

Maurizio Ceccarelli

L'INVECCHIAMENTO GENERALE E CUTANEO

IN

MEDICINA ESTETICA

- L'INVECCHIAMENTO GENERALE

Già i latini con Terenzio affermando "senectus ipsa est morbus" ci ricordavano che la vecchiaia deve essere curata perché essa stessa rappresenta una malattia.

Oggi nell'ambito della Medicina Estetica possiamo ampliare questo concetto affermando che la vecchiaia non solo va curata ma soprattutto prevenuta. Volendo trattare dell'intervento medico nella prevenzione dei processi d'invecchiamento ci corre l'obbligo di differenziare *l'invecchiamento fisiologico*, la senescenza, dall'invecchiamento patologico. E' chiaro che il nostro intervento si rivolgerà essenzialmente verso il secondo.

LA SENESCENZA O INVECCHIAMENTO FISIOLOGICO

Nel periodo postnatale dei Metazoi superiori si distinguono tre fasi: la fase iniziale dell'accrescimento, la fase di stato dell'adulto e la fase terminale della senescenza, caratterizzata dalla comparsa di mutamenti fisici generali o parziali che comportano un progressivo decadimento delle attività vitali. Lo stato senile e' certamente connesso con la cessazione della vita, cioè con la morte degli individui, ma i rapporti fra senescenza e morte non sono ancora chiariti: e' possibile ammettere teoricamente che il progredire dei fenomeni della senescenza crei ad un certo momento condizioni incompatibili con il proseguimento della vita conducendo alla morte, detta fisiologica perché non legata all'intervento di fattori estrinseci accidentali. Ma la morte fisiologica e' un fenomeno di difficile accertamento: nell'uomo la morte degli individui anche molto vecchi avviene sempre per fatti intercorrenti patologici.

In ogni modo e' certo che la senescenza e' una condizione che aumenta le probabilità statistiche della morte degli individui, lasciando impregiudicato se essa possa esserne anche la causa diretta. La senescenza conduce a modificazioni fisiche e nelle prestazioni funzionali degli organismi, che furono considerate come un triste e avvilente decadimento dell'armonia corporea e delle attività umane e da tale sentimento e' nato l'impulso istintivo per l'uomo di lottare contro i fenomeni senili. Tale lotta ha avuto aspetti assai diversi nella storia dell'uomo: presso i Greci si e' espressa nei tentativi e nei miti dell'eterna giovinezza, nel Medioevo con i tentativi dell'alchimia dell'elisir di lunga vita, in epoca moderna con i tentativi di ringiovanimento tramite l'innesto delle gonadi suggerito da S. Voronoff. Oggi si può affermare che in un certo senso l'elisir di lunga vita e' stato trovato nell'applicazione dei principi dettati dall'igiene preventiva, che ha portato a un aumento della vita media dell'uomo. L'aumento numerico degli individui di età avanzata ha creato una nuova branca della medicina, la GERIATRIA, che si occupa di adattare i provvedimenti medici alle particolari condizioni dei vecchi. La geriatria si e' all'inizio indirizzata allo studio della patologia dei vecchi, ma l'approfondimento di tali studi ha inevitabilmente condotto ad affrontare il problema di fondo, quello della natura e delle cause della senescenza, perché senza fondate conoscenze in proposito non era certo possibile pensare di ridurre i danni della senescenza e specialmente scoprire nella sintomatologia dei vecchi quanto fosse imputabile strettamente alla senescenza e quanto fosse invece fenomeno patologico intercorrente più facilmente modificabile. La geriatria si e' così trasformata nella gerontologia.

Con la GERONTOLOGIA impostata su basi biologiche si e' usciti dall'empirismo medico per affrontare problemi di biologia generale della senilità che si sono ormai estesi a indagini di biofisica, di biochimica e di biologia molecolare.

Oggi a queste due branche mediche possiamo aggiungere la MEDICINA ESTETICA che avendo fatto suo il detto inglese "

no treating illness but supporting wellness " s'inserisce all'origine delle due precedenti branche cercando con i suoi schemi preventivi di rallentare l'insorgere delle patologie che possono accompagnarsi al processo fisiologico dell'invecchiamento.

E' intuitivo che per prevenire bisogna conoscere e perciò per impostare correttamente un programma di prevenzione dei possibili danni dell'invecchiamento generale dobbiamo comprendere i meccanismi che determinano gli stessi.

Il primo problema di fondo da chiarire e' se lo stato senile sia strettamente connesso allo stato vitale e cioè se ogni organizzazione vivente sia condannata alla senescenza e alla morte. Dobbiamo ricordare che il nostro corpo e' costituito da un insieme di cellule ed e' dalla morte di queste che deriva la cessazione della vita del singolo individuo. E' quindi dallo studio del metabolismo cellulare che possiamo comprendere i meccanismi che regolano la vita della cellula e quindi dell'individuo.

IL CICLO VITALE CELLULARE

Il periodo di vita delle cellule e' incredibilmente costante. Ogni cellula e' dunque programmata per funzionare correttamente per un limitato periodo. Se la fine di tale periodo non e' una divisione mitotica, la morte sopravviene per alterazione di uno o più organuli subcellulari a causa o di un progressivo deterioramento del funzionamento della cellula o per aggressioni esterne.

Da ciò e' nato il concetto di un "orologio biologico" che regoli il tempo di sopravvivenza cellulare. A lungo si e' pensato alla esistenza di geni regolatori che oltre a determinare una diversa attività metabolica a seconda dei periodi della vita, contenessero una particolare codificazione che stabilisse l'arresto delle varie attività metaboliche cellulari. Successivamente lo studio dei danni da parte dei radicali liberi dell'ossigeno delle strutture subcellulari e dei meccanismi di difesa della cellula da questi ha evidenziato una stretta relazione tra la concentrazione

intracellulare degli "scavengers" - per altro stabilita geneticamente - e la durata della vita delle cellule nelle varie specie. E' quindi probabile che negli organismi viventi la misura del tempo sia data dal ritmo delle reazioni di ossidazione che avvengono all'interno delle cellule. Il programma di durata della vita di una cellula sarebbe quindi commisurato alla maggiore o minore velocità delle ossidazioni ed il così detto "orologio biologico" potrebbe essere ravvisato nei mitocondri all'interno dei quali è utilizzato oltre il 90% dell'ossigeno consumato dalla cellula. Le ipotesi che fino ad ora sono state avanzate sulla base di tali premesse, portano alla conclusione che nelle cellule post-mitotiche, con l'andare del tempo si accumulano, in conseguenza dei danni da radicali liberi, errori di "lettura" e di "traduzione" con conseguenti sintesi di proteine (e quindi di enzimi) non funzionali. Quando la frequenza di errori raggiunge un valore tale che uno dei processi metabolici necessari all'esistenza della cellula si riduce al di sotto di un livello critico, la cellula stessa muore.

