, la nostra soluzione apoptogenetica sarà formata dalla diluizione di 1 grammo di Vitamina C in 100 ml di acqua distillata. Con il fine di sommare al danno da acido ascorbico anche quello osmotico

L'Idrolipoclasia Ultrasonica utilizza il danno della cavitazione prodotta dagli ultrasuoni sopra una soluzione acquosa per ottenere una lipoclasia.

Il concetto dell'idrolipoclasia ultrasonica fu messo a punto da M. Ceccarelli nei primi anni 90 e questo razionale fu successivamente pubblicato in un libro.

La tecnica è stata nel tempo verificata, nei suoi effetti lipoclasici, sia clinicamente che strumentalmente, in sedi universitarie ed ospedaliere.

Ci si chiede, ora, perché dal 1990 ad oggi questa tecnica non abbia avuto un grande successo.

La liposcultura, tecnica chirurgica per il trattamento delle adiposità localizzate in eccesso, ha fatto sempre la parte del leone per la sua rapidità di soluzione.

Oggi, con la perdita d'interesse delle pazienti verso gli interventi chirurgici, l'idrolipoclasia ultrasonica ha ripreso vigore.

Oggi, numerose ditte nel mondo hanno ripreso il concetto dell'idrolipoclasia ultrasonica, stimolato anche dai problemi che la liposuzione ha presentato.

Ma approfondiamo i concetti fisico-chimici sui quali si basa questa metodica. Iniziamo con lo studio degli ultrasuoni.

Gli ultrasuoni sono delle onde meccaniche ad elevata frequenza, oltre 20.000 cicli al secondo.

Il flusso di onde ultrasoniche nasce utilizzando le proprietà piezoelettriche o magnetostrittive di alcuni cristalli, cioè la loro capacità di contrarsi ed espandersi sotto l'azione di un campo elettrico o di un campo magnetico alternante.

Gli effetti biologici

Gli effetti prodotti dagli ultrasuoni sopra un materiale biologico possono essere raggruppati in:

a) micromeccanici

b) termici

c) di cavitazione

Effetti micromeccanici

Dobbiamo immaginare l'onda ultrasonica come un forte vento che incide sul materiale biologico con una forza proporzionale all'intensità degli ultrasuoni.

Gli effetti micromeccanici determinano spostamento e traslocazione delle molecole organiche intracellulari, con rottura di cromosomi e di macromolecole, conglomerazione molecolare per rottura di ponti di legame, modificazione della struttura spaziale delle proteine.

Questi conseguono al fatto che le macromolecole proteiche presentano più strutture spaziali. La primaria è formata da legami covalenti, resistenti al movimento meccanico.

Invece, le altre strutture sono formate da legami deboli, (polari, idrogeno, etc.) che richiedono di una particolare vicinanza spaziale dei gruppi che li costituiscono. Essendo unioni deboli è sufficiente una debole energia per romperli e provocare l'allontanamento dei gruppi chimici che li formano. La perdita delle strutture spaziali secondarie, terziarie e quaternarie determina perdita di funzione della macromolecola.

Effetti termici

Gli effetti termici degli ultrasuoni vanno attribuiti al così detto effetto Joule.

L'onda meccanica degli ultrasuoni aumenta l'energia cinetica (= movimento proprio di un corpo) delle molecole: per la Legge di Joule l'energia delle molecole in movimento è liberata in parte sotto forma di calore

Si ha un aumento della temperatura del materiale biologico. A partire da 37° C (valore fisiologico) inizia la denaturazione proteica, e pertanto la perdita delle funzioni cellulari.

La cavitazione

Si tratta di un fenomeno che avviene in un liquido sottoposto ad una forte variazione di pressione. Quando un'onda ultrasonica incide su un liquido crea un'alternanza di compressioni e depressioni. Quando il valore della pressione applicata è inferiore alla tensione di vapore del liquido (= depressione), il liquido si trasforma in vapore sotto forma di piccole bollicine.

Quando il valore della pressione raggiunge il suo valore massimo comprime le bollicine, producendo un'implosione che causa onde di pressione.

Se la zona dove colpiscono le onde di pressione è sempre la stessa si arriva a produrre danno. Questo processo, con ultrasuoni di 100 KHz, a potenza adeguata, avviene centomila volte in 1 secondo. Questo fenomeno si produce anche sulle eliche di barche ed aeroplani, ed è di tale importanza da indurre erosione del metallo.

Si valuta che la pressione liberata dall'implosione di una bolla di cavitazione può raggiungere le 1000 atmosfere (motivo della potente azione corrosiva).

Il fenomeno della cavitazione può essere valutato con l'impiego del numero di cavitazione definito attraverso la seguente relazione:

$$n = \frac{P_a + P_s + P_v}{(d/2) \times V^2}$$

dove P_a , P_s e P_v sono la pressione applicata, la idrostatica e la tensione di vapore; d la densità e V la velocità, sempre riferiti al liquido.

Cioè, la tendenza di un liquido a cavitare è direttamente proporzionale alle pressioni applicate, ed inversamente proporzionale alla sua densità e alla sua velocità di movimento.

In rapporto al valore della densità, affinché la cavitazione si produca nei tessuti, si ha bisogno di intensità 1000 volte superiori a quelle necessarie per i liquidi.

Tuttavia, bisogna considerare che il corpo umano è costituito per un 60 per cento di acqua (anche se nel tessuto adiposo ne abbiamo solo il 18%).

Perciò, l'infiltrazione di acqua nel tessuto e l'immediata applicazione degli ultrasuoni determina cavitazione del liquido, formazione di microbolle, implosione di queste e danno del materiale biologico circostante.

Ugualmente possiamo affermare che le strutture più delicate, come le cellule endoteliali e le cellule adipose, saranno più facilmente danneggiate delle strutture più resistenti: tessuti connettivi, osso, etc. La ILCUS si usa per produrre una riduzione volumetrica di tessuti costituiti da strutture sensibili al danno meccanico prodotto per l'esplosione delle microbolle di cavitazione.

L'intensità di un suono dipende dall'ampiezza (A) del movimento vibratorio della fonte che lo produce, perciò quanto maggiore è l'ampiezza dell'onda, maggiore è la quantità di energia (potenza acustica) che genera. Dipende anche dalla superficie di detta fonte sonora.

Nel Sistema Internazionale l'intensità acustica si misura in watt per metro quadrato: in simboli = W/m^2

La frequenza è una misura che indica il numero di onde che si ripetono in un'unità di tempo.

Può misurarsi l'intervallo di tempo tra gli istanti iniziali di due onde consecutive (= periodo) e calcolare la frequenza come misura risultante da questa durata. 1 KHz è uguale a 1000 onde per secondo. 1 MHz è uguale a 1 milione di onde per secondo

Maggiore è la frequenza (numero di onde per secondo) e minore è la capacità di penetrare dentro i tessuti. Infatti l'elevato numero di onde per secondo determina una perdita dell'intensità e quindi della forza di penetrazione.

Le limitazioni normative sull'uso di ultrasuoni ad alta potenza hanno portato all'uso di ultrasuoni a bassa frequenza per indurre una cavitazione da aumento del tempo di depressione. Ma le basse frequenze portano ad una penetrazione maggiore degli ultrasuoni a livello dei tessuti profondi, con possibile danno agli organi interni.

La nostra proposta attuale è una revisione della tecnica classica dell'ILCUS.

Proponiamo la:

Idrolipoclasia Fisico-Chimica ed Ultrasonica con Lipocleaning

Questa prevede:

- . Infiltrazione del tessuto adiposo con una soluzione ad effetto "clasico"
- . Applicazione di ultrasuoni di alta potenza
- . Drenaggio dei trigliceridi e del materiale biologico prodotto per distruzione cellulare

Infiltrazione del tessuto adiposo con una soluzione ad effetto "clasico" sopra le cellule

Si propongono due soluzioni con effetto "clasico" cellulare:

- . Le soluzioni ipotoniche

. Le soluzioni a base di acido ascorbico e sale ferrico.

La pressione osmotica è una proprietà colligativa delle soluzioni.

È una delle principali caratteristiche da considerare nei rapporti tra liquidi intra ed extravasali.

Quando due soluzioni con lo stesso solvente, ma a concentrazioni differenti, sono separate per una membrana semipermeabile, le molecole di solvente si muovono dalla soluzione meno concentrata alla più concentrata per uguagliare la concentrazione delle due soluzioni. La pressione che è necessaria applicare alla soluzione affinché il passaggio del solvente non avvenga è la "pressione osmotica"

Per questo, se poniamo una cellula in acqua (soluzione meno concentrata) l'acqua entrerà nella cellula per diluire la concentrazione interna sino alla rottura della cellula stessa.

Sulla base di quanto sopra esposto, l'aggiunta di acido ascorbico potenzierà l'effetto di danno con induzione del processo apoptotico.

Dobbiamo calcolare il volume corretto da infiltrare nel tessuto adiposo, in vivo. Infatti la soluzione ipotonica inserita cambia la sua osmolarità mescolandosi ai liquidi tissutali e viene anche rapidamente drenata dal microcircolo. Da quanto esposto, vediamo praticamente la tecnica.

Si esegue una vasocostrizione della zona con il freddo, per ridurre il drenaggio. Si inseriscono 2 ml di soluzione per ogni centimetro quadrato di cute, per mantenere l'iposmolarità. Si applicano, tangenzialmente gli ultrasuoni ad elevata potenza.

Se il danno prodotto è superiore ai 400 centimetri cubi di grasso, si effettua un drenaggio meccanico dei trigliceridi liberati.

Terminiamo con il trattamento dell'**ipotonìa del gluteo**.

Il trattamento prevede:

- . Trofizzazione o ipertrofizzazione del muscolo
- . Integrazione proteica
- . Endomodulazione

La trofizzazione della muscolatura prevede una normale attività fisica che porti le fibrocellule muscolari al massimo volume geneticamente stabilito. Esercizi ipertrofizzanti inducono microtraumi a livello del sarcolemma delle cellule con aumento della porzione connettivale del muscolo. Questo porta ad un ulteriore aumento di volume ma con danno biologico.

La trofizzazione muscolare viene normalmente eseguita con esercizi fisici che attivano la contrazione del gluteo. In abbinamento all'attività motoria deve essere sempre effettuata un'integrazione proteica alimentare (1,5 gr di proteine per chilo di peso del paziente) ed uno stimolo endomodulatorio del GH. Per pazienti pigre può essere sostituita l'attività fisica con l'elettrostimolazione passiva del gluteo. La trofizzazione prevede tempi di contrazione inferiori agli 8 secondi e tempi di riposo doppi rispetto a quelli di contrazione.

Gli elettrodi vanno applicati nel punto di inserzione del nervo motore (unione del terzo medio con il terzo inferiore del muscolo) e l'intensità di corrente deve determinare una contrazione completa e visibile del muscolo.

Quando la trofizzazione muscolare non è più sufficiente, possiamo passare alla ipertrofizzazione.

Questo processo può essere ottenuto, attivamente, tramite il body-building, mantenendo sempre l'integrazione proteica e lo stimolo endomodulatorio.

Preferiamo però, essendo l'ipertrofizzazione un processo non fisiologico, limitarla al solo gluteo, senza interessare i muscoli accessori come avviene nel movimento attivo. In questo caso, perciò, è d'obbligo l'uso dell'elettrostimolazione, con tempi di contrazione superiori agli otto secondi e di riposo dimezzati rispetto la contrazione.

Alla fine del trattamento è possibile effettuare una iniezione intramuscolare di una soluzione aminoacidica per aumentare la concentrazione muscolare di aminoacidi nella fase di recupero.

L'endomodulazione con arginina consente l'ottimizzazione della concentrazione del GH e quindi dell'anabolismo muscolare. Il prodotto viene assunto la sera a stomaco vuoto nella quantità di tre capsule.

Infine, in caso di eccesso di strutturalità ossea ginoide.

Abbiamo una salienza ossea a determinare l'ineestetico aumento di volume trocanterico; salienza ossea che non può essere variata. Il nostro intervento si dovrà, quindi, limitare ad un miglioramento del volume e della muscolatura della porzione superiore del corpo, al fine di ridurre la disarmonia.

L'Invecchiamento Cutaneo

Uno spazio importante, nella riarmonizzazione dell'estetica del paziente, lo riveste il trattamento dell'invecchiamento cutaneo.

Oggi, i trattamenti estetici rivestono un ruolo nella medicina del benessere. Infatti, consentire al paziente di vedersi meglio nella propria immagine corporea consente di ottimizzare lo stato psicologico e, di conseguenza, le funzioni endocrine, nervose ed immunitarie.

Sul piano medico, i nostri interventi devono sempre rispettare i concetti di Armonia Estetica. Questa è presente in tutte le bellezze che ci circondano, sia naturali, sia prodotte dall'uomo e riconosce delle proporzioni matematiche definite come Proporzioni Auree. I canoni estetici delle proporzioni auree vengono applicati sul volto al fine di fornire la bellezza nell'armonia e non creando bruttezza nella disarmonia.

La Cute

Istologicamente la cute si differenzia in uno strato più superficiale, l'epidermide, ed uno strato più profondo, il derma.

La cute è l'organo di maggiore dimensione che abbiamo nel nostro corpo, circa 2 mq. Non rappresenta, quindi, solo un rivestimento esterno, ma, come tutti gli altri organi, presenta delle funzioni e dei sistemi di regolazione che, con la nostra operatività, non dobbiamo alterare.

La variazione del circolo capillare cutaneo, in rapporto alle variazioni della temperatura corporea, consente l'aumento o la diminuzione della dispersione del calore attraverso la cute stessa. Si ottiene così il mantenimento di una temperatura costante.

Il film idrolipidico forma, insieme allo strato corneo epidermico, un sistema di regolazione del passaggio dell'acqua dall'interno verso l'esterno del nostro corpo, impedendo la disidratazione.

Le ghiandole esocrine consentono, sulla base della variazione della concentrazione dei sali nel sudore, di regolare l'osmolarità dei liquidi interni.

La particolare struttura del derma (matrice, fibre collagene e fibre elastiche) consente di ammortizzare gli stimoli meccanici che colpiscono il nostro corpo. La dura cheratina dell'epidermide blocca l'aggressione degli agenti chimici ed i granuli di melanina rallentano la penetrazione delle radiazioni ultraviolette responsabili del fotoaging.

La vitamina D, importante per la sua azione sul metabolismo del calcio ed il suo effetto antirachitico, viene sintetizzata nella cute per trasformazione dell'ergosterolo tramite i raggi UV.

La cheratina, prodotta dalle cellule epidermiche, consente la formazione dello strato rigido superficiale (strato corneo).

La melanina, prodotta dai melanociti, svolge, come già detto, un'azione di blocco dei raggi UV.

Il Natural Moisturizing Factor, sostanza presente nei corneociti, è capace di legare l'acqua con un'azione di regolazione dell'idratazione.

Le cellule di Langerhans svolgono un'attività fagocitaria e di processazione delle sostanze eterologhe. I corneociti producono dei fattori di attivazione della risposta linfocitaria.

Ultima funzione della cute è quella di aiutare la disintossicazione dell'organismo mediante l'eliminazione di sostanze dannose, con il sudore.

Tutte queste funzioni sono mantenute da una cute integra e priva di alterazioni. Spesso gli interventi estetici determinano un danno nella biologia della cute (esfoliazione epidermica con peeling e/o indurimento del derma per incremento del collagene fibrotico), è necessario porre sulla bilancia i vantaggi del risultato estetico ed i danni funzionali che conseguono da questo, ricordando che la nostra funzione medica deve rispettare il detto "*primum non nocere*".

Vediamo ora alcuni aggiornamenti della **biochimica** e della **fisiologia della cute**.

Ricordiamo che lo strato più esterno della nostra cute è costituito dall'epidermide. Il tessuto epidermico si presenta formato da numerosi strati cellulari con funzioni diverse e da altre strutture ad attività specifica. Lo strato più esterno dell'epidermide, il corneo, forma una importante barriera di difesa per il nostro corpo, formata da cellule cheratinizzate e da lipidi.

Il processo di differenziazione della cellula epidermica è molto complesso ed è regolato da una serie di informazioni che sono fornite sia dall'esterno sia da complessi sistemi enzimatici intracellulari che funzionano da secondi messaggeri.

Tra gli informatori esterni vanno ricordati i mediatori alfa- e beta- adrenergici (che agiscono stimolando l'attività dell'adenilciclasi) e i mediatori colinergici (che agiscono stimolando l'attività guanilciclasica con formazione di c-GMP).

Altri fattori, che regolano la differenziazione cheratinocitaria, sono l'Epidermal Growth Factor (EGF), gli estrogeni e, tra i fattori intrinseci di regolazione, i caloni, sostanze ad attività simil-ormonale.

I caloni epidermici sarebbero prodotti dai cheratinociti in fase avanzata di proliferazione ed avrebbero la funzione di inibire le mitosi cellulari delle cellule dello strato basale

Dobbiamo, quindi, evidenziare che un corretto funzionamento epidermico non può prescindere da una giusta funzionalità de:

- . I fattori di crescita
- . I mediatori colinergici
- . I caloni epidermici

Sotto l'epidermide abbiamo il derma, responsabile del turgore della cute.

Il derma si sviluppa sotto l'epidermide ed è formato principalmente da cellule e fibre collagene ed elastiche immerse in una matrice colloidale. Le cellule sono rappresentate principalmente da fibroblasti.

Il mantenimento di un corretto stato del derma, non può prescindere dal:

- . Conservare lo stato colloidale della matrice
- . Attivare il fibroblasto
- . Stimolare la neoformazione di matrice, fibre collagene ed elastiche

La matrice colloidale è formata dalla sostanza fondamentale (glicosaminoglicani e proteoglicani) e da proteine fibrose quali il collagene e l'elastina. Il collagene, l'elastina, i glicosaminoglicani (GAG) sono prodotti dai fibroblasti.

La matrice, quale soluzione colloidale, è normalmente presente in uno stato di sol, in situazioni patologiche si solidifica passando allo stato di gel e perdendo la sua capacità di scambio metabolico.

Ricordiamo la differenza tra soluzione (soluti dispersi tra le molecole di solvente), sospensione (soluti troppo grandi o pesanti per disperdersi tra le molecole di solvente) e colloidale (soluti formati da grandi molecole in sospensione nel solvente per repulsione delle cariche elettriche di superficie).

Lo stato di sol della soluzione colloidale della matrice è permesso dalla dissociazione delle macromolecole proteiche che la compongono. Al pH fisiologico di 7,4 è dissociato il radicale acido, determinando una carica negativa della macromolecola. La comune negatività delle macromolecole porta a repulsione delle stesse con la creazione di una soluzione colloidale allo stato di sol, che permette il libero scambio metabolico.

Gli stati infiammatori o di sofferenza tessutale portano ad acidificazione della matrice con liberazione di protoni idrogeno. I protoni si legano al radicale negativo delle macromolecole, saturandolo e annullando la repulsione elettrica. Persa la repulsione elettrostatica, le macromolecole si impilano le une sulle altre trasformando in gel la soluzione colloidale.

La variazione dello stato colloidale della matrice si evidenzia con un'alterazione degli scambi metabolici ed una sofferenza del tessuto. Lo stato di sol permette il normale scambio metabolico del derma; lo stato di gel impedisce, per la sua consistenza, la funzione della matrice.

Questo ci fa comprendere che il miglioramento funzionale ed estetico del derma deve evitare processi acidificanti la matrice.

Come detto, la cellula di maggiore importanza nel derma è il fibroblasto.

Questo è capace, sulla base della sua età e della situazione ambientale (stato della matrice), di produrre: proteoglicani, elastina e collagene.

I proteoglicani sono delle macromolecole costituenti la struttura base della matrice. Sono formati da glicoproteine costituite da una base di acido ialuronico con attaccate delle molecole proteiche con altri zuccheri legati. Questa costituzione chimica consente il legame con molecole di acqua.

L'elastina è una particolare proteina capace di mantenere elastica la struttura del derma.

Questo è consentito da una particolare cerniera formata dalla desmosina che rende la struttura simile ad una molla.

Il fibroblasto produce anche i vari **tipi di collagene** presenti nel derma. In maggioranza collagene di I° tipo e di III° tipo. Il fibroblasti producono collagene di I° o di III° tipo sulla base dei diversi stimoli recettoriali ricevuti. Nella pelle giovane il rapporto collagene tipo III/tipo I è molto più elevato che nei soggetti adulti. Questo rapporto tende a ridursi con l'età.

La produzione del collagene avviene in parte internamente alla cellula ed in parte esternamente. Nel fibroblasto si forma il procollagene che viene secreto nell'ambiente esterno. Qui delle peptidasi tagliano le porzioni terminali (N- e C- terminali) consentendo il successivo assemblamento prima in tropocollagene, poi in fibrille ed infine in fibre. L'assemblamento del tropocollagene è alla base della formazione del collagene di I° tipo o di III° tipo ed è determinato dai residui terminali (amino o carbossi terminali).

Sulla base del tipo di collagene prodotto, possiamo distinguere i fibroblasti in due sottopopolazioni, NF e FF, questa ultima è caratteristica dei tessuti infiammati.

Per approfondire meglio questo concetto alla luce dei trattamenti di medicina estetica capaci di indurre una neocollagenogenesi, dobbiamo distinguere due fenomeni biologici: la rigenerazione e la riparazione.

Col termine di **rigenerazione** intendiamo un processo fisiologico che porta alla continua ricostruzione dei tessuti labili.

Nel derma abbiamo un continuo rimaneggiamento dei componenti biologici. Le metalloproteinasi idrolizzano le macromolecole della cute ed il fibroblasto le riforma.

Le metalloproteinasi sono delle idrolasi, con sito attivo contenente zinco, che vengono denominate sulla base del sito di attacco (collagenasi, stromelinasi, gelatinasi, etc.). Le metalloproteinasi sono presenti nel derma in forma inattiva e vengono attivate al momento di agire per rimozione di un residuo di cistina.

Uno dei processi di attivazione delle metalloproteinasi dermiche è quello indotto dalla luce ultravioletta. Gli inibitori delle metalloproteinasi si oppongono al danno di queste.

Nel derma, il fibroblasto riceve l'informazione per la neoformazione della matrice dai frammenti della degradazione di questa. Si ha la neoformazione dei componenti del derma ed in particolare di proteoglicani, di elastina e di collagene di III° tipo (reticolare).

Con il termine di **riparazione** intendiamo un processo fisiopatologico che porta al compenso di un danno con la neoformazione di un tessuto fibrotico ricco di collagene di I° tipo (cicatrizziale). Nel derma il fibroblasto riceve l'informazione del danno biologico dai componenti intracellulari e dai mediatori dell'infiammazione che consegue al danno.

Ricordiamo che nella cute giovane c'è un alto rapporto tra collagene di III° tipo e collagene di I° tipo. Quindi il nostro intervento medico deve portare ad una neocollagenogenesi di tipo reticolare in una paziente giovane lasciando la neocollagenogenesi di tipo fibrotico solo ad una paziente anziana.

Da quanto esposto sulla fisiologia della cute, la nostra operatività a livello epidermico prevede:

- . Stimolo alla liberazione dei fattori di crescita epidermici
- . Regolazione della sintesi dei mediatori colinergici
- . Regolazione della sintesi dei caloni epidermici

e livello dermico:

- . Mantenere lo stato colloidale di sol nella matrice
- . Attivare le funzioni sintetiche del fibroblasto
- . Stimolare la neoformazione di matrice e fibre elastiche
- . Stimolare la neoformazione di collagene reticolare
- . Evitare la formazione di collagene fibrotico

Le **cause dell'invecchiamento cutaneo** sono imputabili a:

- . La genetica della cute
- . Il danno determinato per la fuga dei radicali liberi dell'ossigeno
- . Il danno determinato per le radiazioni ultraviolette del sole

La Genetica della Cute ha influenza sulla differente resistenza di questa rispetto ai danni biologici.

E' ovvio che ereditare geni ad alta espressività per la formazione dei componenti della cute permette una maggiore possibilità di riparazione dei danni ed un mantenimento migliore dell'estetica cutanea. Oggi lo studio dei polimorfismi genetici ci aiuta a programmare in tempo i trattamenti necessari.

Studiamo per questo:

1. (collagene di tipo 3 alfa1)

Il collagene è la principale proteina del tessuto connettivo disposta sotto forma di fibrille molto resistenti. Nell'uomo sono stati identificati numerosi tipi di collagene. I più importanti sono quelli di tipo I, II e III. In particolare, il collagene di tipo III è il componente più importante della matrice extracellulare.

2. (proteina della matrice extracellulare emilina1)

Le fibre elastiche sono composte per il 90% da una rete di microfibrille di elastina, e da molecole che consolidano l'organizzazione nel suo insieme. Tra queste molecole indispensabili alla corretta organizzazione delle fibre del derma vi è l'Emilina. L'emilina 1 contribuisce a mantenere la buona qualità delle fibre elastiche e consolida al contempo l'architettura del derma assicurando il legame tra fibre elastiche e fibre di collagene.

3. (acido ialuronico sintasi)

L'acido ialuronico sintetasi (HAS1), è un gene che codifica per una proteina che sintetizza acido ialuronico, una delle componenti fondamentali dei tessuti connettivi dell'uomo. La sua concentrazione nei tessuti del corpo tende a diminuire con l'avanzare dell'età e quindi è per questo che una sua mancanza determina un indebolimento della pelle, promuovendo la formazione di rughe ed inestetismi.

4. (stromelisina-1 o metalloproteinasi di matrice di tipo 3)

La stromelisina (detta anche metalloproteinasi di matrice di tipo 3 o MMP3) è una proteoglicanasi. Essa viene secreta assieme ad altre metallo proteinasi e degrada i componenti maggiori della matrice. La MMP3 viene indotta dalle citochine infiammatorie.

Il Cronoaging

Approfondiamo i principi dell'azione lesiva dei radicali liberi dell'ossigeno prodotti nei mitocondri (cronoaging). Il processo viene definito escape (sfuggita) dei radicali liberi dell'ossigeno. La scorretta gestione del nostro corpo determina la comparsa di danni cellulari indotti da un incrementato escape dei radicali liberi dell'ossigeno.