Con il progredire del tempo si sommano le aggressioni capaci di danneggiare la cellula e aumentano le probabilità di morte per la stessa, fino a diventare il cento per cento al limite di massima sopravvivenza di quella determinata specie cellulare.

Oggi la teoria più recente è quella dei " TELOMERI ", porzioni terminali dei cromosomi che permettono la non completa fusione dei cromosomi omologhi durante il crossing-over, l'alterazione di queste triplette porterebbe ad un'irregolare divisione nucleare con morte cellulare.

LE VARIAZIONI ESTETICO-METABOLICHE DELLA SENESCENZA

E' concetto di ordine comune che la senilità sia caratterizzata da alcuni aspetti esterni corporei e da modificazioni di attività funzionali: sono così ritenuti caratteri di senilità l'incanutimento e la caduta dei capelli, la comparsa di rughe e pieghe della pelle, modificazioni generali della forma corporea con tendenza all'incurvamento della colonna, riduzione della statura,

riduzione dei movimenti articolari, riduzione volumetrica dei muscoli con conseguente diminuzione della vista e dell'udito, tendenza alla caduta dei denti, rallentamento delle attività nervose riflesse, particolare atteggiamento mentale con diminuzione delle attività psichiche e tendenza alla sistematizzazione delle idee, riduzione e cessazione delle attività sessuale' necessario effettuare delle considerazioni su questo concetto. In primo luogo e' da eliminare la concezione che la senescenza sia conseguenza di un'usura da lavoro: e' dimostrato che lavoro e stimolo funzionale sono in molti casi fattori di trofismo e conservazione delle strutture. L'incurvamento della colonna e le difficoltà di movimento sono legati a fenomeni artrosici o artrici che s'instaurano facilmente in soggetti anziani; l'osteoporosi senile e l'atrofia muscolare avvengono per riduzione di attività motoria. L'atrofia dell'encefalo, l'aumento delle cavità ventricolari, la scomparsa di cellule sono legati a disturbi vascolari come sul piano psicologico la sistematizzazione delle idee, l'egocentrismo e la perdita di memoria. La psiche dell'anziano e' più caratterizzata da grande equilibrio, serenità di giudizi, notevole acume critico (saggezza dell'anziano).

Anche le modificazioni della vita sessuale non sono caratteristiche dell'anziano: solo la menopausa riconosce una sua fisiologia per cessare le possibilità riproduttiva femminile visti i tempi necessari all'allevamento della prole.

Concludendo possiamo considerare la senescenza il periodo finale della vita dei Metazoi ad alta organizzazione strutturale che appare come la stretta conseguenza dei fenomeni che hanno condotto al perfezionamento strutturale degli organismi viventi, all'equilibrio del loro ricambio, alla stabilità delle strutture. La senescenza può essere considerata come una situazione di alta organizzazione e di perfette prestazioni funzionali. Nel quadro generale dell'economia della specie sul globo terrestre la senescenza appare come il mezzo di eliminazione degli individui per il ritorno dei loro materiali

dal mondo organico a quello inorganico onde mantenere quell'equilibrio che e' alla base della distribuzione e della persistenza della vita sulla terra.

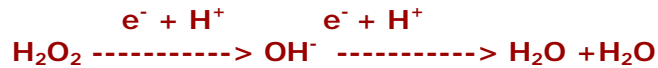
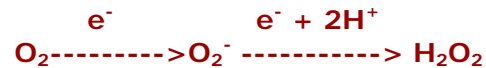
INVECCHIAMENTO PRECOCE O PATOLOGICO

Con questo termine intendiamo la precoce comparsa dei segni estetico-metabolici che caratterizzano la senescenza della nostra specie. Abbiamo visto che esiste una "normalità" di invecchiamento che e' in rapporto alle capacità di difesa e di riparazione della cellula nei confronti dei danni ai suoi componenti provenienti sia da agenti interni che esterni. I meccanismi di difesa e di riparazione sono stabiliti geneticamente e non subiscono variazioni se non attraverso i processi di mutazione e di selezione della specie e sono stabiliti in rapporto all'habitat della specie stessa. Oggi, purtroppo ci troviamo in un sistema nel quale le condizioni ambientali variano con una velocità così alta che non consente alle singole specie di adattarsi. E in particolare l'uomo nell'habitat caratteristico della società moderna e' sottoposto ad un numero di danni cellulari maggiore rispetto la sua capacità di difesa: ne consegue un accumulo più veloce di alterazioni con comparsa di un'età biologica diversa dall'età anagrafica. E' questo l'invecchiamento patologico contro il quale possiamo impostare un programma di Medicina Estetica.