I radicali liberi dell'ossigeno vengono prodotti, all'interno dei mitocondri, mediante una catena enzimatica detta catena del trasporto degli elettroni.

Dobbiamo evidenziare la delicatezza di questo processo perché il meccanismo di riduzione dell'ossigeno prevede un tempo necessario all'inversione dello spin di uno dei due elettroni da aggiungere. Infatti l'ossigeno a due elettroni con spin parallelo nell'ultima orbita e l'aggiunta di altri due elettroni a spin antiparallelo deve essere preceduta da un'inversione di spin. Se tutto ciò non avviene in tempi precisi si può avere l'escape del radicale libero dell'ossigeno. Fulcro della formazione dei radicali liberi dell'ossigeno è la citocromossidasi.

Primo bersaglio dei radicali liberi dell'ossigeno è il DNA mitocondriale, dove una sola delezione porta a perdita della funzione di tutto il filamento.

Poi, il danneggiamento dei telomeri, nel DNA, che porta alla non disgiunzione dei cromosomi durante il crossing over, con morte cellulare; la lipoperossidazione delle membrane biologiche che porta a perdita di funzione di queste con morte cellulare. La perdita dei doppi legami dei fosfolipidi determina irrigidimento delle membrane con perdita di fluidità ed alterazione delle funzioni di espressione recettoriale. Infine, la liberazione di radicali liberi dell'ossigeno dalla citocromossidasi porta all'attivazione delle caspasi con induzione dell'apoptosi cellulare e morte.

L'escape è stato ovviamente previsto nei processi evolutivi di selezione naturale e, nella cellula, esistono delle sostanze, dette antiossidanti, capaci di bloccare i radicali liberi dell'ossigeno che sfuggono dalla catena del trasporto degli elettroni.

I primi di questi, detti enzimatici, sono la superossidodismutasi, la catalasi e la glutationperossidasi.

La superossidodismutasi, contenente nel suo sito attivo rame, manganese e zinco, trasforma l'anione superossido in acqua ossigenata. Questo, di per se, non rappresenta un processo positivo. Infatti l'acqua

ossigenata diffonde liberamente attraverso le membrane cellulari, mentre l'anione superossido deve muoversi mediante i canali di membrana. L'acqua ossigenata è, a sua volta, una fonte di radicali liberi. L'acqua ossigenata, in presenza di metalli di transizione (ferro), si trasforma in acqua ed anione superossido, dannoso per le cellule. Questa reazione è definita come reazione di Fenton.

A dimostrazione di quanto esposto, nella Trisomia 21 (sindrome di Down) abbiamo un eccesso di SOD (codificata dal cromosoma 21) ed un invecchiamento precoce.

Per evitare questo sono necessari altri due enzimi: la catalasi e la glutathion perossidasi.

Questi due enzimi trasformano l'acqua ossigenata in ossigeno, impedendole la sua azione dannosa.

Altri antiossidanti, detti non enzimatici, sono rappresentati dalle vitamine E, C ed A. Il principale sistema antiossidante è dato dalla vitamina E e dalla vitamina C. La prima blocca il radicale libero dell'ossigeno, riducendosi. Viene riossidata dall'acido ascorbico (vitamina C) che si riduce a deidroascorbico. Quest'ultimo si riossida cedendo il suo elettrone al NAD.

La vitamina A e la sua forma idrosolubile (Betacarotene) stabilizza le membrane biologiche con un effetto concentrazione dipendente, infatti, un eccesso determina destabilizzazione. La forma attiva della vitamina A (acido retinoico), inoltre, stimola la produzione di acido ialuronico, a sua volta potente antiossidante.

Il Fotoaging.

Si deve innanzitutto distinguere l'invecchiamento cronologico dall'invecchiamento indotto dalla luce solare. Gli Autori inglesi e quegli americani traducono questi due termini con *intrinsic aging* ed *extrinsic aging* o *photoaging*.

L'invecchiamento cronologico della cute può essere differenziato dal photoaging a livello delle parti coperte del corpo.

Già alla fine del secolo XIX Unna e Dubreuilh diressero la loro attenzione sul differente aspetto clinico della cute di chi svolge all'aperto la sua attività lavorativa (marinai, contadini) rispetto a chi la svolge protetto dagli agenti atmosferici. Il passo seguente a questa osservazione fu identificare quale agente esterno fosse causa di invecchiamento cutaneo. E' storia della dermatologia l'aver identificato nella luce del sole la causa del danno. La cute foto invecchiata acquisisce toni cromatici tendenti al giallo, l'impressione che deriva è quello di una cute simile al cuoio. La superficie è solcata da numerose teleangectasie, frequentemente si osserva iperplasia delle ghiandole sebacee; la cheratinizzazione appare alterata per la presenza di discheratosi, fino alla possibilità di lesioni pre-tumorali e tumorali.

L'epidermide si ispessisce ed appaiono atipie cellulari con perdita della normale polarità cellulare.

Il derma è la porzione di cute principalmente interessata dai cambiamenti indotti dal foto invecchiamento. In particolare il tessuto elastico appare molto ispessito, con evidenti segnali di degenerazione fino a costituire una massa amorfa. E' stato possibile, mediante esperimenti di laboratorio effettuati su ratti, studiare il differente danno prodotto dai raggi UVB ed UVA.

La radiazione solare raggiunge la superficie della terra sotto forma di energia elettromagnetica. Questa energia quando interagisce con la materia può essere assorbita, deviata, riflessa e/o rifratta.

Come la percepiamo, la luce del sole ci appare "bianca" tuttavia gli studi di Newton hanno dimostrato che non è così in realtà. La luce del sole può essere decomposta attraverso un prisma ottico in sette bande di colore che corrispondono ai sette colori dell'arcobaleno. L'occhio umano non percepisce l'intero spettro della radiazione elettromagnetica. In effetti, la luce "visibile" è una porzione molto piccola dello spettro elettromagnetico. La porzione dello spettro elettromagnetico definito visibile comprende le lunghezze d'onda comprese tra 400 e 800 nm. (1 nm = 10 alla meno nove metri). Lunghezze d'onda superiori alla luce visibile ci danno i raggi infrarossi, le microonde e le radioonde e lunghezze inferiori ci danno i raggi ultravioletti, i raggi X, la raggi gamma ed i raggi cosmici.

Gli effetti indotti dalla radiazione elettromagnetica sui sistemi biologici si comprende dentro lunghezze d'onda che vanno dai 290 agli 800 nm, è necessario considerare particolarmente l'intervallo compreso tra i 290 ed i 400 nm (raggi ultravioletti).

Per le microonde, le radioonde e le lunghezze d'onda superiori non sono noti effetti biologici (eccetto il riscaldamento), quando somministrate in dose adeguata. Anche i raggi infrarossi possiedono la

caratteristica, quando somministrati in dose fisiologica, di portare al riscaldamento per eccitazione molecolare.

L'energia contenuta nei raggi ultravioletti è capace di eccitare le molecole ma non è capace di ionizzarle. La raggi UVA vengono oggi ulteriormente suddivisi in UVA 1 ed UVA 2, caratterizzati per una differente lunghezza di onda e, pertanto, da una differente capacità di penetrazione.

Gli UVB rappresentano lo 0,3 % della radiazione solare totale ed il 5 % di tutti gli UV. La loro potenza è condizionata per l'altezza del sole, maggiore nelle ore centrali del giorno, e sono fermati dal vetro. Solo il 10 % raggiunge il derma. L'UVA sono 18 volte più abbondanti degli UVB. Sono assorbiti scarsamente per l'atmosfera, subiscono un'attenuazione per nuvolosità uguale a quello dei raggi visibili e passano per i vetri. IL 30 % di essi raggiunge il derma.

Le lunghezze d'onda brevi come quelle dei raggi X e dei raggi gamma penetrano profondamente nei tessuti biologici ed inducono ionizzazione delle molecole. I raggi compresi nello spettro elettromagnetico oltre i raggi gamma, i cosiddetti raggi cosmici, non raggiungono la superficie terrestre perché fermati dalla fascia dell'ozono nella stratosfera. Se così non fosse, la vita sulla terra non sarebbe possibile

La quantità di energia che è associata ad una radiazione elettromagnetica è misurata in unità chiamate joule. Se consideriamo questa energia somministrata per un certo tempo, otteniamo la potenza della radiazione elettromagnetica che è misurata in unità chiamate watt.

In ambito di fotobiologia cutanea non è solamente l'energia a discriminare gli effetti ma, a parità di energia, l'effetto biologico dipende dalla lunghezza d'onda del raggio e dal suo assorbimento. A proposito di assorbimento, affinché una radiazione elettromagnetica produca un effetto biologico, è necessario che sia assorbita. Si stima che il 5 % della quantità di luce che raggiunge la cute sia riflessa e che il 95 % sia assorbito per lo strato corneo. Durante l'assorbimento, l'energia trasportata alle molecole che compongono la sostanza è capace di eccitare la molecola portandola ad un livello energetico superiore. È proprio questo delta energetico che costituisce il presupposto perché avvenga una reazione chimica.

Questi stati di attivazione molecolare, se da un lato sono i presupposti per la vita, dall'altra sono la base dei processi dell'invecchiamento perché da questi tipi di interazione si formano i radicali liberi.

I raggi ultravioletti promuovono una serie di reazioni fotochimiche a livello cutaneo.

Le risposte fotobiologiche della cute possono essere divise in:

- Effetti precoci (benefici). I raggi infrarossi scaldano il corpo. La luce visibile, ferma la trasformazione della serotonina in melatonina e migliora il tono dell'umore. Gli UVA trasformano l'ergosterolo in vitamina D ad azione antirachitica. Infine Gli UVA attivano la formazione dell'abbronzatura immediata, effetto Meirowsky.
- Effetti a breve termine. Gli UVB con la loro azione dannosa determinano la comparsa di eritema, iperplasia dell'epidermide (che può dare anche luogo a discheratosi) e pigmentazione ritardata, abbronzatura duratura.
- Effetti tardivi. Sono rappresentati soprattutto dal fotoaging per UVA (rughe, elastosi, lentigo senili, ipomelanosi guttata, cheratosi attiniche, teleangectasie). Ma l'effetto più negativo deriva dalla sommazione del danno UVB ed UVA con lo sviluppo della fotocarcinogenesi.
- l'energia trasportata per la radiazione elettromagnetica alla cute può indurre danni anche a livello del DNA cellulare

Gli UVA2 (360 nm) insieme agli UVB determinano la formazione dei dimeri di timina, primo passo della lesione genica del DNA. I raggi UVA1 (400 nm) determinano la formazione di radicali liberi dell'ossigeno che pregiudicano a loro volta le strutture biologiche cutanee, lipidi di membrana, proteine, enzimi, e potenziano il danno del DNA.

Abbiamo anche dei processi di riparazione del danno.

Riparazione di tipo recisionale

In questo tipo di meccanismo riparatore, chiamata anche riparazione al buio o dark repair, i dimeri di timina sono tagliati attraverso azioni enzimatiche e nuovi frammenti di DNA sono sintetizzati

Riparazione con ricombinazione

È in sostanza una riparazione che avviene attraverso un by-pass del tratto danneggiato. La zona che contiene il dimero di timina non è copiata. Successivamente, per una ricombinazione, è inserita la parte di DNA che conteneva anteriormente il dimero di timina.

Fotoriparazione

Si tratta di un'inversione fotoenzimatica della dimerizzazione indotta per la luce ultravioletta. I dimeri di timina vengono monomerizzati in situ dalla luce. Nell'uomo la massima efficacia di questo sistema si ha con una lunghezza d'onda di 405 nanometri

La risposta cutanea eritematogena dipende da alcuni fattori quale la latitudine, l'ora del giorno, l'inquinamento atmosferico, la durata dell'esposizione, lo spessore della cute, il grado di pigmentazione. L'eritema può apparire 2-6 ore dopo la fotoesposizione, raggiungere il massimo dopo 12-24 ore e sparire nei giorni seguenti

Il grado dell'eritema dipende da alcuni fattori che sono:

- a. la dose
- b. la lunghezza d'onda
- c. la suscettibilità individuale

La Melanogenesi.

Il colore della cute è determinato da tre fattori: lo spessore dell'epidermide, l'intensità del microcircolo e la concentrazione della melanina.

Tra queste, la concentrazione di melanina è quella che riveste il ruolo principale, determinando il colore della cute che differenzia le varie razze. La melanina può portare, per deposizione in eccesso o disomogenea, anche alla comparsa d'ineestetismi che richiedono interventi correttivi di medicina estetica.

Per comprendere le cause che possono indurre queste diverse risposte nella produzione di melanina, dobbiamo approfondire la fisiopatologia della melanogenesi.

Il sole emette delle radiazioni elettromagnetiche, di lunghezza d'onda differente, che incidono, sulla terra, con potenza diversa. Il sole è fondamentale per la vita animale perché, attraverso la fotosintesi clorofilliana delle piante, permette la produzione dell'ossigeno necessario alla respirazione cellulare. I raggi solari incidono, ovviamente, anche sul nostro corpo con effetti diversi, benefici e negativi. Gli effetti benefici sono dati da un'azione sistemica dei raggi termici, luminosi ed ultravioletti, caratterizzata dall'aumento della concentrazione di serotonina e di endorfine, dalla induzione alla formazione di vitamina D e dalla funzione antibatterica. Gli effetti negativi sono conseguenti principalmente ai raggi UV che inducono, danno del DNA, immunosoppressione e invecchiamento cutaneo. Il danno del DNA, se non riparato, può indurre il processo della cancerogenesi cutanea.

La causa di questo danno è principalmente riferibile all'azione che i raggi UV hanno sull'acido folico. L'acido folico è essenziale per una regolare sintesi del DNA. Infatti, partecipa al processo di biosintesi delle purine, basi azotate presenti negli acidi nucleici e fondamentali per l'espressione genetica di questi. Inoltre, l'acido folico è anche componente strutturale dell'enzima fotoliasi che esplica la sua azione nella riparazione dei danni del DNA.

Il diverso colore della pelle nell'uomo cambia, per una diversa concentrazione della melanina, a seconda della latitudine di vita delle popolazioni. E' più scuro dove il sole è più forte e più chiaro dove il sole è meno forte. Questo rappresenta un'importante significato evolutivo. Milioni di anni fa, il primo uomo primitivo, l'australopiteco, aveva il corpo coperto di peli e la cute chiara. Le successive tappe evolutive hanno portato alla perdita della protezione del pelo, lasciando la pelle esposta al danno solare.

Le alterazioni genetiche conseguenti al danneggiamento dell'acido folico, portarono alla selezione, nel tempo, di popolazioni con un colore scuro di pelle che, proteggendo l'acido folico, consentiva la sopravvivenza e la riproduzione di queste.

Dall'Africa centrale, dove è comparso il primo uomo, nei millenni, sono iniziate le migrazioni e la colonizzazione del mondo. Lo spostamento dei soggetti a pelle scura alle latitudini estreme ha indotto un'ulteriore selezione naturale. La scarsa intensità solare di quelle zone portava ad una insufficiente produzione di vitamina D in questi soggetti, rispetto a quelli che presentavano una pelle più chiara, con selezione di una nuova popolazione a pelle chiara.

Questi diversi processi di selezione naturale ci spiegano le diverse intensità di colore di pelle che troviamo nelle varie zone del mondo.

La produzione di melanina nella cute è a carico di una particolare cellula, di derivazione neuronale, presente a livello dello strato basale dell'epidermide, chiamata melanocita. Il melanocita produce la melanina in particolari strutture, dette melanosomi, che vengono poi cedute ai corneociti determinando il colore della pelle. La diversa forma e volume dei melanosomi determina i diversi colori di cute che differenziano la razza negroide da quella orientale e da quella caucasica.

Abbiamo compreso che la produzione melanina ha la principale funzione di difendere la cute dal danno solare e, quindi, la sua sintesi è attivata dai processi di danno biologico. Il danno induce la liberazione di un particolare ormone chiamato MSH (ormone melanocita stimolante) che agisce sul melanocita attivando la sintesi dei melanosomi contenenti la melanina e la cessione di questi alle cellule epidermiche.

Il primo passo conseguente al danno è la liberazione di un polipeptide POMC (pro-opio-melanocortina) che si scinde in frazioni minori, una delle quali è rappresentata dall'MSH. Il danno cellulare porta all'attivazione del sistema ATR (ataxia telangiectasia and Rad3-related protein) una serine/threonine-specific protein kinase che agisce fosforilando il fattore di trascrizione p53 che regola il ciclo cellulare e la risposta al danno. A questo consegue, da parte delle cellule epidermiche, la secrezione di POMC.

Questo polipeptide si scinde, poi, in porzioni più piccole l'ACTH, l'MSH e le beta-endorfine (quest'ultime sono responsabili della sensazione di piacere che consegue all'esposizione solare). L'MSH è un ormone che riveste ruoli diversi a livello centrale (ipotalamico) e a livello periferico (cute), agendo su i recettori MCR (melanocortine receptor). A livello ipotalamico, la stimolazione degli MCR 3 e 4 da parte dell'MSH, regola l'assunzione del cibo principalmente inibendo l'appetito ed attivando il metabolismo (importante funzione nella risposta primaria da stress). A livello cutaneo, la stimolazione dell'MCR 1 stimola il melanocita a sintetizzare la melanina.

La stimolazione dell'MC1R induce la formazione di un fattore di trascrizione chiamato MITF (Microphthalmia-Associated Transcription Factor) che permette la lettura dei geni responsabili della sintesi degli enzimi necessari alla trasformazione della tirosina in melanine. La tirosina per azione della tirosinasi si trasforma in DOPA, questo segue, poi, due vie sintetiche diverse, la prima porta alla produzione di eumelanine (scure) e la seconda alla formazione delle feomelanine (rosse).

Questa via sintetica ci riporta alla embriogenesi del melanocita che è una cellula neuronale differenziata per una funzione diversa. Infatti le tappe sintetiche iniziali sono le stesse nel neurone e nel melanocita. La fenilalanina si idrossila in tirosina e questa, per azione della tirosinasi, si trasforma in DOPA. Da questo punto le vie sintetiche sono diverse, nel neurone abbiamo la sintesi di dopamina e delle epinefrine e nel melanocita abbiamo la sintesi del dopachinone che forma le eumelanine e le feomelanine.

In questo primo passaggio abbiamo la sintesi di MSH, per azione del danno biologico dei raggi UV, e la stimolazione del melanocita alla produzione di melanina nei melanosomi. Il passo successivo è la cessione dei melanosomi ai corneociti. Questo prevede il movimento dei melanosomi dal corpo centrale del melanocita lungo i dendriti e il passaggio dei granuli nel corneocita.

I melanosomi sono delle vescicole che si formano per gemmazione dal reticolo del Golgi e che incorporano gli enzimi di sintesi delle melanine. Subiscono una maturazione con formazione delle melanine all'interno di essi e di strutture proteiche esterne capaci di collegarsi ai filamenti di miosina intracellulari per muoversi fino alla porzione terminale dei dendriti.

Dal reticolo del Golgi si staccano degli endosomi che legano la tirosinasi e gli altri enzimi necessari la sintesi delle melanine. Mentre la sintesi procede, si legano alla parete dell'endosoma (che si sta differenziando in melanosoma) le vescicole di trasporto Rab. Successivamente il Rab27 si lega alla Melanofilina e alla Miosina. Questo complesso è capace di legarsi ai filamenti di actina dei microtubuli e di permettere il movimento del melanosoma maturo verso il margine dei dendriti del melanocita.

Grazie a questo sistema di movimento, il melanosoma riesce a raggiungere la porzione terminale dei dendriti del melanocita e fissarsi alla membrana cellulare per poter essere ceduti ai corneociti.

Anche il passaggio dei melanosomi dal melanocita al corneocita è un passaggio attivo regolato dalla funzione di particolari recettori. Questi sono chiamati PAR2 e sono attivati dall'azione di particolari proteasi. È la tripsina che agisce a livello dei recettori PAR2 consentendo il passaggio dei melanosomi nel corneocita.

Compresa la fisiologia della melanogenesi passiamo ora alla patologia della melanogenesi, responsabile di accumuli irregolari di melanina e causa di inestetismo. L'iperpigmentazione consegue o ad un eccesso di melanociti o ad un aumento di melanina. In ambedue i casi abbiamo una causa stimolante irritativa.

La melanina può aumentare come conseguenza di una stimolazione infiammatoria, per un eccesso di MSH sistemico (Morbo di Addison), per un deposito di ferro (emocromatosi, dermatia diabetica); i melanociti aumentano per reazioni fototossiche o foto allergiche, per azione del sole e per cheratosi seborroica.

In ambedue i casi abbiamo un eccesso di melanina depositata. Questa può depositarsi a livello epidermico e/o a livello dermico. È importante poter differenziare queste due situazioni perché nel caso di deposito epidermico è sufficiente effettuare l'asportazione di uno strato superficiale di cute (epidermide) per risolvere il problema estetico, mentre nel caso di deposito più profondo (dermico) l'asportazione deve essere più profonda.

La luce di Wood o luce ultravioletta consente di effettuare con facilità questa diagnosi differenziale. Le macchie presenti sulla cute che aumentano d'intensità alla luce ultravioletta, sono macchie epidermiche. Se diminuiscono d'intensità, sono invece macchie dermiche.

Per evitare il danno da iperpigmentazione dobbiamo, ovviamente, ridurre gli stimoli irritativi sulla cute. In caso di trattamenti irritanti (peeling medio - profondi, laser, etc) dobbiamo considerare il fototipo del paziente, ovvero la sua risposta all'esposizione solare. In caso di fototipi alti dobbiamo preoccuparci di far seguire al trattamento applicazioni depigmentanti.

Altra accortezza da seguire prima di praticare un trattamento di asportazione di un'iperpigmentazione è quello di assicurarci che questa non sia patologica. Sappiamo, infatti, che il danno solare del DNA può indurre la formazione di una neoplasia delle cellule squamose (Carcinoma squamoso), delle cellule basali (Basalioma) o dei melanociti (Melanoma).

Dobbiamo, quindi, differenziare una **lentigo maligna** da una lentigo solare. La dermatoscopia ci aiuta in questa diagnosi differenziale sulla base del colore della pigmentazione (bruno o policromo), sulla specularità o meno della metà dell'immagine, sull'aspetto o meno ad impronta digitale, sull'eventuale irregolarità dei bordi e sulle dimensioni. Questo abbinato all'evoluzione e all'età d'insorgenza ci consente di porre una diagnosi differenziale iniziale, successivamente confermabile dallo specialista.

Infine, nella nostra azione di medicina estetica, è importante anche regolare la risposta melanica, sia nella normale esposizione solare, sia come risposta ad un trattamento irritativo.

I raggi UV ed in particolare gli UVB inducono una risposta infiammatoria per attivazione della cascata degli eicosanoidi indotta dall'azione della lipasi cellulare sull'acido arachidonico. La risposta infiammatoria induce un danno diretto ed indiretto sulla matrice dermica con elastosi solare e fotoaging. La cute cerca di difendersi dai raggi UVB producendo, con il sudore, acido urocanico, potente filtro selettivo per i raggi UVB. I raggi UV, inoltre, attivano le metalloproteinasi del derma con distruzione della matrice. Un solo MED (minima dose eritematogena) induce un'attivazione delle metalloproteinasi per 72 ore. Tutto questo porta anche ad un aumento della melanina con iperpigmentazione.

È possibile ridurre l'iperpigmentazione agendo sulle varie tappe di questa, mediante l'applicazione topica di principi attivi, prima e dopo l'esposizione solare o il danno irritativo.

La Laminaria Ochroleuca è un'alga con attività antinfiammatoria, capace di bloccare le interleuchine e le prostaglandine. La Sanguisorba Officinalis e la Macrocytis Pyriferia sono due alghe brune capaci di competere con i siti attivi sui quali agiscono le metalloproteinasi, riducendone l'azione negativa. L'Acido Fitico e l'Acido Kogico agiscono sulla tirosinasi riducendo la formazione di melanina. La Niacinamide rallenta il movimento dei melanosomi. Il Soybean Tripsin Inibitor ed il Bowman-Birk Inibitor bloccano i PAR2 impedendo il passaggio dei melanosomi dal melanocita al cheratinocita.

Da questo possiamo programmare la prevenzione del danno solare e la regolazione dell'eccesso melanico:

Prevenzione Danno UV

- | | | |
|----|------------------------------|-----------------------------------|
| 1. | laminaria ochroleuca extract | reduces skin inflammation |
| 2. | macrocyctis pyrifera | reduce metalloproteinase activity |
| 3. | sanguisorba officinalis | reduce metalloproteinase activity |
| 4. | hystidine | urocanic acid precursor |
| 5. | phenylalanine | melanin precursor |
| 6. | vitamina e | antioxidant |
| 7. | vitamina c | antioxidant |
| 8. | sunscreens | |

Blocco Pigmentazione

- | | | |
|----|------------------------------------|---|
| 1. | n-undecyl-10-enoyl-l-phenylalanine | (MSH) receptor antagonist |
| 2. | n-acetyl glucosamine | inhibits glycosylation of pro-tyrosinase |
| 3. | vitamin a derivatives | reduction of transcription of the tyrosinase gene |
| 4. | kojic acid | reduce tyrosinase activity |
| 5. | azealaic acid | reduce tyrosinase activity |
| 6. | arbutin | reduce tyrosinase activity |
| 7. | niacinamide | down regulates melanosomes transfer |
| 8. | soybean trypsin | reduce par2 activity |
| 9. | glycyrrhetic acid | lenitive activity |

Concludiamo questa esposizione sulla fisiopatologia della melanogenesi ricordando che il danno UV o iatrogeno può indurre la morte dei melanociti con la comparsa di macchie chiare che caratterizzano la **Ipomelanosi Guttata**. Questa, come detto, segue ad un danno biologico di entità tale da indurre l'apoptosi melanocitaria. L' Ipomelanosi Guttata deve essere distinta dalla **Vitiligine** dove la distruzione dei melanociti consegue ad una risposta autoimmune.

Passiamo ora all'**Esame Obiettivo**. Si effettua la valutazione dello stato fisiologico della cute sia per individuare i danni da foto e da cronoaging, sia per programmare degli interventi di tipo restitutivo e/o correttivo.

La cute può presentarsi normale, disidratata, sensibile o seborroica. Spesso i vari **biotipi** si sommano o si presentano in modo diverso nei vari distretti del volto.

I parametri necessari alla diagnosi di **fototipo** sono:

- . Il colore della pelle
- . Il colore dei capelli
- . La presenza di efelidi
- . L'eventuale eritema da esposizione solare
- . L'intensità dell'abbronzatura

La scala europea dei fototipi è quella del Cesarini (dermatologo francese) che prevede 6 possibilità che vanno dalla pelle bianca ed i capelli rossi (particolarmente sensibile al danno solare) alla pelle scura con capelli neri (resistente al danno solare). Esiste anche una scala, simile, messa a punto da un dermatologo americano, Fitzpatrick.

Osserviamo anche le variazioni estetiche della cute.

Distinguiamo vari **tipi di rugosità** cutanee:

Le pieghe, sono dovute ad un cedimento muscolo-cutaneo che si evidenzia per la gravità. Tipico esempio è l'accentuazione dei solchi naso-genieni. Le pieghe richiedono un trattamento correttivo basato sull'elevazione del tessuto caduto.

. Le rughe di espressione, sono conseguenti alla ripetuta piegatura cutanea per l'attivazione dei muscoli mimici. Tipici esempi sono le rughe della glabella e le rughe dell'esterno dell'occhio (zampe di gallina). Queste richiedono un trattamento correttivo basato sul blocco della contrazione muscolare.

. Le rughe glifiche, rappresentano un'accentuazione della normale trama della cute conseguente all'aumento di spessore dell'epidermide per photoaging. Queste richiedono un trattamento correttivo basato sulla levigatura dell'eccesso epidermico.

. Le grinze, sono pieghe cutanee dovute a compressione, per particolari posizioni. Un esempio le pieghe del sonno che compaiono per la compressione della cute sul cuscino. Queste richiedono un trattamento correttivo basato sul riempimento della piega.

. Le increspature, rappresentano una plissatura conseguente alla perdita delle fibre di ancoraggio della cute con i piani profondi. Caratteristiche della cute anziana anche non fotoesposta. Queste richiedono un trattamento correttivo basato sullo stimolo alla formazione di collagene fibrotico intradermico.

E' importante osservare anche la presenza di macchie pigmentate, spesso conseguenti ad un danno da fotoaging.

L'osservazione delle pigmentazioni cutanee deve essere completata sotto la luce di Wood (ultravioletta) che consente di differenziare le macchie epidermiche (aumentano d'intensità alla luce di Wood) da quelle dermiche (diminuiscono d'intensità alla luce di Wood).

L'osservazione della cute, consente anche di rilevare la presenza di couperose, un inestetismo presente nelle pelli sensibili e determinato da ectasie venulari.

E' possibile quantizzare lo stato fisiologico della cute con misure strumentali. Il corneometro misura lo stato d'idratazione dell'epidermide, valore in diretto rapporto con lo stato d'idratazione del derma. Il sebometro misura la quantità di sebo prodotto dalle ghiandole sebacee.

Il test di sensibilità viene eseguito ponendo una goccia di acido lattico al 12% su una guancia e una goccia di acqua distillata sull'altra. Le cuti sensibili lamentano bruciore su ambedue i lati.

Passiamo ora alla operatività medico estetica nel **Trattamento dell'invecchiamento cutaneo**.

Il nostro intervento dovrà essere sempre, prima preventivo, poi restitutivo ed, infine, se i primi due interventi non hanno dato risposta, correttivo.

Il **Trattamento Preventivo** dell'invecchiamento cutaneo sarà impostato sulla riduzione del danno da radicali liberi dell'ossigeno (cronoaging) e sulla riduzione del danno dei raggi UV prodotti dal sole (fotoaging).

Si regolerà l'alimentazione eccessiva, il movimento incongruo e l'assunzione di sostanze tossiche per ridurre la quantità di escape dei radicali liberi dell'ossigeno.

Una completa e normale **nutrizione** è alla base del normale funzionamento del nostro corpo e di tutti i nostri tessuti. Ovviamente, anche la cute, il più vasto tessuto del nostro corpo, richiede la normale assunzione di tutti i componenti necessari alla costruzione e alla funzione delle cellule che compongono la cute.

I macronutrienti, costituiti da proteine, zuccheri e grassi, sono necessari per fornire le basi utili alla costruzione dei componenti della cute. Già a livello dell'acido nucleico, la struttura che contiene le basi genetiche della completa funzione cellulare, richiede questi componenti strutturali. Gli zuccheri ed in particolare i pentosi, ribosio e desossiribosio, costruiscono la base della spirale a doppia elica che forma il DNA e l'RNA.

I grassi, colesterolo e fosfolipidi, sono alla base delle componenti lipidiche che forma la membrana cellulare e ne consente la funzione. In particolare i fosfolipidi, con i loro doppi legami, consentono la fluidità della membrana e l'espressione dei recettori.

Le proteine, uno dei componenti più importanti del nostro corpo, non riveste solo una funzione strutturale ma anche quella funzionale. Infatti, gli enzimi, che consentono tutte le funzioni biologiche delle nostre cellule, sono formati da proteine.

Ma aminoacidi, grassi e zuccheri, sono anche utilizzati per costruire particolari strutture proteiche che caratterizzano la fisiologia dell'epidermide e del derma.

Su base aminoacidica, quindi una proteina, è la cheratina, una delle proteine che forma l'involucro che caratterizza i corneociti e che partecipa al mantenimento della componente acquosa contenuta in queste cellule. Dei grassi, colesterolo, acidi grassi, ceramidi, vengono liberati dai corpi di Odland ed entrano nella composizione del cemento lipidico presente negli spazi intercorneocitari.

Le melanine, eumelanine e feomelanine, sono delle proteine che derivano dalla metabolizzazione della tirosina a sua volta derivata dalla fenilalanina, un aminoacido essenziale che deve essere introdotto per via alimentare, sono fondamentali per la protezione del danno da raggi UV a livello del nostro corpo. Nel derma, uno dei componenti della matrice, i proteoglicani, è costituito da una parte proteica e da una parte glicidica. Quindi, anche in questo caso zuccheri e proteine rivestono una funzione biologica, importante per l'idratazione del derma.

Anche gli altri componenti strutturali del derma richiedono per la loro costruzione l'assunzione alimentare di zuccheri e proteine. L'acido ialuronico è un aminozucchero importante per l'idratazione cutanea, una sola molecola trattiene almeno 500 molecole di acqua. Il collagene è una proteina fibrosa costituita principalmente dagli aminoacidi prolina, idrossiprolina e glicina. L'elastina, proteina responsabile della capacità elastica della cute, ha come componente principale della sua cerniera elastica, la desmosina, l'aminoacido lisina.

Ma una regolare alimentazione deve prevedere, oltre ai macronutrienti, anche i micronutrienti: vitamine, minerali ed oligoelementi. Alcune vitamine sono particolarmente importanti per la funzione cutanea:

- La vitamina B2 o Riboflavina, se carente, porta a problemi della cute che si evidenziano con glossite, fessurazioni delle labbra e dermatite seborroica.
- La vitamina B3 o Niacina, importante come componente del NAD e NADP, in caso di carenza determina la pellagra che tra le sue manifestazioni evidenzia anche una dermatite che porta alla diepitelizzazione delle mani e del collo e a delle eruzioni bollose e degli eritemi.
- La vitamina B5 o Acido Pantotenico, entra come componente del Coenzima A, punto fondamentale di tutti i metabolismi ed importante nel trattamento dell'acne.
- La vitamina B6 o Piridossina, un coenzima fondamentale per la sintesi proteica, si evidenzia nella sua carenza anche con dermatite seborroica, glossite e stomatite.
- La vitamina B7 o Biotina, fondamentale nelle reazioni di carbosilazione, si evidenzia nella sua carenza anche con dermatite seborroica.

Ma una funzione importante, alcune vitamine, la rivestono nella prevenzione del cronoaging ed in particolare nella difesa del danno da radicali liberi dell'ossigeno. All'interno di mitocondri cellulari, la catena del trasporto degli elettroni consente l'ossidazione delle deidrogenasi provenienti dal metabolismo degli alimenti. La parte finale di questa catena enzimatica è caratterizzata dalla cessione graduale di due elettroni all'ossigeno attraverso la citocromossidasi, processo che porta alla formazione di radicali liberi che se non bloccati possono dare danno.

L'ossigeno è caratterizzato da sei elettroni nell'ultima orbita e necessita di due elettroni per raggiungere l'ottetto completo. La cessione degli elettroni all'ossigeno, nei mitocondri, avviene mediante l'enzima citocromossidasi che permette il passaggio di un elettrone alla volta. L'ossigeno presenta una peculiarità e cioè la caratteristica di avere su un orbitale due elettroni con lo stesso spin (rotazione dell'elettrone su suo asse). Quindi, mentre può caricare liberamente il primo elettrone, per caricare il secondo deve prima invertirne lo spin. Il tempo, infinitesimale, nel quale l'ossigeno si trova con sette elettroni come radicale libero, lo può portare a non aspettare il secondo elettrone, ma ad interagire con altre strutture. Questo porta all'ossidazione di queste con danno biologico. Uno dei principali danni è la lipoperossidazione delle membrane biologiche che determina la perdita della funzione di queste con morte cellulare.

La cellula presenta, al suo interno, dei sistemi antiossidanti capaci di bloccare l'escape dei radicali liberi dell'ossigeno. Ma quando la quantità aumenta (agenti esterni, iperalimentazione, attività fisica in eccesso) la concentrazione è insufficiente ed avviene il danno. Alcune vitamine, la vitamina A, la vitamina E e la vitamina C, entrano nei sistemi di protezione del danno da radicali liberi dell'ossigeno prevenendo l'invecchiamento biologico.

La vitamina A, come tale o nella sua forma alimentare, il beta-carotene, si metabolizzano nelle forme attive di acido retinoico e di retinale. Il retinale reagisce con la rodopsina nel processo della visione, mentre l'acido retinoico, capace di attivare degli operoni a livello del DNA cellulare, consente di attivare la sintesi dell'acido ialuronico, sostanza con notevoli capacità antiossidanti.

La vitamina C o Acido Ascorbico, con la sua capacità di ossidarsi e ridursi (acido ascorbico - acido deidroascorbico) entra nei processi di sintesi del collagene, ma anche nella riattivazione della Vitamina E nella sua funzione antiossidante. Infatti il sistema Vitamina E - Vitamina C rappresenta il sistema di protezione dal danno da radicali libero più attivo nelle nostre cellule. La Vitamina E blocca il radicale, divenendo essa stessa radicale e viene riattivata dalla Vitamina C che da Acido ascorbico passa ad Acido Deidroascorbico. Quest'ultimo viene poi riattivato dal sistema NAD-NADH.

Anche gli oligoelementi consentono la funzione di meccanismi biologici necessari alla fisiologia della cute. Lo zinco è presente nel sito attivo delle metalloproteinasi cutanee. Il manganese nel sito attivo della superossido-dismutasi dei mitocondri. Altre superossido-dismutasi presenti nel citosol richiedono rame e zinco per funzionare. Ma il rame e lo zinco sono anche necessari nella formazione delle melanine. Il selenio è presente nel sito attivo della glutatione-perossidasi, enzima necessari alla finale metabolizzazione dell'acqua ossigenata.

Infine dobbiamo ricordare la regolare assunzione di acqua con l'alimentazione, necessaria a mantenere il regolare stato d'idratazione di tutto il corpo ed in particolare della cute. Si dovrebbero assumere 2-2,5 litri di acqua al giorno. Di questi, solo per la traspirazione insensibile, si perdono, quotidianamente, 3-500 ml. Al mantenimento dell'idratazione della cute concorrono anche le giuste concentrazioni dell'acido ialuronico e di cheratodesmosomi.

Il cibo, non riveste solo un'azione di apporto di sostanze base (aminoacidi, acidi grassi, zuccheri, vitamine, minerali) ma può essere anche utilizzato per una vera e propria funzione metabolica, ottimizzando particolari reazioni biochimiche che portano alla formazione di un componente biologico fondamentale.

Per comprendere questa funzione, dobbiamo inserire il concetto di **Endomodulazione**.

Tutte le reazioni che avvengono nel nostro organismo sono delle reazioni enzimatiche, cioè delle reazioni dove un substrato si unisce ad un enzima per essere trasformato nel prodotto di reazione. Il principio della Costante di Michelis e Menten dice che aumentare la concentrazione del substrato consente di ottimizzare la formazione dei prodotti di reazione mediante l'attivazione della velocità di reazione. Su questa base, aumentando la concentrazione dei precursori si ottiene l'ottimizzazione della formazione del prodotto di reazione. Tutto questo, con la sicurezza di non avere mai un eccesso del prodotto di reazione perché, quando anche una sola molecola si forma in eccesso, questa si lega al sito allosterico dell'enzima bloccando la reazione biologica.

Da ciò, una giusta quantità di tirosina consente di ottimizzare la formazione di melanine. La presenza di rame migliora l'azione della tirosinasi e, una corretta aggiunta di cisteina e di zinco, la formazione finale delle feomelanine e delle eumelanine. La supplementazione d'Istidina consente la formazione di una giusta quantità di Acido Urocanico, potente filtro UVB secreto con il sudore.

La supplementazione di Prolina e Glicina facilita la formazione del collagene. Glucosamina e Acido Glicuronico la formazione di acido ialuronico. Della Lisina per formare la Desmosina, cerniera elastica dell'elastina. Valina, Leucina ed Isoleucina la formazione di acido valerianico, butirrico ed isobutirrico, componenti del sebo.

La Endomodulazione può essere utilizzata sia per via orale, sia per via trans dermica, sia per via iniettiva. Alcuni Medical Device di III tipo, che vengono utilizzati nella **tecnica di biostimolazione** della cute, contengono sostanze precursori dei componenti della cute.

Oggi una corretta biostimolazione viene effettuata con:

- Frammenti di acido ialuronico di 20-38 monomeri, utili a stimolare i recettori CD44 delle cellule ed attivarle.
- Aminoacidi precursori dei componenti del derma per ottimizzare la formazione di quest'ultimi secondo il principio dell'Endomodulazione.
- Tampone bicarbonato per mantenere costante il valore del pH della matrice ed evitare la coagulazione di questa.
- Cisteina per competere nell'apertura del sito attivo delle metalloproteinasi con attivazione di queste.

- Antiossidanti per ridurre il danno dei radicali liberi dell'ossigeno prodotti dal metabolismo mitocondriale.
- Colina, quale precursore dell'acetil-colina, per attivare la sintesi di questa sostanza necessaria per la funzione dell'epidermide.

Tutti questi prodotti vengono introdotti nel derma con punture ripetute e secondo frequenze stabilite al fine di ottenere il mantenimento della struttura e della funzione della cute.

Il **fumo** di sigaretta determina:

- Un incremento del danno ossidativo per attivazione della formazione di radicali liberi
- Alterazione della matrice dermica per attivazione delle metallo-proteinasi
- Ipossia da vasocostrizione nicotinic e da intossicazione da ossido di carbonio
- Riduzione della vitamina A per azione del benzopirene
- Aumento dei cross-links del collagene (indurimento) ad opera dell'acetaldeide
- Effetto mutageno per effetto del catrame.

Vari sono i mezzi utili per aiutare il paziente fumatore a smettere. Recentemente è stato utilizzato il bupropione cloridrato (dopaminergico e noradrenergico) utile per la disassuefazione da nicotina.

Nei grandi fumatori è consigliabile abbinare un cerotto alla nicotina per una settimana.

Più recente è la Vareniclina (Champix - Pfizer) che agisce sui recettori nicotinici del cervello.

Per compensare terapeuticamente il danno da radicali liberi dell'ossigeno si usano gli antiossidanti. La necessità di questa somministrazione si stabilisce con il dosaggio dei ROM-s. Sulla base del risultato dei ROM-s si programma il **trattamento antiossidante** integrativo. Valori bassi dei ROM-s non richiedono intervento antiossidante, valori alti lo richiedono. In caso di valore normale dei ROM-s non si devono somministrare antiossidanti per evitare di ridurre le difese immunitarie.

Nei soggetti con i seguenti polimorfismi genetici negativi:

1. (superossido dismutasi)

La superossido dismutasi è un enzima antiossidante, responsabile della detossificazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), attraverso la conversione dei radicali dell'ossigeno in idrogeno perossido.

2. (glutazione s-transefrasi)

L'enzima glutazione S-transferasi, appartiene ad una famiglia di enzimi detossificanti che catalizzano la coniugazione di varie molecole tossiche con il glutazione rendendole meno reattive e più facilmente eliminabili dall'organismo.

3. (catalasi)

La catalasi è un enzima coinvolto nella detossificazione della cellula da specie reattive dell'ossigeno

La somministrazione di antiossidanti è necessari in modo continuo.

Uno spazio importante nella prevenzione dell'invecchiamento cutaneo è dato dalla gestione cosmetica della cute. Questa deve essere personalizzata allo stato cutaneo.

Cosmetologia

Può sembrare strano che un medico si interessi di cosmetici ma, come vedremo appresso, oggi il cosmetico può svolgere delle importanti funzioni di restituzione e di correzione del nostro stato cutaneo effettuando un'opera di ottimizzazione biologica, principale oggetto del nostro lavoro.

Anche se la legge sui prodotti cosmetici (legge 713/86) ne limita notevolmente la funzione:

Si definiscono prodotti cosmetici le sostanze e le preparazioni, diverse dai medicinali, destinate ad essere applicate sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivo o prevalente, di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, correggere gli odori corporei, proteggerli o mantenerli in buono stato.

vedremo che il loro reale effetto si può sovrapporre all'effetto dei farmaci.

Il nostro interesse sarà limitato, sul piano restitutivo, ai:

- Detergenti
- Idratanti
- Protettivi solari

e sul piano del trattamento simil-farmaceutico ai:

- Cosmeceutici

I Detergenti

Con questo termine indichiamo sostanze utili ad asportare lo sporco dalla nostra pelle.

La principale caratteristica di questi è la capacità di essere **tensioattivi**. La tensione superficiale è la forza che lega le molecole di superficie dell'acqua e che porta alla formazione del fenomeno della goccia sferica. I tensioattivi riducono la tensione superficiale facilitando la spalmabilità del detergente sopra la superficie di sporco.

Altra caratteristica dei detergenti è quella di essere composti chimicamente da una porzione idrofila e da una porzione lipofila. Questo consente di legare lo sporco (grasso) all'acqua per essere asportato.

La capacità di asportare il grasso diviene, però, negativa per la cute. Infatti il detergente può rimuovere il film idrolipidico superficiale della cute, solubilizzare i lipidi intralamellari e danneggiare le membrane cellulari.

Infatti, lo strato corneo funzionale è composto da cellule (corneociti) e da lipidi con una struttura simile a quella di un muro, dove le cellule sono i mattoni e i lipidi la calce che li tiene uniti. Ovviamente, se togliamo la calce, il muro cade.

Normalmente, nelle rappresentazioni grafiche dell'epidermide, allo strato corneo viene dato un piccolo spazio. Dobbiamo, però, ricordare che su uno spessore dell'epidermide di circa 50 μm , 20 μm sono dati dallo strato corneo.

In realtà, tutta l'epidermide opera per costruire uno strato corneo corretto e funzionale. Nello strato basale, il più basso, abbiamo le cellule germinative che si dividono continuamente per assicurare la giusta quantità di cellule da differenziare in corneociti. Nello strato spinoso si vengono a formare le giunture di collegamento tra le varie cellule, i desmosomi o cheratinosomi, che dovranno divenire corneosomi necessari a mantenere attaccati tra loro i corneociti. Spostandoci più in alto abbiamo lo strato granuloso caratterizzato da particolari corpi lamellari che contengono i lipidi necessari a formare il cemento intercorneocitario. Queste strutture, dette Corpi di Odland, si spostano sul margine della cellula ed estrudono Colesterolo, Fosfolipidi e Ceramidi. L'ultimo strato è quello corneo caratterizzato da particolari cellule anucleate dette corneociti. E' questo lo strato più importante che svolge la funzione di barriera, principalmente, sulla perdita dell'acqua.

Lo strato corneo può essere diviso in uno strato compatto ed in uno strato disgiunto dove le singole cellule iniziano il processo di esfoliazione. La qualità dei corneociti e la loro connessione, oltre alla composizione dei lipidi intercorneocitari è fondamentale per l'effetto barriera necessario a ridurre la perdita dell'acqua.

Dobbiamo approfondire le caratteristiche dello strato corneo e comprendere le funzioni dei corneociti, dei corneodesmosomi, della capsula proteica, del natural moisturizing factor e dei lipidi intracellulari per capire il danno che le variazioni iatrogene (detergenza) possono causare sul mantenimento dello stato d'idratazione cutanea.

Iniziamo con i corneociti, come detto, particolari cellule anucleate che formano i mattoni dello strato corneo dell'epidermide. Rappresentano l'ultimo stadio di differenziazione delle cellule epidermiche e sono immersi in uno strato di lipidi che li unisce con i corneodesmosomi.

Una delle loro caratteristiche è la presenza di un involucro proteico detto, *cornified envelope*. Questo è formato dall'unione di diverse proteine, tutte sintetizzate dalla cellula stessa che porta alla formazione di uno strato duro ed impermeabile.

Una funzione importante nella formazione di questo involucro l'hanno particolari enzimi detti *transglutaminasi*. Le proteine vengono sintetizzate all'interno della cellula e trasportate alla periferia, dove, in parte vengono assemblate per formare l'involucro proteico interno; in parte vengono estruse dalla cellula e vanno a formare l'involucro proteico esterno. Quest'ultimo è formato sia da proteine che da grassi (fosfolipidi, ceramidi, acidi grassi e colesterolo).

Il posizionamento e l'assemblamento delle proteine è permesso dall'azione delle transglutaminasi. I tensioattivi riducono l'attività di questi enzimi determinando una ridotta sintesi dell'involucro proteico e della funzione corneocitaria.

All'interno dei corneociti abbiamo un particolare componente, il natural moisturizing factor (NMF), capace di legare le molecole di acqua e mantenere idratato lo strato corneo. Il NMF è costituito da un insieme di sostanze dove sono preponderanti gli aminoacidi liberi, l'acido carbossil-pirrolidone, il lattato, gli zuccheri e l'urea. Quest'ultima lega le molecole di acqua e le trattiene all'interno della cellula.

Il mantenimento dell'idratazione cutanea è condizionato dal mantenimento dell'integrità dei corneociti e delle lamelle lipidiche poste al loro esterno. In caso di rottura o perdita, l'acqua fuoriesce e viene dispersa nell'ambiente esterno. Distinguiamo, nello strato corneo, due tipi di acqua, libera e legata. In 100 milligrammi di corneo abbiamo 35 mg di acqua dei quali, il 20% è nei corneociti ed il 30% risulta legata tra i lipidi interlaminari.

Lo strato granuloso libera nello spazio intercorneocitario i lipidi contenuti nei Corpi di Odland. Ceramidi, colesterolo ed acidi grassi vanno a comporre il cemento lipidico intercellulare, che rappresenta il 20% del volume dello strato corneo. I lipidi sono per il 50% ceramidi, per il 25% colesterolo e per il 10-20% acidi grassi. La cute produce approssimativamente 100-150 mg di lipidi al giorno per compensare la perdita per desquamazione.

I lipidi extracellulari si dispongono in uno strato lamellare all'interno del quale si ordinano le molecole di acqua. Ceramidi, colesterolo e colesterolo solfato si alternano in uno strato lipidico intervallato da uno strato acquoso.

Se misuriamo lo stato di disidratazione dell'epidermide possiamo notare che questo è in diretto rapporto con la concentrazione delle ceramidi. Si ha una diminuzione progressiva della concentrazione di questi lipidi passando dalla cute normale, alla cute disidratata, alla cute danneggiata, alla dermatite atopica.

I corneodesmosomi rappresentano i ponti di congiunzione tra un corneocita e l'altro. La rottura di questi ponti proteici, mediata da proteasi, è alla base del processo di esfoliazione dello strato corneo. I corneodesmosomi sono l'evoluzione superficiale dei desmosomi che uniscono i cheratinociti a livello dello strato spinoso dell'epidermide.

La desquamazione del corneo può essere quantizzata in 1000 cellule per centimetro quadro per ora, o in 5×10^8 cellule al giorno. Occorrono 14 giorni perché una cellula dello strato basale subisca le differenziazioni necessarie a raggiungere lo strato corneo e altri 14 giorni per superare i 20 strati cellulari che compongono lo strato corneo ed essere esfoliata. Le proteasi rompono i corneodesmosomi e sono condizionate nella loro azione dal valore del pH. La loro funzione è normale a pH acido, mentre viene esaltata a pH neutro o alcalino. I detergenti ed in particolare i saponi hanno un'azione di alcalinizzazione della cute e aumentano l'esfoliazione dello strato corneo.

Un ruolo importante nel processo di desquamazione è rivestito da un particolare enzima, il colesterolo solfato. Questo deriva dal colesterolo per solfatazione di questo ad opera della colesterolo solfato sintetasi. Il colesterolo solfato regola il processo di differenziazione epidermica regolando l'attività di trascrizione ed inibisce l'azione delle proteasi. La sua idrolizzazione porta al processo di desquamazione.

Nella ittiosi (forma patologica di secchezza cutanea) abbiamo un deficit genetico di colesterolo solfatasi che determina un aumento della concentrazione del colesterolo solfato. Da ciò deriva un aumento della coesione corneocitaria (aumento degli ioni calcio) un aumento della corneificazione cellulare (aumento della sintesi dell'involucrina), un blocco dell'esfoliazione (riduzione dell'attività protesica).