I RADICALI LIBERI

I radicali liberi costituiscono una classe chimica instabile e fortemente reattiva che si differenzia dalle altre classi chimiche per il fatto di possedere nella propria struttura un elettrone non accoppiato. In pratica, mentre la maggior parte dei composti chimici ha un numero di elettroni pari ed e' quindi stabile, il radicale libero ne ha un numero dispari ed e' quindi altamente instabile. I radicali liberi possono formarsi da un composto organico per la rottura di un legame covalente con formazione di frammenti che trattengono un elettrone del doppietto legante. La maggior parte delle reazioni organiche procede attraverso la formazione di questi radicali che, come si e' detto, sono

composti estremamente instabili e fortemente reattivi. I radicali liberi possono formarsi a seguito di reazioni sia enzimatiche sia non enzimatiche. In alcune reazioni intermedie della respirazione degli organismi viventi, cioè nella "catena del trasporto degli elettroni", durante il trasferimento di elettroni dai substrati ridotti all'ossigeno, si possono formare radicali liberi. Infatti, la riduzione completa dell'ossigeno richiede quattro elettroni: se la riduzione avviene per aggiunta di un singolo elettrone per volta si possono formare composti intermedi quali i radicali liberi superossido O_2^- ed idrossile OH^- che sono tossici. La tossicità dell'ossigeno non è quindi diretta, ma deriva dai prodotti intermedi della sua riduzione ad acqua:



Questi composti che si formano normalmente nell'utilizzazione dell'ossigeno a livello della catena respiratoria mitocondriale perché il 2-5 % dell'ossigeno passa attraverso la via monoelettronica o dielettronica con formazione di radicali liberi superossido ed idrossile, estremamente reattivi. Tali composti possono provocare dei danni sia a livello del DNA, con errori di trascrizione e traduzione del codice genetico, sia a livello dei fosfolipidi di membrana con formazione di perossidi degli acidi polinsaturi. Gli acidi grassi, infatti, oltre ad essere ossidati nei mitocondri attraverso una serie di reazioni che implicano la presenza di enzimi, possono reagire con l'ossigeno attraverso reazioni non enzimatiche, cioè mediante la loro trasformazione in radicali liberi. La reazione di lipoperossidazione può interessare anche le membrane biologiche (cellulare, nucleare, mitocondriale, ecc.) costituite da fosfolipidi determinando danno diretto della cellula e indiretto tramite la formazione di idrossialcherali.

Il danno diretto si evidenzia con perdita della funzione morfologica e funzionale delle pareti e conseguente alterazione parziale o definitiva della cellula. Gli idrossialcherali derivano dal metabolismo lipoperossidativo delle membrane biologiche ed agiscono determinando danno cellulare attraverso inibizione della sintesi del DNA e l'inibizione dell'adenilciclasi, inoltre determinano inibizione piastrinica e stimolo macrofagico. Quest'ultima azione determina ulteriore danno attraverso la produzione dei radicali liberi da parte dei macrofagi stessi. È possibile avere una misura del danno biologico da radicali liberi misurando i prodotti terminali di questo metabolismo ed in particolare la malonildialdeide, il troboxano A2 o i ROM-s; l'aumento della concentrazione di questi prodotti è indice di aumentato danno da radicali liberi. Secondo la teoria della "perossidazione da radicali liberi" l'invecchiamento e la morte non sarebbero altro che la conseguenza dello stress ossidativo mediato dai radicali liberi e l'invecchiamento inizierebbe perciò nel momento stesso della nascita e rappresenterebbe il risultato dei danni cellulari subiti dall'organismo durante tutto l'arco della vita ad opera di tali prodotti intermedi dell'ossigeno. In base a quanto riportato si può quindi ritenere che : 1) le reazioni nelle quali sono coinvolti i radicali liberi fanno parte del normale metabolismo; 2) i radicali liberi possono accumularsi per aumentata produzione, diminuita distruzione o per reazioni a catena autoinnescantesi; 3) le variazioni di sensibilità interindividuali ai radicali liberi dipendono dalla costituzione genetica e da influenze ambientali; 4) invecchiando, i danni da radicali liberi si accumulano, contribuendo al declino funzionale ed alla maggiore incidenza di malattie.

GLI ANTIOSSIDANTI

Come abbiamo detto, in tutte le cellule del nostro organismo, che sono immerse in un ambiente ricco di ossigeno, avvengono continuamente le reazioni dei radicali liberi. Questi composti, a causa della loro elevata reattività chimica, dovrebbero indurre costantemente delle

modificazioni chimiche quali la rottura dei fosfolipidi di membrana, delle nucleoproteine e l'accumulo di ceroidi e pigmenti senili nel protoplasma cellulare con morte precoce della cellula. Nonostante ciò le cellule riescono a sopravvivere per anni grazie all'esistenza di meccanismi di difesa sia enzimatici che non enzimatici. I primi sono rappresentati dalla SOD (superossidodismutasi), dalla catalasi e dalle perossidasi, in particolare la glutadionperossidasi (GSH), i secondi dagli "scavengers" dei radicali liberi quali le vitamine E, C ed i carotenoidi. A questi si aggiungono i chelanti dei metalli di transizione capaci di bloccare la reazione di Fenton:



La superossidodimutasi (SOD) e' una metalloproteina che catalizza la reazione:

SOD



Il potere di difesa della SOD e' pero' ridotto dalla sua azione facilitante l'ingresso del Fe all'interno della cellula con possibile attivazione della reazione di Fenton. La catalasi decompone il perossido d'idrogeno con formazione di acqua ed ossigeno molecolare libero:

catalasi



Anche la catalasi presenta pero' un lato negativo rappresentato dalla capacita' di ossidare il ferro ⁺³ a ferro ⁺⁴ e ⁺⁵ attivissimi (reazione di Fenton).

La glutadionperossidasi, enzima contenente selenio, catalizza la riduzione del perossido di idrogeno e degli idroperossidi:



Il glutadione ossidato è successivamente riportato allo stato ridotto dalla glutadionreduttasi con cessione dell'idrogeno dal NADPH. Anche il GSH presenta pero' l'inconveniente di avere un passaggio intermedio nelle reazioni su esposte

con formazione del radicale GS⁻ altamente reattivo. L'attività degli enzimi su esposti si svolge a livello della frazione citoplasmatica solubile (citosol).

La vitamina E esplica la sua azione a livello delle membrane biologiche stabilizzandole mediante un legame diretto con gli acidi polinsaturi dei fosfolipidi. La vitamina E, bloccando i radicali liberi si trasforma a sua volta in un radicale e richiede la presenza della vitamina C per cedere a questa un atomo di idrogeno e trasformarsi di nuovo in vitamina nativa. La vitamina C (acido ascorbico) si trasforma così in acido monodeidroascorbico che successivamente cede il suo idrogeno al NAD⁺ riattivandosi. La vitamina E rappresenta l'80% del pool di antiossidanti cellulari.

La vitamina A (carotenoidi) come pure la concentrazione di acidi grassi polinsaturi si inserisce nella stabilizzazione delle membrane biologiche necessaria per ridurre le possibilità di attacco da radicali liberi.