L'anormale processo di desquamazione riconosce varie cause:

- La ridotta secrezione di corpi lamellari
- L'anormale funzione enzimatica dei lipidi
- L'inibizione della proteolisi dei desmosomi
- L'eccessiva proliferazione corneocitaria
- Un'irregolare composizione qualitativa e/o quantitativa lipidica
- La riduzione dell'idratazione dei corneociti

I detergenti agiscono a questo livello diminuendo il NMF, diminuendo gli inibitori delle proteasi, aumentando l'attività proteasica. Tutto questo altera lo strato corneo portando alla rottura di questo. Inoltre, i detergenti asportano anche il film idro-lipidico che è presente al di sopra dell'epidermide. Questo è costituito dai prodotti di decomposizione dello strato corneo e dalla secrezione delle ghiandole cutanee. In particolare la sua composizione è data da:

- Costituenti del sebo (ghiandole sebacee). Acidi grassi insaturi (20%), esteri del colesterolo, esteri cerosi (20%), squalene (15%), steroli liberi/esterificati (5%), trigliceridi (40%).
- Detriti cellulari. Sostanze lipidiche provenienti dalla desquamazione dello strato corneo, materiale enzimatico liberato dalle cellule epidermiche.
- Sostanze di derivazione batterica. Molecole prodotte o modificate dalla flora microbica cutanea.
- Acqua. Componente del sudore proveniente dalle ghiandole sudoripare eccrine e apocrine, TEWL (acqua libera di passaggio attraverso l'epidermide).
- Sostanze esogene.

Il danno dello strato corneo causato dai detergenti induce una riduzione delle capacità di difesa della cute rendendola più sensibili alle aggressioni fisiche e chimiche esterne.

Ricapitolando, i tensioattivi:

- riducono l'attività delle transglutaminasi
- riducono i lipidi intercorneocitari
- riducono la concentrazione di colesterolo solfato
- aumentano il pH e l'attività delle proteasi

determinando:

- minor consistenza dei corneociti
- rottura dei corneociti
- riduzione del NMF
- perdita dello stato lipidico
- riduzione dell'acqua intracellulare
- riduzione dell'acqua extracellulare
- aumento dell'esfoliazione

Detto questo, però, rimane il fatto che dobbiamo utilizzare queste sostanze per pulire il nostro corpo. L'asportazione dello sporco, in un ambiente acquoso, non può prescindere dall'uso dei tensioattivi. Quindi, dobbiamo cercare di ottenere il risultato di detergenza della cute con il minimo danno di questa.

Come detto, i detergenti sono caratterizzati da molecole con una porzione idrofila ed una porzione idrofoba. Inoltre, sulla base della loro capacità ad idrolizzarsi, distinguiamo:

- detergenti anionici
- detergenti cationici
- detergenti anfoteri
- detergenti non ionici

I detergenti anionici inducono un pH alcalino e sono aggressivi per la pelle. Sono i saponi normali (alchilosolfati, laurilsolfati, acilglutammati, solfo succinati).

I detergenti cationici, si legano bene alle cheratine (sostantivanti), neutralizzano l'elettrostaticità (batteriostatici). Sono i balsami per capelli e i detergenti per l'igiene intima (sali di alchilammonio, isochinolinici).

I detergenti anfoteri, sono schiumogeni, detergenti e bagnanti. Si dissociano a seconda del pH. Sono ben tollerati da cute e mucose (alchil-amido-propil betaine, derivati imidazolinici).

I detergenti non ionici, sono buoni detergenti, poco schiumogeni. Non hanno carica elettrica. Sono ben tollerati dalla cute ed eudermici (amidi, derivati polisaccaridici, esteri di zuccheri).

A seconda della forma fisica e dei componenti, distinguiamo i seguenti prodotti di detergenza:

- Saponi tradizionali
- Syndets

- Bagnoschiuma
- Bagnodoccia
- Olio da bagno
- Latte detergente

I saponi tradizionali sono dei tensioattivi anionici. Buoni detergenti. Hanno, però, un'azione delipidizzante e alcalinizzante. Formano sali insolubili (precipitati).

I syndets sono saponi non saponi formati da alcoli grassi solfatati. Non producono precipitati. Si presentano sia in forma liquida che solida. Possono essere formulati a pH acido.

I bagnoschiuma sono formati da una miscela di tensioattivi anionici ed anfoteri. Hanno azione schiumogena. I bagno doccia sono più eudermici perché si devono applicare direttamente sulla cute. Gli olio da bagno sono dei sistemi ternari di oli, solubilizzanti e acqua.

Il latte detergente sono una emulsione ad attività detergente per affinità. sostanza grassa che asporta altra sostanza grassa (sporco). Richiedono un prodotto finale per asportare detergente e sporco (tonico). I tonici migliori sono estratti di camomilla, amamelide o calendula.

Gli idratanti

Si definiscono con questo termine i cosmetici che migliorano lo stato d'idratazione della cute.

Il mantenimento della giusta idratazione cutanea richiede una giusta concentrazione di proteoglicani a livello dermico e una corretta funzione e compattezza dello strato corneo a livello epidermico. Quindi, come primo passo si deve normalizzare lo stato biologico del derma e dell'epidermide. Successivamente si possono utilizzare cosmetici utili ad idratare la pelle. Distinguiamo:

- Gli umettanti che attirano e trattengono l'acqua dall'aria, al fine di idratare la pelle. Sono sorbitolo, polietilenglicoli, eteri etossilici, dimeticoni.
- Gli occlusivi che formano una pellicola sottile sulla superficie della pelle per evitare qualsiasi perdita di umidità. Sono collagene, acido ialuronico, chitina.
- Gli idratanti biologici che ripristinano i fattori idratanti naturali della pelle. Quest'ultimi sono rappresentati dal NMF ricostituito e dai lipidi intercellulari.

Il NMF viene oggi ricostituito sinteticamente dall'industria cosmetica grazie alla perfetta conoscenza della sua composizione (aminoacidi liberi, acido carbossil-pirrolidone, lattato, zuccheri, urea, sali minerali).

I lipidi intercellulari sono costituiti per il 40-50% da ceramidi, per il 25% da colesterolo e per il 10-15% da acidi grassi liberi. Questi si vanno ad aggiungere ai lipidi del sebo formati da gliceridi, acidi grassi, cere, squalene, colesterolo ed esteri vari.

L'industria cosmetica, oggi, utilizza tutti questi prodotti, ma un discorso a parte va fatto per le ceramidi.

Si conoscono diversi tipi di ceramidi contenuti nella cute in concentrazioni e funzioni diverse. Infatti, questi lipidi non hanno solo una funzione meccanica ma anche una funzione biologica.

Le ceramidi rappresentano una tappa intermedia del metabolismo delle sfingosine, delle sfingomieline e dei glico-sfingolipidi, con un precursore comune derivato dall'unione della serina con il palmitol-CoA.

Le ceramidi funzionano, anche, come secondi mediatori cellulari regolando i processi di:

- differenziazione
- proliferazione
- apoptosi (tipo I PCD)

Quindi, una non corretta composizione delle ceramidi, utilizzabili per via cosmetica, potrebbe inserirsi nel processo di apoptosi tipo I delle cellule. Da ciò, meglio utilizzare cosmetici contenenti tutti i tipi di grassi descritti meno le ceramidi ed, eventualmente, considerare l'utilizzo dei precursori (serina e palmitol-CoA) per ottimizzarne la sintesi in loco.

Concludiamo questa prima parte dando delle indicazioni sul tipo di cosmesi da utilizzare in base ai diversi biotipi cutanei.

Cute Seborroica

Detergente a risciacquo (non saponi) o latte di pulizia privi di lipidi comedogeni (occlusione pori).

Tonico alcoolico (liposolvente) non astringente (rebound).

Crema (giorno e sera) leggera e opacante (fa apparire meno unta la pelle - carbossimetilcisteina).
Periodicamente, applicare una maschera a base di argilla (asciuga la secrezione sebacea).

Cute Disidratata

Detergenti molto delicati, poco sgrassanti e contenenti sostanze restitutive idrofile e lipofile. Tonico analcolico.

Crema (giorno) con sostanze idratanti (NMF ricostituito, filmogeni idrofili, lipidi sebo-simili).

Crema (sera) grassa o semigrassa con sostanze sebosimili (squalene, trigliceridi, acidi grassi) e lipidi epidermici (colesterolo, acidi polinsaturi).

Cute Sensibile

Detergente a base di lipoproteine additivato con azulene, pantenolo e bisabololo (lenitivi).

Tonico alla camomilla.

Crema (giorno) leggera, poco untuosa e non penetrante, con filtri UV-B e sostanze funzionali (vasoprotettivi - escina, ruscogenine - lenitivi e antiarrossamento) .

Crema (sera) semigrassa A/O/A, poco penetrante e con sostanze funzionali.

La Protezione Solare

Il sole emette energia elettromagnetica che incide sul nostro corpo e viene, in parte assorbita da questo. Durante l'assorbimento, l'energia trasportata alle molecole che compongono la sostanza è capace di eccitare la molecola portandola ad un livello energetico superiore. È proprio questo delta energetico che costituisce il presupposto perché avvenga una reazione chimica.

Questi stati di attivazione molecolare, se da un lato sono i presupposti per la vita, dall'altra sono la base dei processi dell'invecchiamento perché da questi tipi di interazione si formano i radicali liberi.

I raggi ultravioletti promuovono una serie di reazioni fotochimiche a livello cutaneo.

Le risposte fotobiologiche della cute possono essere divise in:

- Effetti precoci (benefici). I raggi infrarossi scaldano il corpo. La luce visibile, ferma la trasformazione della serotonina in melatonina e migliora il tono dell'umore. Gli UVA trasformano l'ergosterolo in vitamina D ad azione antirachitica. Infine Gli UVA attivano la formazione dell'abbronzatura immediata, effetto Meirrowsky.
- Effetti a breve termine. Gli UVB con la loro azione dannosa determinano la comparsa di eritema, iperplasia dell'epidermide (che può dare anche luogo a discheratosi) e pigmentazione ritardata, abbronzatura duratura.
- Effetti tardivi. Sono rappresentati soprattutto dal fotoaging per UVA (rughe, elastosi, lentigo senili, ipomelanosi guttata, cheratosi attiniche, teleangectasie). Ma l'effetto più negativo deriva dalla somministrazione del danno UVB ed UVA con lo sviluppo della fotocarcinogenesi.
- l'energia trasportata per la radiazione elettromagnetica alla cute può indurre danni anche a livello del DNA cellulare

Gli UVA2 (360 nm) insieme agli UVB determinano la formazione dei dimeri di timina, primo passo della lesione genica del DNA. I raggi UVA1 (400 nm) determinano la formazione di radicali liberi dell'ossigeno che pregiudicano a loro volta le strutture biologiche cutanee, lipidi di membrana, proteine, enzimi, e potenziano il danno del DNA.

Una componente importante nella difesa del nostro corpo dai danni dei raggi UV è la melanina. La melanina può portare, per deposizione in eccesso o disomogenea, anche alla comparsa d'ineestetismi che richiedono interventi correttivi di medicina estetica.

Per comprendere le cause che possono indurre queste diverse risposte nella produzione di melanina, dobbiamo approfondire la fisiopatologia della melanogenesi.

Il sole emette delle radiazioni elettromagnetiche, di lunghezza d'onda differente, che incidono, sulla terra, con potenza diversa. I raggi UV inducono, danno del DNA, immunosoppressione e invecchiamento cutaneo. Il danno del DNA, se non riparato, può indurre il processo della cancerogenesi cutanea.

La causa di questo danno è principalmente riferibile all'azione che i raggi UV hanno sull'acido folico. L'acido folico è essenziale per una regolare sintesi del DNA. Infatti, partecipa al processo di biosintesi delle purine, basi azotate presenti negli acidi nucleici e fondamentali per l'espressione genetica di

questi. Inoltre, l'acido folico è anche componente strutturale dell'enzima fotoliasi che esplica la sua azione nella riparazione dei danni del DNA.

La produzione di melanina nella cute è a carico di una particolare cellula, di derivazione neuronale, presente a livello dello strato basale dell'epidermide, chiamata melanocita. Il melanocita produce la melanina in particolari strutture, dette melanosomi, che vengono poi cedute ai corneociti determinando il colore della pelle. La diversa forma e volume dei melanosomi determina i diversi colori di cute che differenziano la razza negroide da quella orientale e da quella caucasica.

Abbiamo compreso che la produzione di melanina ha la principale funzione di difendere la cute dal danno solare e, quindi, la sua sintesi è attivata dai processi di danno biologico. Il danno induce la liberazione di un particolare ormone chiamato MSH (ormone melanocita stimolante) che agisce sul melanocita attivando la sintesi dei melanosomi contenenti la melanina e la cessione di questi alle cellule epidermiche.

Il primo passo conseguente al danno è la liberazione di un polipeptide POMC (pro-opio-melanocortina) che si scinde in frazioni minori, una delle quali è rappresentata dall'MSH. Il danno cellulare porta all'attivazione del sistema ATR (ataxia telangiectasia and Rad3-related protein) una serine/threonine-specific protein kinase che agisce fosforilando il fattore di trascrizione p53 che regola il ciclo cellulare e la risposta al danno. A questo consegue, da parte delle cellule epidermiche, la secrezione di POMC.

Questo polipeptide si scinde, poi, in porzioni più piccole l'ACTH, l'MSH e le beta-endorfine (quest'ultime sono responsabili della sensazione di piacere che consegue all'esposizione solare). L'MSH è un ormone che riveste ruoli diversi a livello centrale (ipotalamico) e a livello periferico (cute), agendo su i recettori MCR (melanocortine receptor). A livello ipotalamico, la stimolazione degli MCR 3 e 4 da parte dell'MSH, regola l'assunzione del cibo principalmente inibendo l'appetito ed attivando il metabolismo (importante funzione nella risposta primaria da stress). A livello cutaneo, la stimolazione dell'MCR 1 stimola il melanocita a sintetizzare la melanina.

La stimolazione dell'MC1R induce la formazione di un fattore di trascrizione chiamato MITF (Microphthalmia-Associated Transcription Factor) che permette la lettura dei geni responsabili della sintesi degli enzimi necessari alla trasformazione della tirosina in melanine. La tirosina per azione della tirosinasi si trasforma in DOPA, questo segue, poi, due vie sintetiche diverse, la prima porta alla produzione di eumelanine (scure) e la seconda alla formazione delle feomelanine (rosse).

Questa via sintetica ci riporta alla embriogenesi del melanocita che è una cellula neuronale differenziata per una funzione diversa. Infatti le tappe sintetiche iniziali sono le stesse nel neurone e nel melanocita. La fenilalanina si idrossila in tirosina e questa, per azione della tirosinasi, si trasforma in DOPA. Da questo punto le vie sintetiche sono diverse, nel neurone abbiamo la sintesi di dopamina e delle epinefrine e nel melanocita abbiamo la sintesi del dopachinone che forma le eumelanine e le feomelanine.

In questo primo passaggio abbiamo la sintesi di MSH, per azione del danno biologico dei raggi UV, e la stimolazione del melanocita alla produzione di melanina nei melanosomi. Il passo successivo è la cessione dei melanosomi ai corneociti. Questo prevede il movimento dei melanosomi dal corpo centrale del melanocita lungo i dendriti e il passaggio dei granuli nel corneocita.

I melanosomi sono delle vescicole che si formano per gemmazione dal reticolo del Golgi e che incorporano gli enzimi di sintesi delle melanine. Subiscono una maturazione con formazione delle melanine all'interno di essi e di strutture proteiche esterne capaci di collegarsi ai filamenti di miosina intracellulari per muoversi fino alla porzione terminale dei dendriti.

Dal reticolo del Golgi si staccano degli endosomi che legano la tirosinasi e gli altri enzimi necessari la sintesi delle melanine. Mentre la sintesi procede, si legano alla parete dell'endosoma (che si sta differenziando in melanosoma) le vescicole di trasporto Rab. Successivamente il Rab27 si lega alla Melanofilina e alla Miosina. Questo complesso è capace di legarsi ai filamenti di actina dei microtubuli e di permettere il movimento del melanosoma maturo verso il margine dei dendriti del melanocita.

Grazie a questo sistema di movimento, il melanosoma riesce a raggiungere la porzione terminale dei dendriti del melanocita e fissarsi alla membrana cellulare per poter essere ceduti ai corneociti.

Anche il passaggio dei melanosomi dal melanocita al corneocita è un passaggio attivo regolato dalla funzione di particolari recettori. Questi sono chiamati PAR2 e sono attivati dall'azione di particolari proteasi. È la tripsina che agisce a livello dei recettori PAR2 consentendo il passaggio dei melanosomi nel corneocita.

Compresa la fisiologia della melanogenesi passiamo ora alla patologia della melanogenesi, responsabile di accumuli irregolari di melanina e causa di inestetismo. L'iperpigmentazione consegue o ad un eccesso di melanociti o ad un aumento di melanina. In ambedue i casi abbiamo un eccesso di melanina depositata. Questa può depositarsi a livello epidermico e/o a livello dermico. È importante poter differenziare queste due situazioni perché nel caso di deposito epidermico è sufficiente effettuare l'asportazione di uno strato superficiale di cute (epidermide) per risolvere il problema estetico, mentre nel caso di deposito più profondo (dermico) l'asportazione deve essere più profonda.

La luce di Wood o luce ultravioletta consente di effettuare con facilità questa diagnosi differenziale. Le macchie presenti sulla cute che aumentano d'intensità alla luce ultravioletta, sono macchie epidermiche. Se diminuiscono d'intensità, sono invece macchie dermiche.

Per evitare il danno da iperpigmentazione dobbiamo, ovviamente, ridurre gli stimoli irritativi sulla cute. In caso di trattamenti irritanti (peeling medio - profondi, laser, etc) dobbiamo considerare il fototipo del paziente, ovvero la sua risposta all'esposizione solare. In caso di fototipi alti dobbiamo preoccuparci di far seguire al trattamento applicazioni depigmentanti.

Una preparazione da utilizzare dopo i trattamenti peeling per evitare la risposta melanica è:

Blocco Pigmentazione

N-UNDECYL-10-ENOYL-L-PHENYLALANINE

(MSH) receptor antagonist

N-ACETYL GLUCOSAMINE

inhibits glycosylation of pro-tyrosinase

VITAMIN A DERIVATIVES

reduction of transcription of the tyrosinase gene

KOJIC ACID

reduce tyrosinase activity

AZEALAIC ACID

reduce tyrosinase activity

ARBUTIN

reduce tyrosinase activity

NIACINAMIDE

Down regulates melanosomes transfer

SOYBEAN TRYPSIN

reduce PAR2 activity

GLYCYRRHETIC ACID

lenitive activity

Altra accortezza da seguire prima di praticare un trattamento di asportazione di un'iperpigmentazione è quello di assicurarci che questa non sia patologica. Sappiamo, infatti, che il danno solare del DNA può indurre la formazione di una neoplasia delle cellule squamose (Carcinoma squamoso), delle cellule basali (Basalioma) o dei melanociti (Melanoma).

Dobbiamo, quindi, differenziare una **lentigo maligna** da una lentigo solare. La dermatoscopia ci aiuta in questa diagnosi differenziale sulla base del colore della pigmentazione (bruno o policromo), sulla specularità o meno della metà dell'immagine, sull'aspetto o meno ad impronta digitale, sull'eventuale irregolarità dei bordi e sulle dimensioni. Questo abbinato all'evoluzione e all'età d'insorgenza ci consente di porre una diagnosi differenziale iniziale, successivamente confermabile dallo specialista.

Infine, nella nostra azione di medicina estetica, è importante anche regolare la risposta melanica, sia nella normale esposizione solare, sia come risposta ad un trattamento irritativo. Questo dovrà essere regolato anche sulla base del fototipo del paziente e cioè della diversa risposta all'esposizione solare.

I parametri necessari alla diagnosi di **fototipo** sono:

- . Il colore della pelle
- . Il colore dei capelli
- . La presenza di efelidi
- . L'eventuale eritema da esposizione solare
- . L'intensità dell'abbronzatura

Si determinano così 6 fototipi diversi che vanno dal danno solare massimo al danno solare minimo.

Il danno solare consegue all'azione dei raggi UV.

I raggi UV ed in particolare gli UVB inducono una risposta infiammatoria per attivazione della cascata degli eicosanoidi indotta dall'azione della lipasi cellulare sull'acido arachidonico. La risposta infiammatoria induce un danno diretto ed indiretto sulla matrice dermica con elastosi solare e fotoaging. La cute cerca di difendersi dai raggi UVB producendo, con il sudore, acido urocanico, potente filtro selettivo per i raggi UVB. Il raggio UV, inoltre, attiva le metalloproteinasi del derma con distruzione della matrice. Un solo MED (minima dose eritematogena) induce un'attivazione delle metalloproteinasi per 72 ore. Tutto questo porta anche ad un aumento della melanina con iperpigmentazione.

E' possibile ridurre l'iperpigmentazione agendo sulle varie tappe di questa, mediante l'applicazione topica di principi attivi, prima e dopo l'esposizione solare o il danno irritativo.

La Laminaria Ochroleuca è un'alga con attività antinfiammatoria, capace di bloccare le interleuchine e le prostaglandine. La Sanguisorba Officinalis e la Macrocystis Pyrifera sono due alghe brune capaci di competere con i siti attivi sui quali agiscono le metalloproteinasi, riducendone l'azione negativa. L'Istidina come precursore dell'acido urocanico, potente filtro selettivo UVB prodotto con il sudore. La Fenilalanina, come precursore delle melanine. Vitamina E e Vitamina C come antiossidanti capaci di bloccare i radicali liberi dell'ossigeno. Protezioni solari per rallentare il passaggio dei raggi UV.

Da questo possiamo programmare la prevenzione del danno solare e la regolazione dell'eccesso melanico:

Prevenzione Danno UV

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------------|
| 9. | laminaria ochroleuca extract | reduces skin inflammation |
| 10. | macrocytis pyrifera | reduce metalloproteinase activity |
| 11. | sanguisorba officinalis | reduce metalloproteinase activity |
| 12. | hystidine | urocanic acid precursor |
| 13. | phenylalanine | melanin precursor |
| 14. | vitamina e | antioxidant |
| 15. | vitamina c | antioxidant |
| 16. | sunscreens | |

Gli schermi solari

Gli schermi solari permettono di aumentare il tempo di esposizione senza comparsa del danno.

Distinguiamo:

- Composti chimici organici che assorbono la luce ultravioletta. (para-aminobenzoico o PABA).
- Prodotti inorganici che riflettono la luce UV (biossido di titanio, ossido di zinco).
- Particelle organiche che assorbono la luce, come i composti chimici organici, ma possono anche riflettere la luce come le particelle inorganiche .

Si dividono sulla base del tipo di raggi UV che riescono a filtrare. La maggior parte degli organici agisce sui raggi UVB, una parte di questi anche sui raggi UVA e gli inorganici coprono tutto lo spettro.

La capacità di azione di un filtro solare viene espressa con il valore del SPF (*sun protection factor*). Questo rappresenta la quantità di radiazione UV necessaria a provocare scottature sulla pelle con la protezione solare, come un multiplo della quantità necessaria senza la protezione solare.

Esistono due scale di SPF, la prima europea, detta DIN, e la seconda statunitense, detta FDA. I valori della prima corrispondono ai valori doppi della seconda (cioè SPF 10 DIN è uguale a SPF 20 FDA).

E' utile, nei soggetti che tendono a pigmentarsi troppo o in modo irregolare, ridurre la melanogenesi con i prodotti di cui abbiamo parlato prima e regolare le funzioni di protezione cutanea e di riparazione cutanea con endomodulatori.

Endomodulatori

Gli endomodulatori sono degli ottimizzatori delle reazioni biologiche del nostro organismo. Seguono il principio della Costante di Michelis-Menten sulle reazioni biologiche enzimatiche.

Nel nostro organismo tutte le reazioni biologiche sono caratterizzate dall'unione di un substrato con un enzima per dar luogo alla formazione di un prodotto di reazione. La Costante di Michelis-Menten dice che aumentando la concentrazione del substrato si ottimizza la velocità della reazione enzimatica. Su questa base somministriamo i precursori biologici dei componenti della cute per ottimizzare la formazione dei prodotti finali (es. tirosina per ottimizzare la melanina).

Importante è che questo tipo di integrazione consente di non avere mai un eccesso del prodotto di reazione. Questo perché, quando anche una sola molecola del prodotto finale è in eccesso, si blocca la reazione enzimatica. Infatti la molecola in eccesso si lega al sito allosterico dell'enzima bloccando il sito attivo di questo.

Gli endomodulatori, essendo dei normali componenti della nostra alimentazione, devono essere assunti, sempre, a stomaco vuoto.

L'ottimizzazione della sintesi delle melanine può essere ottenuta somministrando:

- Tirosina, quale aminoacido precursore
- Rame, coenzima della tirosinasi
- Cisteina, necessaria alla formazione delle feomelanine
- Zinco, necessario alla formazione delle eumelanine.

Questo consente di ottimizzare la formazione dei pigmenti necessari alla protezione dal danno solare. Questa protezione può essere ottimizzata consentendo una migliore formazione di acido urocanico, il filtro naturale UVB prodotto con il sudore. Per questo somministriamo:

- Istidina, quale aminoacido precursore.

Questo prodotto va assunto, a stomaco vuoto, la mattina prima di esporsi al sole.

Il danno biologico determina alterazione dei componenti della cute, per questo possiamo utilizzare l'endomodulazione per ottimizzare la nuova formazione di questi. Quindi, la sera a stomaco vuoto assumiamo:

- Prolina, precursore del collagene
- Glucosamina, precursore dell'acido ialuronico
- Lisina, precursore dell'elastina
- Valina, leucina ed isoleucina, precursori dei componenti del sebo.

I Cosmeceutici

Questo termine è stato coniato per indicare la possibilità di utilizzare la via transdermica per veicolare sostanze ad effetto farmacologico. Come visto, in realtà, i cosmetici non dovrebbero contenere sostanze che penetrino nella nostra cute, ma questa non è la realtà.

La via transdermica è oggi riconosciuta come una normale via d'introduzione di un principio attivo che si somma alla via iniettiva ed orale. Il passaggio transcutaneo può avvenire attraverso gli annessi cutanei e/o attraverso la cute stessa. Quest'ultima via può seguire un percorso trans cellulare (penetrazione attraverso le cellule) o intercellulare (penetrazione attraverso gli spazi intercellulari).

Le varie zone del nostro corpo permettono un passaggio diverso delle sostanze.

Le sostanze, per passare attraverso la cute devono avere delle caratteristiche che ne facilitino il passaggio.

Sono correlate con una buona capacità di penetrazione le sostanze :

- con un basso peso molecolare (<500 Dalton)
- con discreta lipofilia
- con un punto di fusione inferiore a <200 °C

La legge di Fick regola il flusso di una sostanza, attraverso la cute:

LEGGE DI DIFFUSIONE DI FICK

J è il flusso per unità di area

K è il coefficiente di partizione del principio attivo

D è il coefficiente di diffusione del principio attivo
 h spessore dello strato corneo
 c_o è la concentrazione di sostanza attiva alla superficie della pelle
 c_i è la sua concentrazione all'interno della pelle.

Inoltre, riconosciamo una diffusione passiva, caratteristica delle sostanze apolari e una diffusione attiva, caratteristica delle sostanze polari (aminoacidi e vitamine).

Anche quando una sostanza attiva presenta tali proprietà, è utile trovare ulteriori mezzi per aumentare il trasporto attraverso la pelle. Possiamo agire:

- sulla via di penetrazione, utilizzando liposomi.
- modificando lo strato corneo, sia aumentando l'idratazione con sostanze occludenti, sia utilizzando sostanze lipofile.
- aprendo delle aperture sulla cute con aghi o esfoliazione.

Infine, ricordiamo che, nella prescrizione cosmetologica, preferiamo, nei confronti delle nostre pazienti, non dare un prodotto definito ma una scelta in rapporto allo stato biologico della loro cute e alle loro necessità.

Passiamo ora al **Programma Restitutivo** e cioè agli interventi necessari a riportare, per quanto possibile, il metabolismo a normalità.

La tecnica più utilizzata, oggi, nel trattamento dell'invecchiamento cutaneo, è la **biostimolazione**.
Termini come:

- biostimolazione
- biorivitalizzazione
- biorigenerazione

vengono utilizzati per indicare un'aspecifica attivazione biologica della cute.

Per questi interventi si propone l'uso di vitamine, di acido ialuronico, frazioni del DNA, di acido polilattico, silicio organico, radiofrequenza, laser.

Ma, da tutte queste possibilità di biostimolazione, il nostro compito di medici deve essere quello di comprendere il reale effetto biologico di ogni sostanza ed inquadrarla nelle nostre due finalità: il miglioramento biologico della cute ed il miglioramento estetico di questa.

Il miglioramento biologico (paziente giovane) deve portare ad una ottimizzazione delle quantità dei componenti della cute senza alterare i normali meccanismi metabolici. Solo un aumento di matrice funzionale consente la regolarità degli scambi biologici ed un miglioramento estetico.

La trasformazione qualitativa della matrice con la formazione di un tessuto fibrotico (paziente anziana), migliora l'estetica del volto per stiramento dei tessuti ma altera i normali scambi metabolici per perdita di fluidità della matrice.

Alla stimolazione dei recettori di membrana del fibroblasto segue l'idrolisi dei polifosfoinositoli con liberazione dell'1-3-difosfoinositolo; questo si lega ad un recettore del reticolo endoplasmatico liscio con induzione dell'ingresso di ioni calcio. Gli ioni calcio attivano la proteinkinasi *C* che, a sua volta, attiva i geni ad induzione precoce *jun* e *fos* con successiva attivazione del metabolismo.

È importante definire il tipo di recettori che attiviamo con i nostri trattamenti di medicina estetica.

I recettori CD 44 vengono attivati dai fattori di crescita e dai frammenti biologici della matrice dermica e portano alla neoformazione di matrice funzionale

I recettori CD 40 e CD 39 vengono attivati dai frammenti di acido nucleico e dai mediatori dell'infiammazione e portano alla formazione di tessuto fibrotico

Il miglioramento biologico si ottiene con la neoformazione della matrice funzionale e del collagene reticolare (tipo III).

Le tecniche che consentono questo risultato sono:

- L'attivazione fibroblastica con i frammenti biologici provenienti dalla lisi della matrice.
- L'uso dei fattori di crescita provenienti dal plasma ricco in piastrine. Aggiornato, oggi, nel Full Face Regeneration.

La Biostimolazione

Una delle tecniche di medicina estetica che si sta affermando sempre più è quella della biostimolazione cutanea, utile al miglioramento dello stato biologico della cute.

Come sempre il mercato si indirizza nel settore più richiesto dalle pazienti ed una pletera di prodotti vengono oggi proposti come biostimolanti.

Secondo le abitudini del nostro gruppo, riteniamo necessario effettuare un chiarimento scientifico per permettere ai medici del settore di verificare quanto l'industria propone.

Innanzitutto dobbiamo ricordare che il termine biostimolazione indica un'attivazione biologica generica che, ovviamente, potrà esitare sia in risultati positivi che in risultati negativi. Indubbiamente i prodotti proposti come biostimolanti vengono accettati dal medico e dai pazienti per una possibile risposta positiva sulla biologia della cute.

Da ciò un primo chiarimento: tutti i prodotti commercializzati sono dei biostimolanti (attivatori della biologia cutanea) ma, non tutti, determinano un miglioramento fisiologica della cute.

Ma cosa intendiamo come miglioramento fisiologico della cute?

La fisiologia indica la normalizzazione delle funzioni biologiche del corpo e, quindi, miglioramento fisiologico della cute indica l'ottimizzazione omeostatica delle reazioni biologiche che debbono mantenere trofica e funzionale la nostra cute.

La cellula deputata a questa attività è il fibroblasto. Questo è capace di produrre i componenti della matrice dermica nelle qualità e nelle quantità necessarie a mantenerla trofica e funzionale.

Ma la sua attività non è solo di mantenimento della omeostasi della matrice ma anche di riparazione dei danni da questa subiti. Riparazione che si evidenzia con la formazione di tessuto cicatriziale a compenso del danno biologico subito dalla cute stessa.

Ma come il fibroblasto regola la sua attività indirizzandola o verso la costruzione normale della matrice o verso la riparazione tessutale?

Il fibroblasto possiede dei recettori specifici sulla propria parete cellulare che possono essere attivati da sostanze diverse e che stimolano la produzione di diversi componenti macromolecolari della matrice.

Ad esempio, in caso di degradazione dei normali componenti della matrice (acido ialuronico) vengono attivati dei recettori specifici (CD 44) che attivano la neosintesi di matrice funzionale a compenso di quanto perduto; in caso di perdita di sostanza per danno, la reazione infiammatoria o i frammenti cellulari (acidi nucleici) attivano la risposta cicatriziale con formazione di tessuto fibrotico.

Ovviamente il risultato biologico, simile macroscopicamente, presenta delle fondamentali differenze biologiche. In ambedue i casi il tessuto aumenta la sua consistenza e quindi la sua estetica, ma nel primo caso questa è dovuto alla neoformazione di matrice funzionale e biologicamente attiva, mentre nel secondo caso è dovuto a tessuto fibrotico, inerte e non funzionale.

Ci sembra quindi evidente che parlare di biostimolazione in modo aspecifico è sul piano medico (mantenimento dello stato funzionale alla base del concetto di salute) un errore. Come medici dobbiamo cercare di migliorare le funzioni biologiche della cute e non creare dei miglioramenti estetici che trasformano od inibiscono le funzioni.

Fatta questa dovuta premessa, approfondiamo i prodotti proposti come biostimolanti.

Quello più utilizzato è l'acido ialuronico.

Questo, se somministrato in forma macromolecolare, non svolge alcuna azione di attivazione biologica (quale componente finito della matrice non attiva il fibroblasto ma lo mette a riposo) ma solo un'azione passiva di richiamo d'acqua che migliora il turgore cutaneo: non un effetto medico ma un effetto estetico. Se somministrato in forma micromolecolare (28-36 monomeri) attiva, attraverso il legame ai CD 44, le funzioni fibroblastiche con neoformazione di matrice trofica e funzionale: effetto medico che migliora anche l'estetica.

Altri prodotti utilizzati come biostimolanti contengono dei precursori biologici dei costituenti della cute: glucosamina per l'acido ialuronico, aminoacidi per collagene ed elastina. Questi hanno indubbiamente un significato funzionale importante fornendo al fibroblasto i costituenti di base necessari alla costruzione dei componenti della matrice. Manca una stimolazione specifica sulla funzione del fibroblasto.

Concludiamo ricordando che un biostimolante ottimale dovrebbe:

- Attivare la normale funzione biologica del fibroblasto (con fattori di crescita o frammenti di acido ialuronico)
- Fornire i precursori biologici dei costituenti della matrice dermica
- Mantenere lo stato colloidale di sol della matrice (la gelificazione per acidificazione od indurimento fibrotico impedisce i normali scambi biologici)
- Essere un prodotto certificato per la via iniettiva intradermica

Biostimolazione Eterologa

Solo attraverso la continua verifica scientifica di quanto viene proposto dal mercato possiamo fornire alle nostre pazienti un risultato estetico attraverso un intervento medico.

La rigenerazione dermo-epidermica ottenibile con l'uso di medical device deve indurre a livello cutaneo:

- Un'azione di stimolazione dei recettori tirosin-kinasici attivati normalmente dai fattori di crescita necessaria per attivare sia lo strato germinativo epidermico, sia il fibroblasto
- Un'azione mimetica che migliori il sistema colinergico epidermico
- Un'azione tampone utile a ridurre gli stati di acidificazione indotti dai processi infiammatori ed utile per conservare lo stato colloidale della matrice
- Un'azione di stimolo della neoformazione dei componenti della matrice (proteoglicani, fibre elastiche e collagene di tipo III)
- Un'azione di blocco all'attivazione delle metallo-proteinasi responsabili della catabolizzazione del derma

Ed infine,

- Ridurre i processi d'invecchiamento cutaneo indotti dai processi ossidativi dei radicali liberi dell'ossigeno.

L'industria farmaceutica, da tempo, ci ha fornito un Medical Device di III° tipo certificato per una biostimolazione dermo-epidermica. Questo prodotto contiene:

- Frammenti di acido ialuronico di 20-38 monomeri capaci di attivare i CD (*cluster of differentiation*) 44. Questi recettori una volta attivati inducono l'attivazione metabolica e moltiplicativa con rigenerazione dermo-epidermica. In particolare portano alla sintesi, da parte del fibroblasto, di nuovi componenti della matrice e di collagene reticolare.
- Aminoacidi precursori dei componenti della matrice che, secondo i principi dell'Endomodulazione, attivano le reazioni biochimiche anaboliche permettendo una neoformazione del derma.
- Aminoacido Cisteina, cerniera di chiusura del sito attivo delle metallo-proteinasi. L'eccesso di questo aminoacido compete con la rimozione dello stesso a livello delle metallo-proteinasi, riducendo l'attivazione di queste ed il catabolismo del derma.
- Sistema tampone bicarbonato che inattiva la liberazione di ioni H⁺ indotta dai processi infiammatori della cute, mantenendo costante il pH al valore di 7,4. Questo consente la dissociazione anionica delle macromolecole che compongono la matrice, mantenendo la repulsione elettrostatica necessaria al mantenimento dello stato di sol della matrice.

Le azioni di questo Medical Device di III° tipo, indubbiamente positive, tralasciavano, però, due dei punti su esposti e cioè:

- L'azione mimetica del sistema colinergico epidermico
- La riduzione dei processi d'invecchiamento cutaneo indotti dai processi ossidativi dei radicali liberi dell'ossigeno.

Questo ci obbligava a trattare questi due punti con farmaci diversi e non certificati per questo trattamento (colina glicerata e glutatione ridotta). Recentemente, la stessa industria farmaceutica ci ha proposto dei nuovi Medical Device di III° tipo

contenenti il prodotto base già descritto con l'aggiunta, in un caso, della colina e, nell'altro, di antiossidanti.

La colina è il precursore dell'acetil-colina e, a sua volta, è stimolata nella sua sintesi dal DMAE (dimetilamioetanolo), già conosciuto in cosmetica. La sua aggiunta nel Medical Device di III° tipo di base porta, secondo i principi dell'Endomodulazione, a migliorare la sintesi dell'acetil-colina epidermica e ad attivare il sistema colinergico cutaneo. Infatti, Kurzen, Wessler, Kirkpatrick, Kawashima e Grando,

affermano in *Hormonal Metabolic Research* del febbraio 2007: The non-neuronal cholinergic system of human skin is involved in basic functions of the skin through autocrine, paracrine, and endocrine mechanisms, like keratinocyte proliferation, differentiation, adhesion and migration, epidermal barrier formation, pigment-, sweat- and sebum production, blood circulation, angiogenesis, and a variety of immune reactions.

Gli antiossidanti (Vitamina C e Glutazione) agiscono inattivando i radicali liberi dell'ossigeno, provenienti dall'escape della catena del trasporto degli elettroni. La vitamina C riattiva con il suo passaggio reversibile da acido ascorbico ad acido deidro-ascorbico, la vitamina E ossidata nella sua funzione di blocco del radicale superossido. Il Glutazione trasforma l'acqua ossigenata che si forma per effetto della SOD (superossido-dismutasi) sul radicale superossido in acqua impedendo, così, i danni della Reazione di Fenton.

Conclusione

Questa evoluzione dei mezzi a nostra disposizione per la biostimolazione, ci consente di rivedere, in meglio, il nostro protocollo di rigenerazione eterologa, inserendo questi due nuovi Medical Device.

Da ciò, differenziamo i nostri protocolli sulla base del risultato della valutazione cutanea del nostro paziente. In particolare:

- Nel paziente giovane che non presenta eccessivi danni cutanei, manteniamo il trattamento classico utilizzando il Medical Device di base. I tempi rispettano quelli di base di ogni trattamento mesoterapico: una seduta la settimana per quattro volte, una seduta quindicinale per due volte ed, infine, una seduta di mantenimento una volta al mese.

- Nel paziente che presenta danni biologici da invecchiamento (per foto o crono-aging) sostituiamo il Medical Device di Base con quello con Antiossidanti, mantenendo il protocollo.

- Nel paziente che presenta sofferenza o danni epidermici sostituiamo il Medical Device di Base con quello con la Colina, mantenendo sempre lo stesso protocollo.

Infine, nel paziente in età più avanzata dove spesso si sommano tutte le necessità il nostro protocollo attuale prevede:

- Una seduta la settimana con Medical Device di Base per quattro volte.

Poi:

- Una seduta ogni quindici giorni con il Medical Device con Colina. Introdotto a tappeto su tutto il volto.

- Una seduta ogni quindici giorni con il Medical Device con Antiossidanti. Introdotto a tappeto su tutto il volto.

Il trattamento deve essere mantenuto nel tempo ed integrato con la Rigenerazione Autologa (vedi Full Face Regeneration).

Parliamo ora di un nuovo tipo di biostimolazione: la Fotobiostimolazione. Cioè la stimolazione delle cellule della cute indotta da una luce emessa dai LED (luce emessa da diodi).

Il trattamento viene oggi posizionato a livello internazionale tra le tecnologie non ablative ed in particolare come fotoringiovanimento con luce emessa da diodi, senza effetto termico.

A livello cutaneo, lavori clinici dimostrano:

- . Riduzione delle rughe periorcari
- . riduzione del diametro dei pori
- . Riduzione della pigmentazione
- . Riduzione del rossore

Fotobiostimolazione.

Un LED (*Light Emitting Diode*) è uno speciale diodo che si accende quando è connesso ad un circuito elettrico. Il potenziale elettrico si converte in energia elettromagnetica emessa sotto forma di fotoni di luce. La frequenza di emissione è caratteristica del materiale del semiconduttore (Gallio, Arsenico, Fosforo)

Dobbiamo differenziare, tra le luci emesse da :

- Luce normale
- Luce laser
- Luce LED

La luce normale è non coerente, a largo spettro e non collimata. La luce laser è coerente, monocromatica e collimata.

Con il termine di monocromaticità si intende l'emissione di luce con una sola lunghezza d'onda. La collimazione porta alla liberazione di raggi paralleli e non divergenti. La coerenza porta alla liberazione di treni d'onda con la stessa ampiezza e periodo.

La differenza tra luce laser e luce LED è:

- Il laser emette luce coerente, monocromatica e collimata
- Il LED emette luce coerente, monocromatica ma non collimata.

La non collimazione porta alla divergenza dei raggi con conseguente diminuzione della intensità per punto d'irradiazione. Infatti, mentre l'intensità del Laser si misura in watt, quella del LED si misura in microWatt.

L'assorbimento della potenza di luce incidente è diverso a seconda della lunghezza d'onda e del materiale incontrato. La lunghezza d'onda compresa tra circa 600 e 900 nm non viene assorbita dalle molecole biologiche. In questo range (600-900 nm), maggiore è la lunghezza d'onda e maggiore è la penetrazione nella cute.

Ma qual è il sito d'azione della Fotobiostimolazione?

Sappiamo che in natura, sia nel mondo vegetale che in quello animale, ci sono molecole dette fotosensibili, cioè che cambiano la loro funzione sulla base della stimolazione della luce. L'esempio più evidente è la fotosintesi clorofilliana.

L'anello tetrapirrolico della clorofilla viene attivato dalla luce solare con biosintesi di zuccheri e produzione di ossigeno. La luce attiva i fotosistemi della cellula vegetale con scissione dell'acqua ed utilizzazione degli idrogeni per attivare il Complesso ATP Sintetasi e produrre energia necessaria per le sintesi biologiche.

Anche a livello animale abbiamo delle strutture biologiche attivate dalla luce. L'esempio più evidente è quello della rodopsina contenuta a livello retinico e la cui attivazione è alla base del meccanismo della visione.

Ma anche i melanociti della cute sono cellule attivate dalla luce per la produzione dei melanosomi di melanina.

La luce svolge anche una funzione importante nella Light-Repair del DNA cellulare. L'enzima Fotoliasi è una flavoproteina che, attivata dalla luce, ripara le porzioni di DNA danneggiato.

Ma il punto più interessante nel nostro discorso è rappresentato dagli anelli tetrapirrolici presenti nei citocromi mitocondriali. A livello dei mitocondri, la Catena del Trasporto degli Elettroni consente la formazione delle molecole di ATP. Gli enzimi di questa catena sono rappresentati da citocromi.

Lo schema di trasferimento elettronico prevede:

- Il trasferimento degli elettroni dal NADH al citocromo Q
- Il trasferimento degli elettroni dal FADH al citocromo Q
- Il trasferimento degli elettroni dal citocromo Q al citocromo c
- Il trasferimento degli elettroni dal citocromo c all'ossigeno per azione della citocromossidasi

Fondamentale, nella catena del trasporto degli elettroni, è il flusso protonico di ioni idrogeno. Questo flusso consente la formazione, tramite l'ATP-sintetasi, delle molecole di ATP. ATP-sintetasi mitocondriale ha una particolare struttura stereochimica dotata di movimento orario e antiorario sulla base del flusso protonico.

L'ATP o adenosin-trifosfato è una particolare molecola formata da un nucleo adenosinico (adenina più pentosio) con tre radicali fosforici uniti. Il legame dell'ultimo gruppo fosforico è un legame ad alto contenuto energetico la cui rottura libera un'alta quantità di energia.

Da ciò comprendiamo l'importanza di un intervento che migliori la funzionalità della citocromossidasi.

Studi scientifici affermano che la citocromossidasi è il principale accettore della luce compresa tra il rosso e l'infrarosso e che la luce LED compresa tra 660 e 680 nm migliora il movimento elettronico nella citocromossidasi.

Fulcro della formazione dei radicali liberi dell'ossigeno è la citocromossidasi. Capace di cedere 4 elettroni alla molecola dell'ossigeno.

Qui vediamo le fasi di questa cessione:

- . Un elettrone viene legato all'atomo di rame B che si riduce
- . Un elettrone viene legato al ferro dell'eme a3, che si riduce
- . I due atomi (ferro e rame) ridotti legano l'atomo di ossigeno formando un ponte perossido
- . La molecola d'ossigeno si rompe e ad ogni atomo di ossigeno si lega uno d'idrogeno
- . Le molecole di acqua neoformate vengono rilasciate.

Dobbiamo evidenziare la delicatezza di questo processo perché il meccanismo di riduzione dell'ossigeno prevede un tempo necessario all'inversione dello spin di uno dei due elettroni da aggiungere. Infatti l'ossigeno a due elettroni con spin parallelo nell'ultima orbita e l'aggiunta di altri due elettroni a spin antiparallelo deve essere preceduta da un'inversione di spin. Se tutto ciò non avviene in tempi precisi si può avere l'escape del radicale libero dell'ossigeno.

Alla base dell'invecchiamento cellulare c'è il fenomeno dell'escape dei radicali liberi dell'ossigeno. Primo bersaglio è il DNA mitocondriale, dove una sola delezione porta a perdita della funzione di tutto il filamento.

Il danneggiamento dei telomeri, nel DNA, porta alla non disgiunzione dei cromosomi durante il crossing over, con morte cellulare.

La lipoperossidazione delle membrane biologiche porta a perdita di funzione di queste con morte cellulare.

La perdita dei doppi legami dei fosfolipidi determina irrigidimento delle membrane con perdita di fluidità ed alterazione delle funzioni di espressione recettoriale.

Infine, la liberazione di radicali liberi dell'ossigeno dalla citocromossidasi porta all'attivazione delle caspasi con induzione dell'apoptosi cellulare e morte.

La citocromossidasi determina riduzione dell'ossigeno per il successivo legame con gli idrogeni necessario produrre l'acqua.

La Fotobiostimolazione con LED (rosso-infrarosso) porta ad un'attivazione della catena respiratoria dei mitocondri con attivazione della sintesi di ATP e miglioramento funzionale cellulare.

La sintesi di ATP è guidata dal gradiente protonico. Infatti, il flusso elettronico in movimento lungo le creste mitocondriali è accompagnato da un flusso protonico nello spazio intramembranale. Dopo la cessione degli elettroni all'ossigeno i protoni passano nell'ATP-sintetasi fornendo la forza per la formazione dell'ATP. Si ha il passaggio di un radicale difosforico in abbinamento ad un protone. Il radicale si lega ad un nuovo protone formando acido fosforico che termina la sua reazione unendosi all'adenosin-difosfato e formando ATP. La rotazione in senso orario consente la sintesi di ATP. La rotazione in senso antiorario porta ad idrolisi dell'ATP.

L'energia liberata dall'ATP viene utilizzata dalle cellule per la sintesi proteica, per le pompe del sodio e del calcio e per la sintesi di DNA e RNA.

Il passo successivo a quanto esposto è dato dall'uso di sostanze che hanno il compito di correggere le piccole alterazioni funzionali della cute.

Lo **Skin Improve Biostimulation** agisce sulle varie alterazioni metaboliche della cute

Si usa la tossina botulinica in diluizione per ridurre l'eccesso di sebo nella cute. La tossina agisce bloccando, in maniera reversibile, la liberazione di acetilcolina a livello della placca neuromuscolare.

La tossina botulinica, oltre al blocco muscolare, riconosce altre utilizzazioni:

- Nel post peeling riduce l'ispessimento del corneo.
- Ha un'azione antiossidante
- Riduce la vasodilatazione cutanea e quindi si usa nelle cuti couperosiche.
- Riduce la secrezione di sebo e quindi si usa nelle cuti seborroiche.

L'azione seboregolatrice si riconosce nel blocco dell'acetilcolina che stimola la secrezione di sebo. A questo si aggiunge che il blocco dell'acetilcolina esalta la risposta adrenergica con riduzione dell'afflusso ematico alla ghiandola sebacea e riduzione dell'apporto di androgeni.

Si utilizzano 10 unità di tossina botulinica diluite a 3 millilitri con soluzione fisiologica.

Si esegue una sessione ogni tre mesi su tutto il volto con punture intradermiche a tappeto.

Nelle cuti disidratate, in caso di polimorfismo negativo per il gene dell'acido ialuronico, si utilizza l'acido ialuronico NASHA. L'acido ialuronico fissa le molecole di acqua ed è quindi responsabile dell'idratazione del derma.

Si esegue una sessione al mese, trattando le zone disidratate del volto con iniezioni intradermiche.

La prevenzione dei danni da radicali liberi dell'ossigeno viene fatta con sostanze antiossidanti. I radicali liberi dell'ossigeno vengono prodotti, all'interno dei mitocondri, mediante una catena enzimatica detta catena del trasporto degli elettroni.

Il principale sistema antiossidante è dato dalla vitamina E e dalla vitamina C. La prima blocca il radicale libero dell'ossigeno, riducendosi. Viene riossidata dall'acido ascorbico (vitamina C) che si riduce a deidroascorbico. Quest'ultimo si riossida cedendo il suo elettrone al NAD. La glutathionperossidasi trasforma l'acqua ossigenata in ossigeno ed acqua, impedendo i danni della reazione di Fenton.

Utilizziamo un medical device con antiossidanti. Si effettua una sessione al mese pungendo, con glutathione e vitamina C, a tappeto, tutto il volto ed il collo.

I danni della matrice dermica da fotoaging possono essere trattati con una soluzione di bicarbonato di sodio.