La vitamina A si interpone tra lo strato proteico e il lipidico della membrana stabilizzandola: un suo difetto, come pure un suo eccesso, determinano destabilizzazione della membrana cellulare.

Dobbiamo, infine, ricordare che per essere attivi gli antiossidanti debbono essere presenti in concentrazione adeguata nel punto di necessita' e che la loro velocità di reazione con il radicale libero deve essere maggiore della velocità con la quale reagisce la membrana biologica.

INVECCHIAMENTO CEREBRALE

Con il progredire dell'età si verificano alterazioni delle cellule nervose di tipo degenerativo con una progressiva perdita di neuroni e proliferazione delle cellule gliali; modificazioni neurofibrillari e granovacuolari; comparsa di placche senili (placche neuritiche); deposito di pigmenti (lipofuscina, neuromelanina); riduzione dei principali neurotrasmettitori (noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina), dei loro metaboliti e degli enzimi necessari per la loro sintesi, nonché del numero e della funzionalità

dei recettori postsinaptici. Sono stati osservati un rallentamento dei processi metabolici legati alla biosintesi e al ricambio dei fosfolipidi di membrana, un mutamento nella composizione degli acidi grassi dei fosfolipidi ed una variazione del rapporto fosfolipidi/colesterolo che riveste grande importanza nel determinare la fluidità della membrana e quindi nel

condizionare la sua funzionalità. Se la presenza degli acidi grassi polinsaturi nei fosfolipidi di membrana rappresenta un fattore indispensabile per la funzione dei neuroni e se la speranza massima di vita e' inversamente correlata con la velocità metabolica specifica, si comprende come il cervello (circa il 2% del peso corporeo) sia un organo notevolmente esposto ai danni perossidativi non soltanto per il suo alto consumo di ossigeno (circa il 20% dell'ossigeno totale) ma anche per l'elevato contenuto in acidi grassi polinsaturi che entrano a far parte delle membrane cellulari. Nel cervello del senescente si riscontrano, infatti,

numerose depositi di lipofusina, un pigmento che sarebbe rappresentato da una miscela eterogenea di proteine ossidate e lipidi mantenuta insieme in aggregati e che è messa anche in relazione con una minor capacità riparativa del DNA.

Inoltre riveste grande importanza l'interazione tra neurone e neurone. Infatti la trasduzione dei messaggi biologici sembra avvenire attraverso l'attivazione di eventi biochimici intramembranali che coinvolgono specifici fosfolipidi di membrana; pertanto l'integrità funzionale delle membrane appare fondamentale per una corretta elaborazione di tali messaggi e per la complessa attività di integrazione che a lei consegue. Poiché lo stato chimico-fisico delle membrane ne condiziona la permeabilità, le attività enzimatiche e la funzionalità recettoriale dalle quali dipendono le interazioni neuronali, le modificazioni provocate dall'inesorabile perossidativo e dalla conseguente reazione a catena dei radicali liberi possono accelerare il processo di invecchiamento. E' del resto facilmente ipotizzabile che durante la senescenza possano

intervenire mutazioni anche notevoli dei meccanismi di trasmissione sinaptica, non dimenticando che tale trasmissione richiede oltre alla presenza dei neurotrasmettitori anche l'integrità strutturale e funzionale delle membrane. L'alterazione della neurotrasmissione non sarebbe tuttavia responsabile della morte, quanto delle perdite cognitive e intellettive.

Negli ultimi anni si sono venuti però chiarendo alcuni aspetti particolarmente significativi, anche perché hanno permesso un notevole progresso sul piano teorico e costituiscono la base per ulteriori studi sul piano farmacoterapeutico. I meccanismi cerebrali sono in ogni momento l'immagine di una memoria storica e biologica e rappresentano le potenzialità di una serie di eventi futuri. La dimensione tempo assume quindi nell'analisi della vita encefalica, altrettanta importanza che la struttura. L'evoluzione continua e' la caratteristica fondamentale; si invecchia come si è vissuti, in termini biologici, somatici, psicologici, secondo le lente modificazioni che, dalla nascita in poi, dettano la forma attuale della vita. Questa continua lineare modificabilità del sistema encefalico ad opera degli eventi vitali trova un fondamento nella struttura anatomica degli aggregati neuronali a vari livelli, che esprime un forte potenziale di plasticità. In particolare, la comprensione dei meccanismi di modulazione ha permesso di conoscere l'infinita gamma di stimoli che può essere prodotta da un sistema sinaptico. Superando il modello classico della trasmissione neuronale modernamente si ritiene che ogni neurone possa avere circa 10.000 connessioni sinaptiche a livello del corpo cellulare, dell'assone, dei dendriti. Inoltre e' stata descritta la possibilità che il messaggio trasmesso a livello di ciascuno di questi punti di contatto non sia rigido, ma modulato dal concorrere di più trasmettitori che ne determinano la qualità. Un trasmettitore può infatti interferire sia a livello recettoriale con il messaggio in transito ad opera di un altro trasmettitore, producendo effetti modulati, secondo un'infinita gamma di

possibilità. Un esempio tra i più studiati è quello della sinapsi

dopaminergica, il cui funzionamento è regolato anche da trasmettitori peptidergici, che agiscono a livello della sintesi, della liberazione, della ricaptazione e del legame del complesso recettoriale da parte della dopamina stessa.

Ogni giorno muoiono decine di migliaia di neuroni: dieci, ventimila quando si è giovani, cinquantamila e oltre in età matura e nella vecchiaia. Questa perdita non è sostituita (anche questa visione sta cambiando: è stato dimostrato nel canarino una proliferazione neuronale), ma il cervello è in grado di "tamponare" in un certo modo questa perdita, di ricostruire nella loro essenzialità i circuiti e le connessioni basilari. È la così detta *PLASTICITÀ CEREBRALE*, cioè la capacità di trovare collegamenti alternativi e di generare nuovi contatti sinaptici.

Inoltre, i neuroni si contano a miliardi e a centinaia di miliardi e la perdita di cinquantamila neuroni il giorno (un miliardo e mezzo in 80 anni) è una frazione infinitesima del numero totale.

È perciò importante non tanto il numero quanto la funzionalità neuronale.