I raggi UVB attivano la fosfolipasi con liberazione di acido arachidonico ed attivazione della cascata degli eicosanoidi. Si ha una risposta infiammatoria con aumento della concentrazione di prostaglandine, radicali liberi dell'ossigeno e proteasi, con conseguente danno della matrice cellulare. Lo stato di sol della soluzione colloidale della matrice è permesso dalla dissociazione delle macromolecole proteiche che la compongono. Al pH fisiologico di 7,4 è dissociato il radicale acido, determinando una carica negativa della macromolecola. La comune negatività delle macromolecole porta a repulsione delle stesse con la creazione di una soluzione colloidale allo stato di sol, che permette il libero scambio metabolico. L'acidificazione della matrice, conseguente a processi infiammatori, porta all'aumento delle cariche positive. Queste si legano alle macromolecole negative, saturandone la carica elettrica libera. Si ha la perdita della repulsione elettrostatica con coagulazione della matrice. La matrice si solidifica passando dallo stato di sol a quello di gel e perdendo la sua funzione di scambio metabolico.

La soluzione tampone viene introdotta con punture intradermiche, a tappeto, su tutto il volto.

Per ottimizzare le funzioni dermo-epidermiche attiviamo il sistema colinergico della cute.

Tra gli informatori cellulari vanno ricordati i mediatori alfa- e beta- adrenergici (agiscono stimolando l'attività dell'adenilciclasi) e i mediatori colinergici (agiscono stimolando l'attività guanilciclasica con formazione di c-GMP).

Attraverso meccanismi autocrini, paracrini ed endocrini, il sistema di colinergico è coinvolto in funzioni di base della pelle, come la differenziazione dei cheratinociti, la formazione della barriera epidermica, la traspirazione, la produzione di sebo, la circolazione del sangue, l'angiogenesi ed una varietà di reazioni immuni.

Secondo i principi dell'endomodulazione, fornire il precursore di un neurotrasmettitore consente di ottimizzare la concentrazione di questo. Nel caso dell'acetil-colina usiamo la colina (o il DMAE).

Il trattamento si esegue ogni mese su tutto il volto.

In caso d'ipotonia dei tessuti, si utilizza una soluzione ristrutturante che aumenti la consistenza dei tessuti dermici. Lo scopo è quello di aumentare la concentrazione del collagene di I° tipo causando una fibrosi del derma.

Uno dei mediatori dell'infiammazione, il transforming growth factor beta 1, attiva la moltiplicazione di una popolazione di fibroblasti, i fibrotic fibroblast, capaci di produrre collagene di I° tipo, questo collagene lega il plasminogeno determinando un'attivazione della fibrosi.

Utilizziamo un medical device contenente una soluzione di aminoacidi, precursori del collagene, acida ed ipertonica per causare danno.

Anche in questo caso effettuiamo una seduta mensile trattando tutte le zone ipotoniche.

Le tecniche mediche di miglioramento estetico basate sulla stimolazione di collagene di I° tipo vengono definite con il termine di bioristrutturazione.

Full Face Regeneration: rappresenta un protocollo completo che utilizza la medicina rigenerativa per una biostimolazione autologa dei tessuti del volto.

L'invecchiamento determina a livello del volto una riduzione del volume e della consistenza dei tessuti che induce una caduta di questi per gravità ed la conseguente comparsa di un inestetismo.

La chirurgia estetica, con l'intervento di lifting, asporta una porzione dei tessuti per riportare gli stessi ad uno stato disteso. E' ovvio che questo non è un intervento fisiologico, ma solo una correzione estetica. I tessuti rimangono danneggiati e l'intervento stesso, con la fibrosi interna che induce, peggiora la microcircolazione e invecchia biologicamente ancor più i tessuti. Abbiamo un viso giovane esteticamente ma vecchio biologicamente.

L'intervento medico, invece, si preoccupa di rigenerare i tessuti alterati riportandoli all'aspetto iniziale ed inducendo un vero ringiovanimento biologico. Il razionale scientifico di questa operatività appartiene alla Medicina Rigenerativa, una nuova branca medica derivata dalla Medicina Fisiologica.

La rigenerazione dei tessuti del volto si definisce con il termine di Medical Face Lifting e si propone, oggi, come alternativa al lifting chirurgico.

Il Medical Face Lifting prevede:

- La rigenerazione del tessuto cutaneo
- La rigenerazione dell'osso zigomatico e malare
- La rigenerazione del tessuto adiposo del volto

Rigenerazione del tessuto cutaneo

Questo intervento utilizza la biostimolazione delle cellule dermo-epidermiche con i fattori di crescita piastrinici. La tecnica, messa a punto nel 2003 dal Prof. J. Víctor García dell'Universitat Autònoma de Barcelona in Spagna, si è oggi diffusa in tutto il mondo per le importanti risposte cliniche che conseguono al trattamento.

Già da tempo, l'uso dei fattori di crescita piastrinici viene proposto in vari settori della medicina. Numerose pubblicazioni scientifiche riportano i risultati in chirurgia odontoiatrica, in chirurgia ortopedica, in chirurgia maxillo-facciale e in chirurgia plastica. Recentemente sono stati proposti lavori anche nel ringiovanimento della cute.

Tra i primi a creare dei protocolli di separazione e di utilizzo dei fattori di crescita piastrinici abbiamo il dott. Anitua che ha pubblicato nel tempo numerosi lavori.

Tutti i lavori scientifici pubblicati riguardano l'utilizzazione dei fattori di crescita piastrinici per applicazione topica sulla lesione.

Per una corretta risposta clinica nell'applicazione topica, si richiede l'aumento della concentrazione piastrinica di 5 -10 volte rispetto al normale. Infatti, si utilizza il Plasma Ricco in Piastrine (PRP) ottenuto dopo centrifugazione. Dopo la centrifugazione si preleva la porzione inferiore del plasma (1/3 inferiore) dove le piastrine sono maggiormente sedimentate.

Victor Garcia dell'Università Autonoma di Barcellona in Spagna ha proposto, per la prima volta nel 2003, l'uso intradermico dei fattori di crescita piastrinici (biostimolazione cutanea). Ovviamente quanto era stato studiato per l'applicazione topica doveva essere rivisto alla luce dell'introduzione per via iniettiva nel derma.

Approfondiamo le nostre conoscenze sui fattori di crescita piastrinici.

I fattori di crescita sono stati scoperti nel 1986 dalla Prof.ssa Rita Levi - Montalcini e dal Prof. Stanley Cohen. Questi due scienziati hanno ricevuto, per questa scoperta, il Premio Nobel.

Dal 1986 ad oggi molto si è detto sui fattori di crescita. Oggi se facciamo una ricerca su Google compaiono 121.000.000 voci.

Il Platelet Derived Growth Factor

I fattori di crescita sono dei piccoli frammenti proteici, appartenenti al gruppo delle citochine, capaci di legarsi ai recettori di membrana per attivare od inibire le funzioni cellulari. Possono essere prodotti da numerose cellule e tessuti: piastrine, fibroblasti, osteoblasti, cellule epidermiche, fegato, rene, ghiandole lacrimali, etc.

Il PDGF agisce stimolando i recettori della tirosin-kinasi. Questo induce l'idrolisi dei polifosfoinositoli. Si libera l'1-3-difosfoinositolo che attiva un recettore del reticolo endoplasmatico. Si ha ingresso di ioni calcio che attivano la protein-kinasi C. Questo porta all'attivazione metabolica dei fibroblasti.

Approfondiamo le nostre conoscenze sul PDGF.

Questo è presente, insieme ad altri fattori, nei granuli alfa delle piastrine. Il PDGF svolge un'azione specifica sulla sintesi della matrice dermica e sull'attivazione fibroblastica.

Le piastrine contengono due tipi di granuli. I granuli alfa capaci di liberare PDGF, PF4, Fatt. V, Fatt. XIII, fibrinogeno e i granuli densi, capaci di liberare serotonina, ADP e calcio. La liberazione dei fattori contenuti nei granuli segue all'attivazione delle piastrine.

La lesione endoteliale mette in contatto le piastrine con il collagene extravasale. Questo porta all'Adesione Piastrinica mediante il legame con il fattore di von Willebrant e alla successiva Aggregazione Piastrinica.

Le piastrine, nel processo di attivazione, si uniscono al collagene connettivale tramite il fattore di von Willebrant e tra loro tramite il fibrinogeno. Da questo processo iniziale consegue la cascata coagulativa.

Sull'effetto di attivazione biologica dei fibroblasti, un lavoro pubblicato su J.Biol Chem nel luglio del 2008 ci dice che:

- Già con solo 5 ng/ml si ha una forte induzione alla proliferazione fibroblastica.

E un lavoro pubblicato su Blood nell'agosto del 1984 ci dice che:

- La concentrazione di PDGF, in un siero umano sano, dopo la degranolazione piastrinica, è di circa 20 ng/ml e che l'emivita del PDGF è molto breve, circa 2 minuti.

Possiamo quindi calcolare:

- Durante la degranolazione piastrinica si liberano circa 20 ng/ml di PDGF che corrispondono a 20×10^{-9} g/ml;
- Per ottenere il numero di moli corrispondenti dobbiamo dividere i grammi per il Peso Molecolare della sostanza;
- Il Peso Molecolare del PDGF è 300.000 (3×10^5);
- Dividiamo i grammi per il PM (20×10^{-9} : 300.000) e otteniamo 6×10^{-14} moli;
- Il numero di molecole presenti in una mole di sostanza è espresso dal Numero di Avogadro (6×10^{23});
- Moltiplicando questo numero per il numero di moli di PDGF liberate otteniamo il valore di 36×10^9 molecole.

Di particolare interesse è il lavoro del 2008 pubblicato su Communicative & Integrative Biology dove si legge che:

- dopo 6-8 ore da una stimolazione fibroblastica con PDGF si ha un reclutamento di recettori della tirosin-chinasi sulla superficie cellulare e una seconda stimolazione con concentrazione di PDGF maggiore induce un risposta più importante.

Quindi, trascorse 8 ore da una prima biostimolazione si ha un aumento di recettori della tirosin-chinasi. Quindi, una seconda stimolazione determina una maggiore risposta delle cellule connettivali.

Continuiamo i nostri calcoli:

- Nel nostro intervento di biostimolazione trattiamo normalmente viso e collo.
- Sviluppamo il volume medio di queste zone moltiplicando una superficie di 30 per 20 centimetri per uno spessore di 2 millimetri (derma). Otteniamo il valore di 12×10^{12} micron³.
- Ora, considerando che una cellula ha un volume medio di 100 micron³, e considerando che i fibroblasti rappresentano 1% dell'intero volume dermico, possiamo calcolare il numero di fibroblasti presenti nel nostro volume di trattamento.
- Quindi, dividendo il volume totale (12×10^{12} micron³) per il volume cellulare (100 micron³) e per 100 (1%) otteniamo un numero di fibroblasti uguale a: 12×10^8 fibroblasti.

Ora dobbiamo calcolare se le molecole di PDGF a nostra disposizione possono attivare i fibroblasti calcolati.

- Dividiamo, perciò, le molecole di PDGF per il numero di fibroblasti: 36×10^9 molecole: 12×10^8 fibroblasti.
- Otteniamo 30 molecole per fibroblasto per ogni millilitro di plasma iniettato. Poiché iniettiamo, mediamente, 5 ml per seduta di biostimolazione, otteniamo: 50 molecole di PDGF per ogni fibroblasto.

Ma quanti recettori sono presenti sulla parete cellulare di un fibroblasto?

Sappiamo che le molecole di superficie cellulari (cluster of differentiation) sono state catalogate, a tutt'oggi, in 350 diversi tipi (International Workshop and Conference on Human Leukocyte Differentiation Antigens) e che i vari CD sono raccolti in famiglie di recettori.

I CD che stimoliamo con il PDGF sono i recettori della tirosin-chinasi una delle sottofamiglie.

In particolare classifichiamo:

1. Recettori intracellulari e recettori transmembrana.
2. I recettori transmembrana si dividono in metabolotropici e ionotropici.
3. I recettori metabolotropici si dividono a loro volta in:
 - Recettori collegati alle proteine G
 - Recettori accoppiati alle chinasi
 - Recettori delle guanilato-ciclastasi
 - Recettori delle tirosin-kinasi

Ogni famiglia e sottofamiglia ha numerosi tipi di recettore per un totale complessivo di 350.

E' ovvio che non tutte le cellule (in questo caso i fibroblasti) hanno tutte le famiglie di recettori di membrana.

Supponiamo che il fibroblasto possa avere 10-20 tipi diversi di recettori e che uno di questi sia un recettore della tirosin-chinasi.

- Possiamo dividere il numero generale di recettori (350) per 10 o per 20. Otteniamo un numero di 35 o di 18 recettori per ogni tipo e quindi un massimo di 35 recettori della tirosin-chinasi per fibroblasto. 35 recettori da stimolare con 150 molecole di PDGF!!

Il primo lavoro clinico e di ricerca fondamentale di biostimolazione cutanea con PDGF, fatto dal Prof. J. Victor Garcia e dal Dr. J. Antonio González-Nicolás ci da delle importanti indicazioni istologiche.

- Dopo 7 giorni dalla biostimolazione con PDGF abbiamo il massimo dell'angiogenesi.
- Dopo un mese abbiamo il massimo di fibroblasti attivati.
- Dopo due mesi abbiamo una neocollagenogenesi di collagene reticolare (III tipo) con ringiovanimento biologico della cute.

Riassumendo

- Il contatto delle piastrine con il tessuto connettivo determina l'attivazione di queste e la degranolazione dei granuli alfa.
- Il PDGF liberato dai granuli alfa è di 20 ng/ml e cioè di 36×10^9 molecole per millilitro.
- In una normale biostimolazione con PDGF dobbiamo attivare 12×10^8 fibroblasti. Ogni fibroblasto ha una media di 30 recettori della Tirosin-chinasi sulla sua parete.
- Per questa attivazione del fibroblasto disponiamo di 30 molecole di PDGF per ogni millilitro di plasma.

Dopo 6-8 ore dall'attivazione con PDGF si ha un reclutamento di nuovi recettori sulla parete del fibroblasto.

Una nuova stimolazione dopo 6-8 ore con PDGF (30 ng/ml) consente una risposta clinica maggiore.

Dopo 30 giorni dal PDGF si ha il picco numerico massimo dei fibroblasti attivati.

All'attivazione fibroblastica segue la neoformazione di collagene di III tipo (reticolare)

Da quanto esposto proponiamo una variazione dello schema di biostimolazione con PDGF:

- Effettuare il prelievo secondo lo schema classico e con il Kit omologato;
- Separare tutto il plasma e mescolarlo per omogeneizzare la concentrazione piastrinica;
- Effettuare una prima biostimolazione sul volto della paziente;
- Aspettare 6-8 ore per consentire il reclutamento recettoriale dei fibroblasti;
- Effettuare una seconda biostimolazione con Plasma Ricco in Piastrine (terzo inferiore della provetta centrifugata)
Dopo 30 giorni.
- Si effettua una Biostimolazione con Medical Device contenente Aminoacidi Precursori e Tampone Bicarbonato Gli aminoacidi precursori consentono la neoformazione della matrice dermica e del

collagene di III tipo Il tampone bicarbonato mantiene un pH di 7,4 evitando la formazione di collagene di I tipo.

- Il tampone bicarbonato mantiene un pH di 7,4 evitando la formazione di collagene di I tipo.
- Rigenerazione dell'epidermide con abrasione, peeling, polverizzazione PDGF ed occlusione
- Infiltrazione delle rughe con APF (Autologous Plasmatic Fibrine) come base di movimento dei fibroblasti. La proliferazione fibroblastica sotto la ruga consente una miglior rigenerazione dermica locale con riduzione del problema estetico.

La sintesi di fibrina rappresenta il processo terminale della cascata emocoagulativa.

Alla lesione vasale segue prima la formazione del trombo piastrinico e poi la formazione del trombo fibrinico per trasformazione del fibrinogeno in fibrina.

La trombina (derivata dalla protrombina) agisce sul fibrinogeno trasformandolo in fibrina che viene poi stabilizzata dal fattore XIII. La trombina scinde i terminali B del fibrinogeno consentendo la polimerizzazione dei monomeri di questo.

Per la formazione della trombina è importante la presenza delle piastrine. Queste legano sulla loro superficie il fattore VIII, il fattore V e il fattore X consentendo la trasformazione della protrombina in trombina.

Alla formazione del coagulo segue la retrazione di questo e la sua successiva fibrinolisi per opera della plasmina.

La formazione della plasmina è quasi contemporanea alla formazione della fibrina e segue l'attivazione del plasminogeno ad opera di un attivatore secreto dalle cellule endoteliali.

Esistono meccanismi correlati che regolano l'attivazione e l'inibizione della sintesi di plasmina.

Come detto, il principale stimolo alla formazione di plasmina segue alla liberazione di un fattore liberato dalle cellule endoteliali. Questo indica che il vaso è stato riparato e che il trombo può essere rimosso.

La trasformazione del plasminogeno in fibrina avviene solo per le molecole di questo incorporate nel reticolo di fibrina e non per quelle circolanti.

La plasmina formata all'interno del trombo fibrinico lo degrada formando i prodotti di degradazione della fibrina (FDP). Le molecole di plasmina della fase fluida vengono degradate a fibrinogeno, fattore V e fattore VIII.

L'azione idrolasica della Plasmina si allarga anche, in maniera indiretta, alla matrice extracellulare. Infatti, la plasmina attiva le metalloproteinasi dermiche (collagenasi, gelatinasi, stromelinasi).

Per consentire una risposta clinica con la Fibrina Plasmatica Autologa dobbiamo aumentare il tempo di durata di questa e quindi ridurre la retrazione del coagulo e la fibrinolisi plasminica.

La retrazione del coagulo consiste nell'accorciamento dei filamenti di fibrina e nella spremitura del siero sanguigno al di fuori del reticolato formato da questi filamenti. La retrazione del coagulo avviene per opera delle piastrine che attivate subiscono una metamorfosi viscosa, per cui si fondono e costituiscono i punti nodali di formazione del reticolo di fibrina. Nello stesso iniziano anche la produzione di una sostanza, detta reactozima, che stimola la retrazione del reticolo.

Per impedire la retrazione del coagulo separiamo, dopo centrifugazione il plasma dalla parte corpuscolata. Inoltre, per impedire la fibrinolisi, aggiungiamo al plasma dell'acido tranexamico.

L'acido tranexamico si lega al plasminogeno impedendo il legame di questo alla fibrina e impedendo, quindi, la fibrinolisi. Una goccia del prodotto commerciale a base di acido tranexamico (Tranex) contiene 10^{18} molecole di principio attivo, più che sufficienti per agire sulle molecole di plasminogeno presenti in 10 ml di plasma (10^{17} molecole).

La Fibrina Plasmatica Autologa viene infiltrata nel derma sotto le rughe e/o le depressioni del volto.

Rigenerazione del tessuto osseo

Il secondo passo è la rigenerazione dell'osso. I tessuti molli del volto poggiano su una struttura solida costituita dal tessuto osseo della testa. In particolare le ossa zigomatiche e malari rivestono un ruolo fondamentale nell'impedire la caduta verso il basso dei tessuti molli. Maggiore è il volume, e quindi lo sviluppo verso l'esterno del volto, delle ossa zigomatiche e malari e maggiore è il sostegno.

Oggi possiamo aiutare le pazienti con scarso volume dell'osso zigomatico e malare aumentando il volume di questo con un'osteopotesi autologa.

Interveniamo utilizzando il Plasma Povero di Piastrine che residua dalla seconda biostimolazione (vedi sopra) ed unendolo ad un biomateriale compatibile con il tessuto osseo. Il biomateriale che utilizziamo è il Fosfato Tricalcico polverizzato in microgranuli da 30 micron in flaconcini sterili da 0.5 gr.

La sospensione si prepara miscelando il Fosfato Tricalcico al Plasma Povero in Piastrine in una concentrazione al 20%.

Una volta preparata la sospensione, questa si omogeneizza mediante un vortex. Quindi, la siringa viene posta in un bagnomaria per coagulare le proteine plasmatiche con il calore STBA (formazione del Supporto Tessutale Biologico Autologo). Otteniamo così una siringa di proteine autologhe mescolate al Fosfato Tricalcico.

Si inietta il prodotto a livello del periostio in sede zigomo-malare.

Il volto della paziente viene disegnato con due rette: la prima dall'angolo della narice al margine superiore del trago e la seconda dall'angolo della bocca all'angolo esterno dell'occhio. Nel punto di congiunzione si entra con un ago, perpendicolarmente ai tessuti, fino a toccare l'osso.

Si prosegue parallelamente all'osso, sia a livello zigomatico che a livello malare.

Si inietta lentamente ritirando l'ago. Si massaggia per omogeneizzare il prodotto sul periostio.

Nell'arco di 30-40 giorni, la risposta fibrotica da corpo estraneo porta all'aumento di volume dell'osso trattato.

Il trattamento può essere ripetuto sino a miglioramento estetico.

Rigenerazione del tessuto adiposo del volto

La rigenerazione del tessuto adiposo del volto segue lo schema di una tecnica già in uso: il lipofilling. Questo prevede l'asportazione di una certa quantità di grasso da una sede periferica del corpo e il reimpianto dello stesso, trattato o meno, a livello del volto.

La tecnica di Rigenerazione non usa normali cellule adipose ma, principalmente, cellule staminali del grasso. Queste vengono seminate in piccole quantità per stimolare la nascita di nuovo tessuto adiposo (**liposowing**).

Il grasso è molto ricco in cellule staminali. Una cellula ogni 50 è una cellula staminale (contro il midollo osseo che ne contiene 1 ogni 10000).

Oggi si parla molto dell'uso delle cellule staminali presenti nel tessuto adiposo. Tanto da mettere a punto una macchina (ad alto costo) capace di aumentare e separare le cellule staminali del grasso.

Il Professor J. Victor Garcia e il Professor Maurizio Ceccarelli hanno messo a punto una semplice tecnica di arricchimento in cellule staminali della zona di prelievo per il Liposowing. Questa tecnica è stata presentata per la prima volta al Biobridge Event del 2008 a Ginevra presso il palazzo delle Nazioni Unite.

La spiegazione del perché il grasso è così ricco in cellule staminali va ricercata nella necessità di accumulare energia da parte del tessuto adiposo anche in uno stato di adipociti ipertrofici.

L'adipocita è capace di aumentare notevolmente il suo volume per raccogliere energia sotto forma di trigliceridi. Ma quando il suo volume è molto elevato (superiore al 170% del volume normale) l'adipocita stimola la formazione di nuovo tessuto adiposo attivando la differenziazione delle cellule staminali presenti a livello dello stroma vascolo-connettivale.

Lo stimolo liposintetico porta a ipertrofia degli adipociti che, raggiunta una certa volumetria stimolano le cellule staminali perivasali alla moltiplicazione e alla differenziazione.

Lo stimolo alla mitosi e alla differenziazione dei preadipociti consegue principalmente all'aumento del tasso insulinemico per down regulation del recettore nell'adipocita ipertrofico e dalla liberazione di IGF-1.

L'ipertrofia adipocitaria per down regulation del recettore dell'insulina, crea un'insulinoresistenza. Ne consegue un aumento della concentrazione locale di insulina con stimolo dei preadipociti. L'aumento di volume dell'adipocita attiva la secrezione paracrina di IGF-1 che stimola la formazione di preadipociti.

Il liposowing si differenzia, quindi, dal lipofilling perché si impiantano principalmente cellule staminali adipose.

Sulla base di quanto esposto, il Liposowing prevede:

1. Stimolazione della zona di donazione del grasso con soluzione glucosata ed insulina pronta aumentare il volume adipocitario.

L'insulina, quale principale ormone lipogenetico, stimola la funzione della lipoproteinlipasi consentendo la captazione degli acidi grassi circolanti e l'ingresso del glucosio nell'adipocita. Il glucosio è il precursore del glicerolo fosfato. Quest'ultimo si lega agli acidi grassi per formare i trigliceridi.

Si usa una quantità d'insulina corrispondente a 1 U.I. per chilo di grasso da stimolare.

2. 100 unità d'insulina vengono diluite in 250 cc di soluzione fisiologica o soluzione glucosata al 5%. Si ottiene una soluzione con 0,4 U.I. per millilitro.

3. Si utilizza un millilitro di questa soluzione unito con 100 ml di soluzione glucosata al 5% per stimolare una zona di prelievo di grasso di 400 centimetri cubi.

4. Si iniettano 0,5 millilitri per centimetro cubo di grasso della soluzione preparata con una concentrazione d'insulina di 1 U.I. per chilo di grasso da stimolare e una concentrazione di glucosio al 5%.

5. Dopo 4 ore dalla prima infiltrazione se ne effettua una seconda aggiungendo anestetico locale all'1% ed adrenalina.

6. Allo sbiancamento del tessuto si effettua il prelievo con ago da 14 G per consentire la raccolta della frazione stromale ricca di cellule staminali.

E' importante la raccolta della frazione vascolo-stromale perché qui sono contenute le cellule staminali.

7. Per l'impianto si usano piccole cannule (2,1 mm) o aghi cannule da 14 G. L'impianto viene eseguito distribuendo delle piccole quantità (tipo i grani di riso di Fischer) e per facilitare la regolare distribuzione può essere fatto con un'apposita pistola.

La tecnica del Liposowing con cellule staminali adipose, consente un impianto che permette sia un miglior attecchimento delle cellule adipose, sia la differenziazione delle cellule staminali, non solo come adipociti, ma anche come cellule dermo-epidermiche.

Con il Medical Face Lifting è possibile ridare corpo ai tessuti del volto consentendo un ringiovanimento globale di questo.

La Pratica

Rivediamo ora, sul piano pratico, il Face Medical Lifting.

Con il Medical Face Lifting possiamo rigenerare:

- L'epidermide
- Il derma
- L'ipoderma
- L'osso

Per questo utilizziamo il termine di Full Face Regeneration.

Per ottenere quanto esposto utilizziamo i prodotti autologhi del paziente ed in particolare:

- Autologus Platelets Derived Growth Factors
- Platelets Rich Plasma
- Autologus Plasmatic Fibrin
- Autologus Fat Stem Cells
- Autologus Biological Tissue Support

Iniziamo, al tempo 0, con la rigenerazione dermica mediante i Fattori di Crescita Piastrinici Autologhi.

Si effettua un prelievo di sangue venoso al paziente.