Un'altra caratteristica fondamentale dell'encefalo, importante per regolare la potenzialità del sistema, è la così detta *RIDONDANZA*; è infatti dimostrato che il coinvolgimento funzionale delle diverse aree cerebrali è molto più basso rispetto alle potenzialità anatomiche dei vari sistemi neuronali. Per questo motivo, anche eventuali riduzioni del complesso delle popolazioni neuronali (che d'altra parte sono quantitativamente molto limitate) non modificano sostanzialmente le potenzialità operative di una struttura (il cervello) in grado di attivare plasticamente eventuali sistemi silenti e quindi di garantire la normalità del funzionamento intesa in termini dinamici.

Gli studi dei processi neurochimici che sottostanno all'invecchiamento cerebrale dell'uomo hanno dovuto scontrarsi negli ultimi anni con ipotesi vecchie e non fondate, che tendevano a identificare un evento specifico con fenomeni generalizzati di decadenza. Un

complesso di affermazioni errate e di interessi commerciali hanno sostenuto l'ipotesi di lesioni vascolari arteriosclerotiche come elemento fondamentale nel determinare l'evoluzione biologica del cervello con gli anni. Il criterio di identificazione di meccanismi che caratterizzassero selettivamente il trascorrere del tempo sulla struttura biologica ha condizionato la ricerca in questo campo, volta a dimostrare l'esistenza di un ipotetico pace-maker dell'invecchiamento cerebrale. Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile indicare in un solo neurotrasmettitore o in una singola popolazione neuronale un regolatore dell'invecchiamento cerebrale. È però stato compiuto un notevole progresso negli ultimi anni quando si è passati da un atteggiamento descrittivo ad uno interpretativo, teso a cogliere una linea che potesse essere rilevante, da una parte per comprendere i meccanismi fisiopatologici dell'invecchiamento, dall'altra per meglio identificare possibili approcci terapeutici. Seguendo queste indicazioni si è dedicata particolare attenzione al ruolo del *sistema dopaminergico*. Infatti una riduzione del tono di dopamina è descritta soprattutto in aree del sistema nervoso centrale dove questo trasmettitore è prevalente. Sono ormai classici, a questo proposito, i dati di Cotzias sull'effetto nella senescenza di un prolungato trattamento con L-dopa, per ricostituire la quota di dopamina perduta con l'invecchiamento. La messa a punto di metodiche che consentono lo studio del recettore dopaminergico e la successiva applicazione al modello sperimentale dell'animale senescente ha permesso un ulteriore approfondimento dei fenomeni che coinvolgono la dopamina nell'invecchiamento. L'attività adenilciclasica, espressione funzionale dell'attività del recettore, misurata nelle aree a più ricca innervazione dopaminergica, è significativamente ridotta nel ratto senescente. È rilevante il fatto che queste alterazioni siano state soprattutto identificate nei sistemi limbico, extrapiramidale e corticale, cui si deve il controllo di funzioni fisiologiche fondamentali, modificate con l'età. Rilevazioni dinamiche

della funzione dopaminergica nell'invecchiamento hanno confermato una significativa riduzione nelle aree extrapiramidali: queste osservazioni sperimentali sono parte di studi più ampi sulle capacità di adeguamento delle strutture neuronali nell'anziano rispetto a mutate esigenze funzionali.

Utilizzando diversi modelli si è dimostrato infatti che l'animale anziano non è in grado di sviluppare efficienti capacità di adattamento e risponde in maniera rigida alla richiesta di cambiamento.

Un'osservazione molto interessante nell'ambito dei rapporti tra invecchiamento e sistema dopaminergico è l'aumentata secrezione di *PROLATTINA* negli animali senescenti. (Oggi si considera la prolattina un marker dell'invecchiamento).

Il dato suggerisce la possibilità che i meccanismi dopaminergici ipotalamici siano compromessi dall'invecchiamento; tale alterazione si manifesterebbe con una diminuita liberazione di dopamina, cui fa seguito l'aumentata secrezione di prolattina. Questa osservazione è estremamente interessante, perché alterazioni neuroendocrine di vasta portata potrebbero avere nell'invecchiamento un ruolo maggiore di quanto osservato per la prolattina, tramite meccanismi di controllo di cellule bersaglio, diffuse in tutto l'organismo. Anche altri neurotrasmettitori quali Gaba, serotonina, acetilcolina, sono variamente coinvolti nell'invecchiamento: è però difficile trarre dai dati sperimentali osservazioni significative e utili alla costruzione di un modello. La diminuzione dell'attività Gabaergica, particolarmente rilevante nelle zone talamiche, suggerisce un ruolo di questo neurotrasmettitore nel declino delle capacità di integrare le informazioni da parte del soggetto anziano.

Considerando inoltre la funzione dei neuroni Gabaergici nel cervelletto, cioè la raccolta e l'integrazione dei segnali, si può interpretare la diminuzione della sintesi di Gaba come una significativa ipofunzione di un importante sistema di regolazione. Considerazioni analoghe si possono trarre riguardo al sistema colinergico per le funzioni

mnestiche e al sistema serotoninergico per il tono dell'umore e per il sonno.

Da ciò si comprende che le scale di valutazione delle funzioni cerebrali dell'anziano debbono tenere conto di non pochi aspetti: cognitivi (chiarezza di pensiero, memoria), affettivi (umore, vissuto familiare e di lavoro, sonno) e comportamentali (capacità di adattamento alle variazioni ambientali).

Nell'ambito dello studio delle funzioni cognitive gli aspetti che sono considerati, perché progressivamente compromessi nell'invecchiamento cerebrale, sono la chiarezza di pensiero, la capacità di calcolo, la memoria recente e passata, l'orientamento nel tempo e nello spazio, l'identità di se stessi e degli altri. Tra queste una delle prime a presentarsi è la perdita della memoria recente e passata.

LA MEMORIA

La funzione della *MEMORIA* va vista come uno stadio di un processo dinamico che parte dall'apprendimento o dalla percezione e arriva al consolidamento, con più o meno facilità di reperimento. La dinamicità del processo può facilmente essere intuita dalla lettura e comprensione di un testo. Infatti questo processo implica il riconoscimento della singola forma del carattere, la dotazione alla sequenza di caratteri di un significato, memorizzato già nelle fasi di apprendimento del linguaggio, infine la costruzione e la valutazione del contenuto semantico delle affermazioni sulla base delle informazioni acquisite in esperienze precedenti.

La memoria va ulteriormente suddivisa sulla base di categorie mnemoniche distinguendo i processi procedurali dai processi dichiarativi. La memoria *PROCEDURALE* è riferita ad una serie di svariate capacità cognitive spesso usate in ripetizione meccanica e varie abilità motorie. La memoria *DICHIARATIVA* racchiude ciò che può essere rappresentato verbalmente come un concetto o non verbalmente come un'immagine. L'uso versatile della memoria dichiarativa è essenziale per permettere i ragionamenti e la capacità di

deduzione che sono caratteristici dell'uomo. Potremmo definire come memoria "*animale*" la procedurale e "*intellettiva*" la dichiarativa. La capacità di memoria procedurale sembra essere una acquisizione filogeneticamente antica, mentre la capacità di memoria dichiarativa, filogeneticamente moderna, è sviluppata solo nei mammiferi e correlata allo sviluppo di complesse strutture mediotemporali, in particolare l'ippocampo e le aree corticali a lui associate. Recenti evidenze sperimentali che indicano la sinaptogenesi come uno dei processi fondamentali per l'acquisizione e la memorizzazione delle informazioni.

Benché il numero delle cellule nervose dell'encefalo resti infatti costante durante tutto l'arco dell'esistenza, le loro interconnessioni possono mutare rapidamente, in quanto il processo di acquisizione di nuove informazioni produce una variazione strutturale e un aumento del numero delle sinapsi. Questo fenomeno è comune all'individuo giovane come all'anziano. In linea teorica, quindi, si potrebbero favorire i processi cognitivi anche attraverso la somministrazione di fattori che agevolino la sinaptogenesi o che inibiscano la degenerazione neuronale. In questa futura categoria di farmaci si collocherebbero i fattori di crescita (nerve growth factor) e i gangliosidi.

La memoria è parte integrante e costituente della vita di ogni organismo; la forma più primitiva di memoria è quella *GENETICA*, della quale non esiste consapevolezza, che permette all'individuo risposte innate proprie della specie di appartenenza.

Karl Lashley, negli anni cinquanta, studiando i processi mnemonici cerca, senza successo, di descrivere modificazioni cerebrali associate ai ricordi e conia il termine di "*engramma*" per definirle. Con le tecnologie oggi disponibili è stato possibile dimostrare che l'esperienza lascia tracce biochimiche nei circuiti cerebrali ed esistono "molecole della memoria", in teoria, trasferibili da un individuo all'altro.

Nella visione attuale si tende a pensare che la memoria non è localizzabile in una sola specifica area cerebrale; esistono invece aree cerebrali sottocorticali limbiche in cui l'informazione transita prima di essere smistata ad aree corticali.

L'importanza e la centralità delle aree limbiche, come l'*IPPOCAMPO* e l'amigdala, è sottolineata da molti. La rimozione chirurgica dell'ippocampo e dell'amigdala è in grado di provocare nella scimmia amnesia globale anterograda. Anche la lesione di altre aree cerebrali può causare amnesia globale, tra queste talamo e ipotalamo (che ricevono fibre da amigdala e ippocampo) e la corteccia prefrontale. La memoria non sarebbe però localizzata nell'ippocampo, questo svolgerebbe funzione di "indice" o chiave di accesso per connettere memorie immagazzinate altrove anche se non è esclusa la possibilità che l'ippocampo funzioni anche da residenza temporanea per la memoria durante la fase di apprendimento. Le nuove tecnologie di immagine e soprattutto la tomografia a emissione di positroni (PET) hanno permesso una mappatura delle aree cerebrali in base al consumo di ossigeno o di glucosio durante i test di apprendimento. Il consumo di glucosio aumenta nell'ippocampo quando il compito coinvolge la memoria.

Particolarmente interessante nello studio della memoria è in relazione alla plasticità cerebrale intesa come continua capacità di modifica sulla base del prodotto della propria attività e degli stimoli provenienti dall'ambiente, e' il *POTENZIAMENTO SINAPTICO A LUNGO TERMINE (LTP)*. Questo consiste nell'aumento di lunga durata (da ore sino a giorni) dell'eccitabilità di alcune cellule nervose quando sono stimulate con

intensità e frequenza ben determinate. Il potenziamento sinaptico al lungo termine rappresenta una modificazione neuronale duratura, ma non necessariamente permanente; esso coinvolge modificazioni covalenti di proteine già esistenti (mediante fosforilazione); l'instaurarsi di una memoria a lungo termine sarebbe invece caratterizzata dalla sintesi di nuove proteine conseguenti

all'espressione di geni specifici. Si e' proposta l'ipotesi che gli stessi segnali cellulari che innescano il meccanismo della memoria a breve termine possano dare il via alla sequenza di eventi che portano alla formazione di memorie più durature. Si verificherebbe l'induzione di "geni regolatori precoci" in grado di sostenere mediante i relativi prodotti proteici che funzionano da segnali nucleari, l'espressione di geni effettori responsabili del mantenimento dell'informazione.

BIOCHIMICA DELLA MEMORIA

Benché i termini di "apprendimento" e di "memoria" siano spesso considerati sinonimi, essi demarcano due stadi temporalmente distinti di un processo unitario. Il processo di apprendimento definisce l'acquisizione di un'esperienza proveniente dal mondo esterno; la memoria si riferisce alla capacità di ritenere, fissare, consolidare e rievocare l'informazione appresa.

L'attivazione dei recettori per il glutammato nelle cellule nervose in regioni cerebrali specifiche (ad esempio nell'ippocampo o nella corteccia cerebrale) rappresenta il punto d'inizio della sequela di eventi intracellulari responsabili dell'apprendimento e della formazione della memoria di tipo associativo.