Necessitiamo, per questo, di un sistema Vacuette, di un ago butterfly e di provette di raccolta. Le provette devono contenere come anticoagulante del Sodio Citrato al 3,8%. Il Sodio Citrato, in presenza di ioni calcio, forma il Calcio Citrato. La sequestrazione del calcio porta all'impossibilità di far passare la protrombina in trombina e quindi impedisce la coagulazione del sangue.

Esistono dei kit certificati per il prelievo del sangue da utilizzare nella preparazione dei fattori piastrinici. Questi contengono delle provette con un tappo di gel che consente, con la centrifugazione di separare in basso la maggioranza della parte corpuscolata e in alto il plasma con le piastrine e i linfociti.

In particolare la centrifugazione porta sotto il tappo di gel gli eritrociti, i neutrofili e gli eosinofili, lasciando sopra il tappo di gel le piastrine, i linfociti e i monociti.

I tempi di centrifugazione consigliati in letteratura per la separazione delle piastrine sono di 1500-1800 RCF (relative centrifugal force) per 15-18 minuti. Nella nostra pratica sono sufficienti dei tempi dimezzati (750-800 RCF per 7-9 minuti).

Per ottenere il numero di giri dobbiamo considerare il raggio della centrifuga. Un semplice nomogramma ci correla i centimetri del raggio con i RCF dandoci il numero di giri da programmare sulla nostra centrifuga.

Dopo la separazione con la centrifugazione, rimescoliamo delicatamente la provetta per omogeneizzare la concentrazione piastrinica in tutto il volume. Si raccoglie, quindi, tutto il plasma.

Nel caso dell'uso del kit con la provetta con il gel, si aspira facilmente tutto il plasma. Nel caso dell'uso di una provetta normale (senza gel) si deve essere attenti nell'aspirazione a non raccogliere la porzione leucocitaria. Qui, infatti, abbiamo anche i granulociti che possono liberare, dopo l'attivazione, enzimi proteolitici, catepsine, mieloperossidasi e composti tossici dell'ossigeno con possibile danno cutaneo.

Durante la centrifugazione del sangue, prepariamo la cute della nostra paziente applicando una maschera anestetica. Trattiamo viso, collo, décolleté e mani.

Effettuiamo, ora, una biostimolazione dermica su tutte le zone dette infiltrando il plasma con un ago da 4 mm 30 G. E' importante verificare la formazione del ponfo, segno di introduzione intradermica.

Le piastrine introdotte devono attivarsi, degranularsi e liberare il PDGF.

E' il calcio che induce la degranolazione piastrinica. Questo può essere liberato per via endogena attivando i recettori del collagene delle piastrine o per via esogena aggiungendo al plasma del cloruro di calcio.

L'introduzione intradermica porta le piastrine a contatto con il collagene dermico, alla loro attivazione e alla successiva degranolazione. In questo caso possiamo utilizzare il plasma completo in una sola siringa perché la degranolazione avviene solo quando la piastrina è introdotta nel derma.

Nel caso di attivazione esogena, aggiungiamo al plasma del cloruro di calcio 10 mEq/10 ml.

La degranolazione segue l'aggiunta dell'attivatore con liberazione del PDGF. In questo caso il PDGF viene liberato nella siringa e, per la sua breve emivita, dobbiamo essere molto rapidi ad introdurlo nella cute. E' meglio attivare delle piccole quantità (1 ml) di plasma per avere a disposizione un tempo utile prima dell'inattivazione del fattore di crescita.

Dopo aver completato il trattamento le zone devono essere accuratamente sterilizzate e per almeno trenta minuti la paziente non deve mettere sulla cute creme o trucchi.

Dopo 6 ore dalla biostimolazione con Fattori di Crescita Piastrinici si effettua una seconda biostimolazione dermica con Plasma Ricco in Piastrine. Questo allo scopo di potenziare la rigenerazione dermica.

Infatti, la prima biostimolazione induce sui fibroblasti un processo chiamato reclutamento recettoriale. Questo vuol dire che la prima attivazione richiama nuovi recettori sulla parete del fibroblasto e la seconda induce una risposta metabolica superiore.

La cute da trattare (viso, collo, décolleté e mani) viene sempre preparata con una sterilizzazione e l'applicazione di una maschera anestetica.

Si effettua il solito prelievo con provette contenenti anticoagulante (citrato di sodio). Si prelevano 20 ml di sangue venoso in due provette. Meglio è l'uso del kit certificato per questo trattamento. Il sangue viene centrifugato rispettando i parametri utili ad ottenere una corretta separazione delle piastrine.

Questa volta si preleva solo il terzo inferiore del plasma. La zona ricca in piastrine. Il plasma rimanente verrà utilizzato per la rigenerazione ossea.

Possiamo introdurre il plasma nel derma direttamente.

In questo caso l'attivazione piastrinica consegue al contatto di queste con il collagene dermico.

Questo modo ci consente di operare con un tempo maggiore utilizzando una sola siringa con tutto il plasma.

Possiamo, invece, attivare le piastrine, prima dell'introduzione, con cloruro di calcio. In questo caso dobbiamo essere molto veloci per utilizzare i fattori di crescita liberati prima della loro inattivazione.

E' meglio frazionare il plasma in siringhe da 1 ml, attivarlo e introdurlo nel derma in pochi minuti. Ripetere il procedimento sino all'utilizzazione di tutto il plasma.

Anche in questo caso, dopo il trattamento, la zona non deve essere contaminata con creme o trucchi e deve essere ben sterilizzata.

Il plasma rimanente dall'uso precedente, povero in piastrine, viene utilizzato per preparare il Supporto Tissutale Biologico Autologo che viene aggiunto al Fosfato Tricalcico. Preleviamo il plasma restante; lo versiamo nel boccettino contenete Fosfato Tricalcico 0,5 gr con granulometria di 30 micron; omogeneizziamo l'emulsione che si forma agitandola con un vortex. Mettiamo l'emulsione in siringa all'interno di un bagnomaria bollente. Si ha la coagulazione delle proteine ed otteniamo un filler formato dal Supporto Tissutale Biologico Autologo (proteine plasmatiche coagulate) con disperso del Fosfato Tricalcico al 20%.

Ora possiamo utilizzare questo prodotto per rigenerare l'osso zigomatico, aumentandone il volume.

L'aumento di volume dell'osso zigomatico determina un sollevamento ed un riposizionamento dei tessuti caduti per gravità ed invecchiamento.

La tecnica prevede:

1. Tracciare due linee, una dall'angolo esterno dell'occhio all'angolo esterno della bocca e una dal margine esterno della narice al margine superiore del trago;
2. Nel punto d'intersezione si entra con l'ago, perpendicolarmente, sino a toccare l'osso;
3. Si ruota la siringa e si fa camminare l'ago tangenziale all'osso;
4. Si inietta il prodotto a raggiera coprendo sia l'osso zigomatico che il malare;
5. Si massaggia per distribuire il prodotto in modo omogeneo sull'osso.

I granuli di Fosfato Tricalcico inducono una risposta fibrotica da corpo estraneo che si evidenzia, in 30-40 giorni, con un aumento di volume dell'osso.

Dopo 10 giorni dalla prima biostimolazione abbiamo il massimo della risposta angiogenetica.

Il tessuto del volto è, quindi, nelle condizioni migliori per facilitare l'attecchimento delle cellule staminali adipose, utili per la rigenerazione dell'ipoderma.

Per aumentare la concentrazione di cellule staminali adipose dobbiamo indurre la moltiplicazione di queste nella zona di prelievo. L'insulina e l'IGF-1 hanno questa funzione e agiscono quando la volumetria dell'adipocita supera il valore del 170%.

Per stimolare l'aumento di volume dell'adipocita si stimola la neoformazione di trigliceridi infiltrando la parte con Insulina Pronta e Soluzione Glucosata.

Effettuiamo una prima diluizione mettendo 100 U.I. d'Insulina Pronta in una bottiglia da 250 cc di Soluzione Glucosata al 5%. Otteniamo così una concentrazione d'insulina pari a 0,4 U.I. per millilitro.

Considerando che la quantità d'insulina normalmente utilizzata è di 1 U.I. per Kg., se vogliamo stimolare una zona di prelievo di 20 centimetri per 20 centimetri pari a 400 cc di grasso, dobbiamo utilizzare 0,4 U.I. e quindi 1 ml della soluzione che abbiamo preparato.

Prepariamo la soluzione per infiltrare i 400 cc di grasso in questo modo:

- Preleviamo 1 ml dalla soluzione già preparata;
- Mettiamo il millilitro in 200 ml di Soluzione Glucosata al 5%.

Utilizziamo tutta questa nuova soluzione (200 ml di sol. Glucosata 5% + 0,4 U.I. d'insulina) per infiltrare la zona di prelievo (400 cc di grasso.) Questo equivale ad un volume di 0,5 cc per centimetro cubo di grasso.

- Aspettiamo 4 ore per consentire la neoformazione di trigliceridi intradipocitari e la conseguente moltiplicazione delle cellule staminali per opera dell'insulina e dell'IGF-1.
- Effettuiamo una nuova infiltrazione preparando nuovamente una soluzione di 200 ml di Sol. Glucosata 5% con 0,4 U.I. d'insulina e aggiungendo anche 5 ml di Lidocaina 1% con Adrenalina 1:50.000.
- Aspettiamo lo sbiancamento della zona segno di completa azione dell'anestetico e del vasocostrittore.

Effettuiamo l'aspirazione del grasso con cellule staminali utilizzando un ago 14 G montato su una siringa da 5 ml. Questo sia per raccogliere la frazione vascolo-stromale, dove sono le cellule staminali, sia per evitare trauma a queste cellule, molto delicate, con un'eccessiva aspirazione. L'ago, con la punta tagliente, riesce ad effettuare dei veri e propri piccoli carotaggi della frazione vascolo-stromale. Le

cellule staminali (CD34⁺ / CD31⁻) si differenziano in adipoblasti (CD34⁺ / CD31⁺) che si impiantano più facilmente e, con la loro moltiplicazione danno luogo alla formazione di un nuovo tessuto adiposo.

E' possibile utilizzare, per il prelievo, anche la siringa Lipivage. Questa ha il vantaggio di permettere la separazione del grasso, dalla soluzione anestetica e dal sangue, in modo molto semplice; ma ha come controindicazione il suo volume eccessivo (100 ml) e la forza di aspirazione (troppo alta).

Dopo aver prelevato il grasso con le cellule staminali e in attesa della preparazione della zona d'impianto (pulizia, sterilizzazione e anestesia) si mette nelle siringhe ancora della soluzione glucosata con insulina. Al momento del liposowing, svuotiamo le siringhe della soluzione ed iniettiamo il grasso con le cellule staminali in piccole quantità distribuendolo con una micro cannula da 2,1 mm nelle zone dove il tessuto adiposo si è ipotrofizzato (bolla del Bichat, nasogeniene, angolo inferiore della bocca)

Dopo il liposowing di mantiene una copertura antibiotica per tre giorni (Azitrocin 500 mg al giorno)

Dopo 30 giorni dalla prima biostimolazione abbiamo il massimo di concentrazione in fibroblasti attivati. Ottimizziamo, quindi, la nostra rigenerazione dermica effettuando una biostimolazione a tappeto con aminoacidi precursori di componenti della matrice e un tampone bicarbonato.

Utilizziamo un Medical Device di III livello già pronto e che contiene gli aminoacidi precursori dei componenti della matrice dermica uniti ad un tampone bicarbonato capace di mantenere un pH fisiologico della cute. Si effettuano infiltrazioni intradermiche a tappeto su tutte le zone (viso, collo, décolleté e mani) utilizzando 3 fiale del prodotto.

Gli aminoacidi presenti nel Medical Device permettono ai fibroblasti attivati di rigenerare il derma cutaneo. La prolina viene utilizzata come precursore del collagene, la glucosamina come precursore dell'acido ialuronico e la lisina come precursore della desmosina, cerniera elastica dell'elastina. Il tampone bicarbonato ottimizza lo stato della matrice dermica conservando la sua fluidità attraverso il mantenimento di un valore di pH di 7,4. Questo consente anche di evitare una neoformazione di collagene fibrotico (I tipo) caratteristico di uno stato infiammatorio (pH acido).

La cute, prima del trattamento, viene sempre preparata con una maschera anestetica.

Il Medical Device viene introdotto con piccoli ponfi intradermici, a tappeto su tutte le zone, utilizzando un ago 30G da 4 mm.

Alla rigenerazione dermica abbiniamo una particolare attivazione dei fibroblasti nel distretto delle rughe per ridurre l'inestetismo di queste. Si inietta della Fibrina Plasmatica Autologa per creare una maglia proteica sotto la ruga. Questa maglia viene colonizzata dai fibroblasti che ricostruiscono il derma in modo preferenziale in questo distretto. Si ottiene un effetto filler che riduce rughe e depressioni.

La fibrina si forma per azione della trombina sul fibrinogeno. Il polimero di fibrina neoformato viene poi stabilizzato dal fattore XIII. La fibrina forma il coagulo fibrinico che impedisce la perdita ematica dalla lesione. Ricostruita la parete endoteliale le cellule di questa producono un particolare attivatore che trasforma il plasminogeno circolante in plasmina. La plasmina degrada il trombo fibrinico ricanalizzando il vaso.

Effettuiamo un prelievo di sangue venoso senza coagulanti.

Si centrifuga per separare il plasma dalla parte corpuscolata. Nel frattempo la protrombina viene trasformata in trombina e attiva la formazione del coagulo fibrinico.

Dopo la centrifugazione, separiamo il plasma dalla parte corpuscolata per evitare che le piastrine si attivino nella retrazione del coagulo, *primum movens* della lisi dello stesso.

Inoltre, per aumentare il tempo di durata del coagulo sotto la ruga, aggiungiamo una goccia di acido tranexamico che impedisce la trasformazione del plasminogeno in plasmina.

Iniettiamo, come se fosse un filler, la Fibrina Plasmatica Autologa per attivare la ricostruzione preferenziale del derma nel distretto di nostro interesse.

Completiamo la rigenerazione dei tessuti del volto con il trattamento dell'epidermide con Plasma Ricco in Piastrine.

La cute deve essere preparata prima dell'applicazione con una lieve dermoabrasione che asporti lo strato corneo dell'epidermide e con un peeling all'acido mandelico che apra i legami dei desmosomi per permettere una fessurazione epidermica utile alla penetrazione dei principi attivi.

Il protocollo prevede:

1. Abrasione dello strato corneo
2. Peeling con acido mandelico
3. Applicazione topica del Plasma Ricco in Piastrine
4. Occlusione con un velo di collagene per migliorare la penetrazione dei fattori di crescita piastrinici.
 - Facciamo un prelievo di sangue venoso utilizzando provette con Sodio citrato al 3,8%.
 - Centrifughiamo e preleviamo il terzo inferiore del plasma (PRP).
 - Spruzziamo il Plasma Ricco in Piastrine sulla cute abrasa e fessurata con peeling.
 - Poi applichiamo un velo di collagene per occludere la cute e facilitare la penetrazione dei principi attivi.

Lo schema operativo è lo stesso della Rigenerazione Ossea ma per ottenere l'emulsione utilizziamo una quantità inferiore di Fosfato Tricalcico (0,1 gr.) per ottenere una concentrazione finale del 4%.

L'emulsione viene sempre coagulata con bagnomaria bollente e alla fine otteniamo 2 ml di Supporto Tissutale Biologico Autologo con il 4% di Fosfato Tricalcico. Questa emulsione coagulata ad effetto filler viene adoperata per una correzione finale delle rughe come nell'utilizzo di un riempitivo sintetico. L'introduzione viene fatta nel derma profondo, in piccole quantità e massaggiando a lungo dopo l'infissione. La presenza dei granuli di Fosfato Tricalcico induce una risposta fibrotica che si evidenzia come una correzione estetica.

Questo è il protocollo pratico del Medical Face Lifting definito in maniera migliore con il termine di Full Face Regeneration.

Ricapitolando:

1. Al tempo 0 effettuiamo un'iniziale rigenerazione dermica utilizzando Fattori di Crescita Piastrinici Autologhi;
2. A 6 ore dal tempo 0 effettuiamo un'ulteriore rigenerazione dermica utilizzando Plasma Ricco in Piastrine;
3. In contemporanea (6 ore dal tempo 0) effettuiamo una rigenerazione ossea utilizzando il Supporto Tessutale Biologico Autologo in emulsione con Fosfato Tricalcico al 20%;
4. A 10 giorni dal tempo 0 (massima angiogenesi) effettuiamo una rigenerazione dell'ipoderma utilizzando le Cellule Staminali Adipose Autologhe;
5. A 30 giorni dal tempo 0 (massima concentrazione di fibroblasti attivati) effettuiamo un'ulteriore rigenerazione dermica utilizzando aminoacidi precursori dei componenti della matrice dermica e un tampone bicarbonato;
6. In contemporanea attiviamo la ricostruzione dermica sotto le rughe e le depressioni con l'infiltrazione di Fibrina Plasmatica Autologa;
7. Inoltre effettuiamo una rigenerazione epidermica utilizzando Plasma Ricco in Piastrine per applicazione topica su cute abrasa e fessurata con peeling;
8. Inoltre correggiamo gli inestetismi residui delle rughe e delle depressioni con Supporto Tessutale Biologico Autologo emulsionato con Fosfato Tricalcico al 4%.

Tutto questo consente di effettuare un ringiovanimento del volto delle nostre pazienti senza utilizzare la chirurgia e rigenerando lo stato biologico dei tessuti.

La Bioristrutturazione

Le tecniche di bioristrutturazione sono basate sulla stimolazione del collagene di I° tipo (fibrotico) allo scopo di irrigidire il derma dei tessuti ipotonicici.

Questi trattamenti portano solo ad un miglioramento estetico. La risposta porta alla formazione di collagene fibrotico con conseguente danno biologico.

I recettori CD 40 e CD 39 vengono attivati dai frammenti di acido nucleico e dai mediatori dell'infiammazione e portano alla formazione di tessuto fibrotico

Uno dei mediatori dell'infiammazione, il transforming growth factor beta 1, attiva la moltiplicazione di una sottopopolazione di fibroblasti, i fibrotic fibroblast, capaci di produrre collagene carbossiterminale (I° tipo), questo collagene lega il plasminogeno determinando un'attivazione della fibrosi.

I frammenti di DNA attivano i recettori purinergici dei fibroblasti con conseguente produzione di collagene fibrotico.

È intuitivo che il DNA, quale prodotto intracellulare, può trovarsi in contatto con la superficie dei fibroblasti solo per un danno cellulare.

La risposta ad un danno è ovviamente riparativa.

La letteratura scientifica ci conferma questo presupposto biologico: i frammenti di acidi nucleici inducono un'attivazione dei recettori CD 39.

La stimolazione dei recettori Purinergici 2 dei CD 39 è associata con una risposta infiammatoria cronica.

Altro prodotto bioristrutturante è il silicio organico. Questo si lega alle strutture dermiche stimolando una risposta biologica da corpo estraneo con produzione di collagene fibrotico.

Il silicio organico è legato all'acido salicilico con legami idrogeno, questo permette di mantenere il prodotto in soluzione evitando la policondensazione del monometiltrisilano.

Questi legami si rompono una volta che la sostanza è stata inserita nel derma.

Anche la letteratura scientifica ci conferma questo presupposto biologico: le particelle di silicio organico introdotte nell'organismo inducono una reazione infiammatoria ed una risposta fibrotica.

La neocollagenogenesi stimolata dal corpo estraneo determina un aumento di volume nel derma che migliora l'estetica a scapito, però, della funzione della matrice.

In particolare:

I silanoli si legano alle molecole idrofiliche del derma

I silanoli inducono una stimolazione irritativa a carattere infiammatorio che stimola una risposta connettivale con neoformazione di collagene di I° tipo

Il pH di 5,7 satura i legami negativi della soluzione colloidale della matrice con gelificazione e coagulazione di questa

L'acido salicilico regola il processo infiammatorio indotto dai silanoli evitando un danno eccessivo.

L'acido polilattico è un prodotto sintetico proposto inizialmente solo come filler.

Successivamente il marketing lo ha consigliato anche come stimolo per una neocollagenogenesi, senza precisare il tipo di collagene prodotto.

La letteratura scientifica ci dice che le microsfeere di acido polilattico inducono una reazione infiammatoria.

La reazione da corpo estraneo riguarda, in modo diverso, i diversi fillers.

Quindi, la neocollagenogenesi indotta è caratterizzata da collagene di tipo I° (fibrotico) che compensa i deficit volumetrici del derma ma riduce la funzione biologica della matrice.

La radiofrequenza produce un innalzamento termico nella cute con conseguente contrattura delle fibre collagene, per denaturazione. Questo porta ad una distensione estetica della pelle ma con danno biologico.

Permette la trasformazione di un'energia fredda di alta frequenza relativa in calore, con aumento della temperatura interna per effetto Joule. Ogni cellula del tessuto trattato assorbe parte di questa energia, grazie al suo grado di resistività, e la trasforma in calore.

Generalmente il calore prodotto si sviluppa tra 3 e i 9 mm di profondità, a seconda delle punte utilizzate, e determina un riscaldamento fino a 55-65 gradi centigradi in modo omogeneo, senza diffusione termica alle zone circostanti.

L'effetto biologico del calore prodotto dalla radiofrequenza è una denaturazione delle fibre collagene (dal 5 al 30 % delle fibre totali) con conseguente contrazione immediata delle fibre stesse e con effetto progressivo nei successivi 4-6 mesi.

Anche la letteratura ci conferma questa affermazione: la Radiofrequenza determina movimento molecolare nei tessuti con generazione di calore. Il calore causa contrazione delle fibre di collagene e nuova deposizione di collagene fibrotico.

L'aumento di temperatura porta a perdita dei legami deboli delle macromolecole con alterazione strutturale e perdita della funzione biologica.

Si ottiene un compattamento del tessuto ma con perdita di funzione: risposta estetica con danno biologico.

Stessa cosa è determinata dalla luce laser. Il vantaggio dell'uso dei laser frazionati è solo quello di indurre un danno puntiforme mantenendo zone di cute indenne. Questo consente minori problemi di presentazione alla paziente, ma non cambia il danno biologico.

Anche la letteratura scientifica ci conferma la nostra affermazione: il laser non ablativo induce neoformazione di collagene e modellamento di cicatrici e rughe. Le evidenze istologiche dimostrano la natura fibrotica del collagene prodotto dal calore generato da questa metodica.

Nell'uso del Laser Resurfacing o del Laser Fraxel abbiamo la denaturazione delle macromolecole biologiche per perdita dei legami deboli che consentono la struttura spaziale di queste. Il resurfacing con il laser produrrà risultati molto apprezzabili e la superficie cutanea rinascerà più ricca di collagene fibrotico e conseguentemente più compatta.

Le proposte di bioristrutturazione con strumentazioni ad alta tecnologia hanno anche il difetto del costo di queste che determina un impegno economico per il medico ed un aggravio di pagamento per la paziente.

Proposte a basso costo di bioristrutturazione (neoformazione di collagene fibrotico) sono:

- Medical device con ultrasuoni
- Anidride carbonica intradermica

Il Medical device proposto è costituito da una soluzione irritante.

Le sostanze irritanti inducono nella cute una reazione infiammatoria del derma. A questa consegue la neoformazione di collagene fibrotico con distensione del tessuto, anche se con danno biologico.

Le fiale della soluzione irritante contengono aminoacidi in ambiente acido ed ipertonico.

I mediatori infiammatori stimolano i recettori CD 40 del fibroblasto a produrre collagene fibrotico.

La fibrosi dermica porta a compattamento del tessuto con irrigidimento dello stesso e distensione con miglioramento estetico.

Il trattamento di bioristrutturazione si esegue effettuando una serie di ponfi, a tappeto, sulla parte ipotonica. La seduta viene ripetuta dopo 15 giorni ed il ciclo descritto si ripete, dopo un mese, per altre 3 volte.

La bioristrutturazione vede la sua indicazione nelle piccole rughe del viso nel trattamento del collo e nel trattamento del décolleté.

Al danno della soluzione irritante si può sommare il danno da cavitazione, indotto dagli ultrasuoni. L'applicazione degli ultrasuoni sulla matrice porta a denaturazione e a coagulazione delle macromolecole che la compongono (8 minuti). Subito dopo l'introduzione intradermica del Medical Device, si passa, per 8 minuti, il manipolo degli ultrasuoni. Al danno infiammatorio chimico si somma il danno meccanico, termico e cavitativo degli ultrasuoni.

Possiamo ristrutturare la cute anche con l'anidride carbonica.

Indubbiamente, l'anidride carbonica in soluzione acquosa forma acido carbonico. Questo, anche se acido debole, si dissocia liberando ioni idrogeno che determinano un'acidificazione della soluzione.

Ricordiamo che lo stato di sol della soluzione colloidale della matrice è permesso dalla dissociazione delle macromolecole proteiche che la compongono. Al pH fisiologico di 7,4 è dissociato il radicale acido, determinando una carica negativa della macromolecola. La comune negatività delle macromolecole porta a repulsione delle stesse con la creazione di una soluzione colloidale allo stato di sol, che permette il libero scambio metabolico.

L'introduzione di anidride carbonica nella matrice dermica porta a diminuzione del valore del pH con acidificazione della matrice stessa. Il legame degli ioni idrogeno liberati (positivi) con i radicali negativi delle macromolecole altera le repulsioni elettrostatiche che permettevano lo stato di sol della soluzione colloidale della matrice dermica.

Persa la repulsione elettrostatica, le macromolecole si impilano le une sulle altre gelificando la soluzione colloidale, con compattamento e distensione del tessuto.

L'acidificazione della matrice porta a gelificazione per alterazione dello stato colloidale.

Questo fenomeno, se utile sul piano estetico per la distensione dei tessuti ipotonici, determina un danno biologico non proponibile in un trattamento di normalizzazione funzionale.

Proponiamo l'uso dell'anidride carbonica intradermica nelle zone ipotoniche con sedute distanziate di 7-15 giorni.