I recettori per gli aminoacidi eccitatori costituiscono un gruppo eterogeneo di proteine di membrana, suddivise in due sottoclassi sulla base dei meccanismi di trasduzione del segnale. I recettori "ionotropici" rispondono all'acido glutammico aprendo dei canali ionici, cioè zone di passaggio nella membrana che permettono il trasferimento di ioni Na^+ e ioni Ca^{++} all'interno della cellula. I recettori "metabolotropici" operano attraverso la sintesi di molecole intracellulari che si comportano da secondi messaggeri influenzando importanti aspetti del metabolismo e della vita di relazione delle cellule nervose. Mentre i recettori ionotropici regolano in maniera rapida e diretta l'eccitabilità delle cellule nervose, i recettori metabolotropici evocano delle risposte più lente ma durature.

I recettori ionotropici sono a loro volta suddivisi in tre principali sottotipi, denominati AMPA, kainico e NMDA, dal nome delle sostanze farmacologiche che li attivano selettivamente.

I recettori AMPA mediano la trasmissione eccitatoria rapida dell'impulso nervoso e sono i principali responsabili della depolarizzazione di membrana come risposta ad un segnale extracellulare insieme ai recettori nicotinici per l'acetilcolina.

I recettori NMDA sono associati ad un canale ionico a larga conduttanza che permette l'influsso non solo di ioni Na^+ ma soprattutto di ioni Ca^{++} .

La presenza della glicina e' essenziale perché il recettore NMDA possa esser attivato dall'acido glutammico e si oppone inoltre alla desensibilizzazione del recettore, cioè al rapido esaurimento della sua funzione.

La modulazione del recettore NMDA da parte degli ioni Mg^{++} e' alla base della funzione critica del recettore nei meccanismi associativi di apprendimento. Gli ioni Mg^{++} impediscono un massivo influsso di ioni Ca^{++} che risulterebbe tossico per la cellula nervosa.

L'effetto della depolarizzazione sull'azione inibitoria degli ioni Mg^{++} rappresenta un'arma a doppio taglio. Se, infatti, la depolarizzazione ha origine dall'incapacità della cellula nervosa di mantenere il potenziale di riposo, il recettore NMDA sarà attivato in modo massivo ed incontrollato e ciò comporterà un eccessivo influsso di ioni Ca^{++} che e' all'origine della degenerazione neuronale "eccito-tossica".

Lo stimolo destinato ad essere appreso evoca rilascio di acido glutammico che è riconosciuto dal recettore NMDA mentre lo stimolo associato o di rinforzo agisce in sede limitrofa depolarizzando la membrana e permettendo così l'attivazione del canale ionico, rimuovendo il blocco operato dagli ioni Mg^{++} .

I recettori metabolotropici per l'acido glutammico

L'interazione tra l'acido glutammico ed il recettore metabolotropico si traduce nell'attivazione di una fosfolipasi C che scinde il legame tra la struttura portante del glicerolo ed il gruppo fosforico

dell'inositoltrifosfato. Si formeranno diacilglicerolo ed inositol-1-4-5-trifosfato. Il diacilglicerolo rimane nella membrana plasmatica e facilita l'attivazione della proteinchinasi C, uno dei più importanti enzimi coinvolti nel processo di apprendimento e nella formazione della memoria. L'inositol-1-4-5-trifosfato, molecola idrosolubile, raggiunge alcuni depositi intracellulari di ioni calcio promuovendo il rilascio del Ca^{++} . In virtù di tale caratteristica, il recettore metabotropico è stato implicato nell'espressione tardiva e nel mantenimento del processo di apprendimento ed è probabile che svolga un ruolo importante nel consolidamento della traccia mnemonica.

RIASSUMENDO, la risposta sinaptica all'acido glutammico è mediata da tre distinte classi di recettori:

1) I recettori sensibili all'AMPA, associati ad un canale ionico permeabile agli ioni sodio ed in grado dunque di depolarizzare (e quindi di stimolare) le cellule nervose (trasmissione eccitatoria rapida).

2) I recettori NMDA, associati ad un canale ionico a larga conduttanza permeabile agli ioni calcio, tali recettori offrono un contributo marginale alla trasmissione rapida dell'impulso nervoso, perché tonicamente inibiti dagli ioni magnesio.

3) I recettori metabotropici che evocano risposte lente e durature modulando la formazione di specifici mediatori intracellulari.

Potenziali postsinaptici eccitatori o EPSP.

Se si produce una stimolazione ripetitiva ed ad alta frequenza, le cellule impareranno a rispondere allo stimolo afferente in modo più pronto ed intenso.

L'aumentata eccitabilità della cellula nervosa, dipende dalla modulazione di alcuni canali ionici di membrana permeabili agli ioni potassio. Attraverso tali canali, gli ioni potassio fuoriescono dalla cellula nervosa aumentando la differenza di potenziale elettrico tra l'esterno e l'interno della cellula nervosa. Nel potenziamento a lungo termine della trasmissione sinaptica eccitatoria (LTP), sono inibiti alcuni canali permeabili al K e ciò rende la cellula nervosa più incline a rispondere allo stimolo appreso.

La rimozione del Mg da parte di uno stimolo depolarizzante di rinforzo non rappresenta un meccanismo favorevole perché poco adatto alla selezione dello stimolo da apprendere.

Esiste tuttavia un meccanismo di controllo che permette di operare una selezione nei confronti dello stimolo di rinforzo. Gli stimoli eccitatori attivano anche gli interneuroni inibitori che rilasciano acido gamma aminobutirrico (GABA). Il GABA attiva un recettore, associato al canale ionico permeabile agli ioni cloro.

Questo ha effetti inibitori (l'ingresso di ioni cloro aumenta il numero di cariche negative all'interno della cellula) e si oppone così alla depolarizzazione prodotta dallo stimolo di rinforzo. Se però lo stimolo di rinforzo è particolarmente intenso, il GABA, rilasciato in eccesso, recluta nella sua azione un recettore localizzato sullo stesso interneurone inibitorio. Tale recettore opera riducendo le concentrazioni di cAMP e frena l'attività degli interneuroni inibitori.

Quindi, uno stimolo di rinforzo particolarmente intenso paralizza i sistemi di controllo inibitorio e produce la depolarizzazione necessaria a rimuovere il blocco da Mg ed a permettere l'attivazione del recettore NMDA.