Nel capitolo del ringiovanimento estetico vanno compresi i trattamenti di correzione estetica del volto ottenibili attraverso l'uso di:

- Filler
- Tossina botulinica
- Peeling

Con il termine **Filler** intendiamo un riempimento di perdite volumetriche della cute.

I filler vengono utilizzati nella correzione delle rughe del volto.

Non tutte le rughe possono essere corrette con il filler. Le rughe da mimica, i cedimenti tessutali e l'ispessimento delle rughe glifiche, devono essere risolte con altri interventi.

I filler trovano utilizzo in estetica anche negli aumenti volumetrici del volto ed in particolare per la definizione delle labbra e degli zigomi.

Alcune zone del volto sono particolarmente sensibili e richiedono un'anestesia prima di procedere all'impianto del filler.

Oggi abbiamo a disposizione un gran numero di sostanze utilizzabili quali fillers.

Possiamo dividerle in tre grandi categorie: i naturali, i sintetici ed i misti.

I prodotti naturali danno un risultato immediato ma sono riassorbiti nell'arco di alcuni mesi, i prodotti sintetici danno un risultato ritardato ma permanente, i misti accoppiano le due possibilità.

Sia i filler naturali che i sintetici presentano vantaggi e svantaggi.

I primi sono dati dalla sicurezza del materiale, la reversibilità del risultato, la maneggevolezza del prodotto e la possibilità di essere utilizzati per il trattamento delle rughe superficiali.

I secondi sono dati dalla bassa durata, dal costo elevato rispetto ai tempi di risposta, dall'essere riassorbiti più rapidamente se inseriti in profondità e dal presentare una parte acquosa che viene rapidamente eliminata.

I prodotti naturali sono rappresentati dal collagene bovino e dall'acido ialuronico, estrattivo o ricombinante.

I vantaggi sono dati dalla durata del risultato, dall'elevato potere riempitivo (conseguente all'incapsulamento fibroso), alla plasticità e alla economicità in relazione ai tempi di permanenza del risultato.

Gli svantaggi sono dati dall'impossibilità di utilizzarli nelle rughe superficiali, alla difficoltà nel poter riparare gli errori ed ai possibili effetti indesiderati di un prodotto sintetico.

La capsula fibrosa consegue alla impossibilità del riassorbimento del prodotto e si presenta di spessore differente sulla base del tipo e alla purezza del prodotto.

Importante è sempre l'introduzione profonda per evitare che il volume della capsula possa determinare inestetismi.

I filler sintetici sono formati da materiali alloplastici o eterologhi, quali le strutture polimeriche biocompatibili, in uso clinico come materiali di sutura, protesi e drenaggi.

Requisiti indispensabili sono la stabilità chimica e strutturale, la biocompatibilità e una consistenza simile alla sede di impianto.

Il trattamento deve essere eseguito con piccole quantità e la seduta deve essere ripetuta non prima di 30-40 giorni.

Il prodotto più utilizzato nel tempo è stato il silicone o polimetilsilossano.

Nonostante la sicurezza del prodotto, lo stesso è stato sospeso dall'FDA e dal Ministero della Sanità.

Altro filler sintetico che ha avuto una grande diffusione è la poliacrilamide. Nasce in Russia.

La letteratura classifica l'acrilamide come sostanza tossica e cancerogena.

E rileva problemi dell'uso di grandi quantità di gel di polyacrylamide (PAAG) per la correzione plastica dei difetti fisici ed il riempimento della cute.

I danni presentatisi in Italia sono principalmente conseguenti a processi infettivi batterici.

Infatti il gel di polyacrylamide ha una porosità di un diametro medio di 50 angstroms. Sufficiente al passaggio di batteri ma non dei macrofagi.

Una non corretta asepsi può portare all'introduzione nella capsula di batteri che si moltiplicano e danno luogo ad un ascesso.

I misti si presentano in prodotti o con collagene e piccole sfere di plastica o con acido ialuronico ed acrilammide.

Il vantaggio nell'uso di queste sostanze è di ottenere un risultato immediato che non scompare completamente; lo svantaggio è che, riassorbito il naturale, il sintetico può presentarsi non omogeneo con inestetici rilievi.

Un consiglio è quello di essere prudenti con le novità ed usare solo prodotti sperimentati.

Recentemente, la medicina rigenerativa ci ha consentito la formulazione di un nuovo **filler naturale**.

Abbiamo visto l'uso dell'STBA unito alla Idrossiapatite posizionato sul periostio per stimolare una rigenerazione dell'osso, principalmente in posizione zigomatica e/o malare. La stessa preparazione, con una concentrazione di Idrossiapatite minore (5-10%), può essere utilizzata come filler naturale a risposta definitiva.

Infatti, l'introduzione del preparato nel sottocute, in zone depresse o rugose, induce una risposta fibrotica che permane nel tempo e consente una correzione estetica. Si esegue una seduta ogni 30-40 giorni, inserendo piccole quantità e massaggiando per omogeneizzare il prodotto, fino al risultato richiesto.

Le proteine plasmatiche vengono riassorbite rapidamente e l'idrossiapatite viene solubilizzata per azione dell'anidrasi carbonica del fibroblasto. La capsula fibrotica rimane nel tempo.

Torniamo alla correzione delle rughe.

La piega cutanea che forma la ruga può essere spianata con l'inserimento di un piccolo volume di filler che elevi verso l'alto il tessuto eliminando l'inestetismo.

Si deve tener presente che le rughe formate da tempo presentano una briglia cicatriziale che deve essere tagliata per permettere la giusta posizione del filler.

Un particolare trattamento è richiesto per il così detto **codice a barre**.

Questo consegue alle ripetute sollecitazioni mimiche del muscolo orbicolare della bocca.

La tossina botulinica presenta il rischio di paralisi dell'orbicolare con dismetria della bocca.

Il peeling può portare ad una differente pigmentazione tra la zona trattata ed il resto del volto.

Il riempimento classico con filler può peggiorare l'inestetismo con alternanza di volumi e depressioni.

L'unica possibilità è un riempimento a tappeto con piccolissime quantità di filler per irrigidire la cute, distendendola ed riducendo la sua mobilità.

La zona è soggetta ad ematomi per la ricca vascolarizzazione.

Di particolare interesse è la correzione delle labbra con filler.

Il trattamento deve essere soggettivizzato trattando o il contorno, o il volume o la definizione dell'arco di Cupido.

Per la definizione del contorno si riempie il canale virtuale compreso tra cute e vermiglio. Il contorno si continua con la definizione dell'Arco di Cupido.

L'aumento di volume del labbro richiede la rotazione di questo aumentando la base d'appoggio della mucosa sul dente.

Il filler viene usato anche per triangolare il volto, aumentando il volume dello **zigomo**.

L'aumento di volume può interessare l'osso zigomatico e/o l'osso malare. Bisogna porre attenzione alla vascolarizzazione della zona.

Il trattamento della zona malare richiede attenzione per evitare danneggiamenti del nervo infraorbitario con conseguenti parestesia o anestesia della zona mediale della guancia.

L'aumento volumetrico della zona zigomatica consente, anche, un riposizionamento dei tessuti ipotonicici che per gravità determinano un'accentuazione delle pliche naso-geniene.

Infatti riempire le pliche nasogeniene evidenziate da una ipotonia di tessuto non determina un miglioramento estetico, ma un peggioramento per formazione di un cannello di tessuto al di sopra della ruga.

La zigomoplastica deve sempre rispettare le armonie del volto senza determinare trasformazioni inestetiche.

Evitando di accontentare le richieste, spesso esasperate, delle nostre pazienti che, insoddisfatte del proprio schema corporeo per una visione alterata di questo, chiedono sempre ulteriori aggiunte di prodotto.

Per quanto riguarda la tecnica, l'ago viene introdotto perpendicolarmente al volto e fatto penetrare attraverso la cute, l'ipoderma e la muscolatura sino a raggiungere l'osso; da qui ci si sposta parallelamente all'osso sia nella zona zigomatica che in quella malare.

Il punto d'inserzione dell'ago si reperta tracciando due rette: la prima a congiunzione dell'angolo dell'occhio con l'angolo della bocca e la seconda a congiunzione del margine superiore del trago con il margine inferiore della narice. Nel punto d'intersezione si inserisce l'ago.

Quindi ci si muove a raggiera sia sull'oso zigomatico che su quello malare.

Distribuendo il prodotto sul periostio e massaggiando, successivamente, per distenderlo bene.

Si esegue una seduta ogni 30-40 giorni iniettando un max di 1 ml per zona.

Le rughe dovute alla mimica muscolare richiedono una denervazione chimica del muscolo con conseguente paralisi flaccida e spianamento della ruga.

Nel capitolo filler dobbiamo fare una precisazione sull'uso dell'**acido ialuronico tridimensionale**.

La scarsa durata dell'acido ialuronico ha portato le ditte produttrici ad una continua specializzazione della cross-linkatura con il fine di ridurre le possibilità di attacco delle ialuronidasi dermiche.

Oggi si è arrivati ad un prodotto tridimensionale che permane nel derma per circa un anno.

L'uso intradermico di questo prodotto non deve essere effettuato perché la presenza di un componente estraneo nella cute per un così lungo periodo induce una reazione fibrotica da corpo estraneo, determinando la comparsa di noduli inestetici e definitivi.

Detti prodotti, perciò, devono sempre essere introdotti mediante una micro cannula che consente la deposizione di questi nello spazio sottocutaneo ed evita i danni estetici descritti.

La Tossina Botulinica. Questo trattamento si usa solo per le rughe causate dalla mimica muscolare.

La Tossina Botulinica è una neurotossina prodotta dal clostridium botulinum. Si conoscono varie tossine che si differenziano per potenza: A-B-C-D-E-F-G. Le più utilizzate sono la A e la B.

La tossina agisce bloccando, in maniera reversibile, la liberazione di acetilcolina a livello della placca neuromuscolare.

La tossina è costituita per due catene: la catena pesante determina la specificità per le terminazioni nervose colinergiche.

La tossina penetra nella terminazione nervosa per endocitosi. All'interno del neurone, la tossina si dissocia nelle sue due catene, attivandosi. La catena leggera distrugge la proteina SNAP-25 impedendo la formazione del complesso proteico di membrana SNARE. Questo complesso è essenziale per la liberazione dell'acetilcolina, perché permette l'ancoraggio delle vescicole, che la contengono, alla membrana.

I vari tipi di tossina botulinica hanno diversi punti d'azione ma, tutte, inducono un'alterazione del complesso SNARE.

Dopo l'azione della tossina, in pochi giorni, appaiono gli sprouts (germinazioni nervose), e dopo soli 28 giorni liberano già acetilcolina. Questa produzione è però insufficiente per una regolare contrazione. In 2-3 mesi, si apprezza una ripresa muscolare, per liberazione di una concentrazione efficace di acetilcolina.

Nel frattempo la produzione di SNAP-25 continua 3 in 6-8 mesi la placca riprende la sua normale funzione per recuperare la sua funzione, mentre gli sprouts spariscono.

Studi istologici hanno verificato l'assenza di lesioni sia a livello del nervo sia a livello della architettura dermica.

La tossina botulinica viene dosata in Unità. Esiste una differenza tra le unità americane e quelle anglosassoni (rapporto di 1:5). Un flacone del prodotto americano di 100 U corrisponde ad un flacone anglosassone di 500 U.

La dose d'uso viene compresa tra 6 e 400 unità americane. La dose massima tra le 400 e le 600 u. americane. La DL50 o dose tossica tra le 2500 e le 3000 u. americane.

Esistono altre tossine in commercio che possono differenziarsi per purezza ed eccipienti.

In Italia è in commercio per uso estetico solo il Vistabex da 50 U.I. Il prodotto liofilizzato viene diluito con 1 ml di soluzione fisiologica e si usa per un trattamento.

Il differente volume usato per la diluizione porta a concentrazioni diverse del prodotto.

Si usano delle siringhe da insulina riempite ad 1 ml con la tossina: questo corrisponde a 50 U. americane (la dose normalmente utilizzata per un paziente)

La tossina è termolabile e cronolabile.

E' buona abitudine, prima d'iniziare il trattamento, compilare il consenso informato e fotografare il paziente durante i movimenti.

Ovviamente per questo trattamento si deve conoscere bene l'anatomia muscolare.

E la proiezione cutanea dei muscoli responsabili della mimica facciale.

Le rughe sono causate dal ripiegamento della cute in senso perpendicolare alla direzione della contrazione del muscolo.

Nel trattamento si utilizzano le variazioni estetiche determinate dal blocco di muscoli antagonisti.

Il prodotto diffonde dal punto d'iniezione e la larghezza di diffusione dipende da:

- . Volume iniettato
- . Orientamento della puntura
- . Velocità/Pressione della iniezione
- . Sanguinamento prodotto

Per evitare la discesa del prodotto il paziente viene posto in leggero Trendelenburg.

Il trattamento del terzo superiore del viso si effettua con sicurezza. Trattare la porzione inferiore può determinare dismetrie facciali.

Qui vediamo il margine di sicurezza (verde) del trattamento dei vari muscoli.

Il muscolo frontale nasce dalla cute del sopracciglio intrecciando le sue fibre con il muscolo procerus e con il muscolo orbicolare dell'occhio. Verso l'alto termina sulla parte anteriore della galea aponeurotica.

Non si deve scendere sotto i 2 cm dal margine superiore del sopracciglio.

Nell'uomo il trattamento si allarga lateralmente per evitare l'elevazione del sopracciglio.

Il muscolo procerus nasce con fibre superficiali dalla cartilagine laterale del naso e con fibre profonde dall'osso nasale. In alto termina nella pelle della regione infra sopracciliare, mescolandosi al frontale

Il corrugatore del sopracciglio nasce dall'osso frontale, estremità mediale dell'arcata sopracciliare, e si sposta lateralmente ed in alto terminando nella pelle del sopracciglio, intrecciandosi con il frontale e l'orbicolare.

Nel trattare il corrugatore del sopracciglio si deve ricordare il suo decorso (profondo medialmente, superficiale lateralmente).

Il muscolo orbicolare dell'occhio è un muscolo piatto e superficiale, descrive un anello intorno alla rima palpebrale.

Nel trattamento si deve evitare il rischio di diplopia e di ptosi del muscolo zigomatico.

La retta che congiunge il margine esterno della narice con il canto esterno dell'occhio incontra il sopracciglio nel punto che, trattato, ne consente la massima elevazione.

Con attenzione, 1 U.I. nella palpebra inferiore consente di ridurre le rughe di questa zona.

Zone libere (verdi) e pericolose (rosso) nel trattamento dell'occhio.

L'elevatore dell'ala della narice nasce dalla faccia laterale del processo frontale del mascellare superiore e si porta medio - lateralmente perdendosi nella pelle del naso e del labbro superiore.

Subito dopo il trattamento:

- . non massaggiare la zona
- . evitare compressioni locali
- . evitare movimenti violenti
- . evitare il calore

Effetti collaterali possibili sono:

- . dolore iniezione
- . eritema
- . edema
- . ecchimosi
- . herpes labiale
- . cefalea / emicrania

Conseguenti a mal pratica sono la paresi transitoria della muscolatura vicina e l'asimmetria. Il risultato difficilmente può essere annullato.

il protocollo prevede:

- . trattamento
- . controllo dopo 7-14 giorni
- . ritocco dopo 20-30 giorni
- . microdenervazione percutanea
- . nuovo trattamento dopo 3-6 mesi

Non sono riportate reazioni allergiche alla tossina.

Si deve evitare la formazione di anticorpi anti tossina.

Dose letale media: 2.700 unità

Blocco cutaneo colinergico nella prevenzione delle manifestazioni acneiche.

L'acetilcolina è un neurotrasmettitore che svolge diverse funzioni anche a livello cutaneo. In particolare:

- Regola lo spessore dell'epidermide - *Acetylcholine (ACh)muscarinic receptors activate a metalloproteinase, which liberates surface-associated heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) and causes transactivation of epidermal growth factor receptors (EGFRs).*
- Svolge un'azione antiossidante - *Acetylcholine (ACh) opening of mitochondrial (mito) K(ATP) channels with the generation of reactive oxygen species (ROS).*
- Regola la secrezione sebacea - *..... role for Acetylcholine (ACh) in sebum production and as a promoter of sebocyte differentiation.*
- Regola la microcircolazione - *Adrenergic neurons release noradrenaline and ATP to reduce cutaneous blood flow while cholinergic neurons release acetylcholine and a co-transmitter to dilate skin blood vessels.*

Per queste sue azioni, il blocco colinergico può essere utilizzato nella terapia dell'acne.

La ghiandola sebacea è una ghiandola acinosa a secrezione olocrina (cioè tutto il citoplasma cellulare viene trasformato in sebo e secreto). E' costituita da una porzione secretiva, situata nel derma, e da un canale escretivo che si versa nel condotto pilifero.

La funzione delle ghiandole sebacee è sotto il controllo ormonale. Gli androgeni giungono alla ghiandola veicolati dalla microcircolazione e, qui, per azione della 5-alfa-reduttasi vengono trasformati nella forma attiva, il diidrotestosterone. La stimolazione ormonale porta alla sintesi del sebo che poi verrà secreto.

L'acne definisce una malattia delle cute causata da un'infiammazione del follicolo sebaceo e che si manifesta in aspetti evolutivi che vanno da comedone, alla papula, al brufolo, al nodulo e alla cicatrice.

La papula è la prima manifestazione conseguente alla difficoltà d'escrezione del sebo. L'ossidazione del sebo della papula porta alla formazione del comedone o punto nero. La sovrinfezione batterica porta alla formazione del foruncolo o brufolo. Questo può esitare nella formazione del nodulo per blocco alla secrezione sebacea. La rottura interna del nodulo determina una risposta cicatriziale con danno cutaneo definitivo.

Riassumendo, la eziopatogenesi dell'acne riconosce:

- L'occlusione per ipercheratosi del dotto escretivo
- L'ipersecrezione sebacea per stimolo ormonale
- La proliferazione batterica (*Propionibacterium acnes*) all'interno della ghiandola
- La liberazione di acidi grassi liberi per azione delle lipasi batteriche
- L'infiammazione locale per passaggio degli acidi grassi liberi nel derma

- La formazione del nodulo e della cisti
- La rottura del nodulo e lo stimolo cicatriziale.

Nei soggetti adulti si può accompagnare una vasodilatazione del microcircolo che determina il nome di acne rosacea.

Sulla base delle cause, possiamo impostare la terapia. Utilizzeremo antibiotici per combattere l'infiammazione batterica, peeling per eliminare l'ipercheratosi che occlude il dotto sebaceo, antiandrogeni per limitare lo stimolo ormonale all'ipersecrezione ghiandola.

A questo aggiungiamo il blocco colinergico con tossina botulinica diluita introdotta nel derma. Il rationale di questo utilizzo si riferisce all'azione che l'acetilcolina ha sull'ipercheratosi, sulla produzione del sebo e sulla microcircolazione.

Il blocco colinergico, quindi:

- Riduce l'ipercheratosi
- Riduce la secrezione sebacea
- Riduce la vascolarizzazione (riducendo l'apporto ematico degli androgeni e la vasodilatazione delle rosacea)

Utilizziamo 10 unità di tossina diluite con 3 millilitri di soluzione fisiologica. Si trattano a tappeto le zone interessate dall'acne (viso, spalle) con punture intradermiche.

Il nostro protocollo finale prevede:

1. Tossina botulinica diluita, una sessione ogni tre mesi per infiltrazione intradermica
2. Gestione cosmetica della cute
3. Peeling chimico con acido piruvico o mandelico
4. Trattamento antibiotico topico
5. Antiandrogeni (ciproterone acetato 0,5%) per applicazione topica.

Passiamo ora ai trattamenti peeling.

Col termine **Peeling** si indica l'uso di sostanze chimiche che, esfoliando la cute, eliminano gli strati più superficiali di questa, levigandola.

Questa tecnica nasce nel passato.

A seconda dello strato asportato distinguiamo vari tipi di peeling.

Il **peeling superficiale** intendiamo l'asportazione dell'epidermide sino ad arrivare al derma papillare. Gli anglosassoni definiscono questo trattamento con il termine di *freshening*.

Come **peeling medio - profondo** si intende una esfoliazione che raggiunge il derma reticolare superiore. Gli anglosassoni definiscono questo trattamento con il termine di *rejuvenation*.

Infine, con il termine di **peeling profondo** si intende la completa asportazione dell'epidermide e del derma, fino al derma reticolare medio.

Sulla base della potenza dell'acido usato possiamo o rompere i legami intercorneocitari esfoliando l'epidermide o coagulare le proteine della cute asportando uno strato più o meno spesso.

La profondità del peeling deve essere in rapporto alla profondità delle patologie cutanee.

L'elettronegatività della molecola influisce sulla potenza dell'acido e sulla capacità di dissociarsi in ioni, in soluzione, liberando ioni H⁺. Il logaritmo della costante di dissociazione si indica come pKa.

Più è basso il pKa e maggiore è la potenza dell'acido.

L'uso dei peeling è iniziato nei paesi con popolazione a fototipo basso. Solo dopo la comparsa degli idrossiacidi (deboli) si è diffuso in tutte le latitudini.

La tecnica del peeling prevede, indipendentemente dalla sostanza utilizzata, una stessa procedura.

- Detersione della cute
- Un pre-peeling tamponante
- Il peeling
- Un post-peeling decongestionante
- Una terapia domiciliare di protezione

Ci sono diversi tipi di peeling chimici.

Gli idrossiacidi sono acidi carbossilici come l'acido glicolico, un componente naturale del succo di canna da zucchero e l'acido lattico, che si trova nel latte acido. Producono un peeling leggero utile per il

trattamento di rughe sottili, aree di secchezza, pigmentazione irregolare e acne. Si dividono in alfa idrossiacidi e beta idrossiacidi. I primi con molecola più piccola penetrano di più ed i secondi con molecola più grande penetrano meno.

Ci sono vari tipi di idrossiacidi: acido citrico, acido glicolico, acido lattico, acido malico, acido tartarico, acido mandelico, acido salicilico e acido piruvico.

Peeling più forti richiedono l'acido tricloroacetico o il fenolo (detto anche acido fenico o acido carbolico).

L'Acido tricloroacetico (TCA) viene usato in concentrazioni comprese tra 20-50%. La profondità di penetrazione aumenta all'aumentare della concentrazione, con il 50% TCA si può penetrare fino al derma reticolare. Concentrazioni superiori al 35% non sono consigliate a causa del rischio di cicatrici. Il fenolo è il più forte delle soluzioni chimiche e produce un peeling profondo della pelle.

Si può utilizzare in abbinamento con il croton oil, un enhancer di penetrazione, che agisce negli strati epidermici più superficiali.

Ad alte concentrazioni può causare rischio di aritmie e problemi renali.

Concludiamo lo spazio dell'invecchiamento cutaneo con un recente protocollo che viene definito **Face Sculpture** e che indica la possibilità di ricostruire un volto, senza chirurgia, aumentando o diminuendo i volumi dei tessuti che lo compongono.

Questo protocollo nasce dalla collaborazione scientifica tra me (Maurizio Ceccarelli) ed il Prof. Roberto Tullii di Sao Paulo do Brasil. In particolare Tullii, per primo, ha iniziato l'uso della Soluzione Apoptotica per diminuire i volumi del volto. Il protocollo per il suo contributo innovativo è oggi richiesto in molte parti del mondo e anche gli Stati Uniti per voce dell'American Association of Aesthetic Medicine e Surgery hanno chiesto corsi di formazione sull'argomento.

Il Face Sculpture prevede tre possibilità:

- L'aumento del tessuto osseo in zona zigomatica
- L'aumento del tessuto adiposo a livello delle guance
- La riduzione del tessuto in eccesso nella porzione inferiore del volto

L'aumento del tessuto osseo si esegue utilizzando la tecnica del Bone Regeneration e quindi utilizzando Autologus Biological Tissue Support + Tricalcic Phosphate 20%. Si prelevano 2,5 ml di plasma. Si mescolano con 500 mg d'idrossiapatite. Si omogeneizza la sospensione con un vortex. Si coagulano le proteine plasmatiche su bagnomaria bollente. Si inietta il prodotto sul periostio, entrando con l'ago nel punto d'intersezione delle linee di Hinderer. Si massaggia per omogeneizzare lo strato di prodotto inserito.

L'aumento del tessuto adiposo si esegue normalmente con il liposowing, utilizzando le Autologus Fat Transit Amplifying Cells. Recentemente, per ridurre il traumatismo del nostro paziente e per effettuare trattamenti più medici che chirurgici, abbiamo iniziato l'uso del Metabolic Increase of Adipocytes Number. Praticamente, utilizziamo la stimolazione lipogenetica, che si effettua nella zona di prelievo del liposowing, direttamente sul volto. Aumentiamo la concentrazione di acidi grassi circolanti facendo fare al paziente un pasto altamente lipidico. Dopo 4 ore abbiamo l'aumento degli acidi grassi circolanti, nel sangue. Effettuiamo, localmente nel volto, delle iniezioni sottocutanee di soluzione glucosata ed insulina pronta (la soluzione si prepara con 0,2 unità d'insulina diluite in 50 ml di soluzione glucosata al 5%). Ripetiamo il trattamento ogni due settimane. L'aumento di volume degli adipociti, causato dalla sintesi di nuovi trigliceridi, fornisce uno stimolo alle fat transit amplifying cells a moltiplicarsi e differenziarsi in nuovi adipociti, incrementando il volume della zona.

La riduzione del grasso e dell'eccesso volumetrico si effettua utilizzando la soluzione apoptotica (acido ascorbico, ferro trivalente, acqua distillata, anestetico locale). Rispetto ai primi trattamenti, ora diluiamo il prodotto per ridurre l'osmolarità e l'irritazione che conseguiva al richiamo di acqua nel tessuto. (200 mg acido ascorbico con ferro trivalente diluiti in 5 ml di acqua distillata sterile e 0,5 ml di lidocaina - 450 mOsm/l).