Un ruolo importante nella induzione del così detto stimolo di rinforzo è svolto dall'acetilcolina che attivando i recettori nicotinici può produrre la depolarizzazione di membrana necessaria a rimuovere l'azione inibitoria degli ioni Mg.

L'attivazione degli enzimi Ca-dipendenti (fosfolipasi, proteinchinasi) innesca il processo di apprendimento e crea le basi per la formazione della memoria.

La fosfolipasi catalizza il rilascio di acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana. Questo si comporta da messaggero retrogrado uscendo dalla cellula e viaggiando in senso inverso per raggiungere il terminale nervoso che veicola lo stimolo afferente. Qui l'acido arachidonico aumenta il rilascio di acido glutammico, mediante l'attivazione della proteinchinasi C, che contribuisce all'espressione della facilitazione sinaptica.

Un altro possibile messaggero retrogrado coinvolto nella comunicazione tra regione postsinaptica e terminale presinaptico è l'ossido nitrico (NO). Il NO si forma nella regione postsinaptica come risposta all'influsso di ioni calcio che attivano un enzima specifico, denominato NO sintetasi. Tale enzima trasforma l'aminoacido arginina in citrullina con produzione di NO. Il NO è in grado di diffondere alle cellule vicine dove attiva la guanilato ciclastasi che forma l'cGMP. All'aumento di cGMP si accompagna un aumento del rilascio di acido glutammico dal terminale nervoso raggiunto dal NO.

Nella spina dendritica della cellula nervosa che apprende, si sviluppa un aumento della sensibilità del recettore AMPA; il recettore AMPA, cioè, impara a rispondere in modo più intenso alle molecole di acido glutammico rilasciate nel momento in cui lo stimolo inizialmente appreso si ripresenta. L'aumento della sensibilità del recettore AMPA richiede un tempo variabile da 30 minuti a 2 ore rispetto all'induzione dell'LTP attraverso due meccanismi:

- la fosfolipasi A2 rimuove l'acido arachidonico dalla posizione 2 dei fosfolipidi di membrana, trasformando questi ultimi in lisofosfolipidi. L'alterazione dei fosfolipidi di membrana si ripercuoterebbe sui recettori AMPA aumentandone l'affinità, rendendoli cioè più inclini ad interagire con l'acido glutammico rilasciato dallo stimolo efferente.

- la proteinchinasi C attivata agisce fosforilando il recettore AMPA; questa fosforilazione aumenta la risposta del recettore all'acido glutammico rilasciato nella fessura sinaptica.

La proteinchinasi C attivata inibisce l'attività di alcuni canali permeabili agli ioni K che hanno la funzione di mantenere il potenziale di riposo ed innalzare la soglia di stimolazione della cellula nervosa.

RIASSUMENDO, l'attivazione del recettore NMDA, permessa dallo stimolo di rinforzo, innesca (cioè induce) il processo di apprendimento, permettendo l'ingresso di intracellulari che portano all'espressione della

facilitazione sinaptica. In particolare gli ioni calcio attivano una serie di enzimi che modificano in modo duraturo l'assetto morfofunzionale della cellula nervosa.

Di particolare importanza, ai fini della facilitazione sinaptica, cioè del riconoscimento dello stimolo appreso, sono l'aumentata attività del recettore AMPA e l'inibizione di alcuni canali permeabili agli ioni K, eventi che derivano entrambi dall'attivazione congiunta della fosfolipasi A2 e della proteinchinasi C.

Dunque, attivazione del recettore NMDA -> induzione del processo di apprendimento; attivazione degli enzimi Ca dipendenti -> sviluppo del processo di apprendimento; aumentata attività del recettore AMPA -> espressione del processo di apprendimento.

L'attivazione del recettore NMDA è necessaria ma non sufficiente per indurre una forma duratura di LTP.

Recenti studi dimostrano che l'attivazione del recettore metabotropico accoppiato all'idrolisi dei polifosfoinositidi potrebbe contribuire ad indurre un'espressione duratura della facilitazione sinaptica.

Anche il recettore metabotropico è in grado di aumentare la concentrazione di Ca^{++} libero nel citoplasma, ma questo aumento è di entità minore e più duraturo rispetto a quello indotto dal canale ionico.

Questo significa che il recettore metabotropico è in grado di prolungare nel tempo l'espressione della facilitazione sinaptica.

Un quadro più completo degli eventi transinaptici responsabili dell'apprendimento associativo è dunque il seguente:

- lo stimolo di rinforzo depolarizza la membrana permettendo l'attivazione del recettore NMDA;

- lo stimolo principale, destinato ad essere appreso, attiva il recettore NMDA, promuovendo l'influsso di ioni Ca^{++} attraverso il canale ionico;

- contemporaneamente, lo stimolo condizionato e/o lo stimolo di rinforzo attivano il recettore metabotropico, producendo Ins-3-P e diacilglicerolo all'interno del neurone che riceve il messaggio;

- ciò si traduce in un'attivazione sostenuta di enzimi Ca-dipendenti, quali la fosfolipasi A2 e la proteinchinasi C;

- il risultato finale sarà un'aumentata attività del recettore AMPA accompagnata da inibizione dei canali ionici permeabili agli ioni K, due eventi che producono facilitazione sinaptica, permettendo il riconoscimento dello stimolo appreso.

La memoria a lungo termine

L'intervento di modificazioni strutturali a carico della cellula nervosa demarca il passaggio tra memoria a breve termine e memoria a lungo termine.

Un'informazione appresa può essere ritenuta per lunghi periodi se consolidata. Il consolidamento può avvenire sia attraverso una ripetuta esposizione alla sorgente esterna dell'informazione che attraverso la rievocazione.

Due sono gli elementi determinanti ai fini delle modificazioni strutturali che introducono la memoria a lungo termine:

- 1) le modificazioni dinamiche del citoscheletro;
- 2) la sintesi di nuove proteine.

Dunque, lo stimolo appreso, ripresentandosi in sede sinaptica, promuove il processo di consolidamento attivando il recettore metabotropico e producendo, attraverso l'idrolisi dei polifosfoinositidi, profonde alterazioni nella dinamica del citoscheletro e quindi della struttura della spina dendritica.

La formazione della memoria a lungo termine richiede non solo modificazioni a carico della struttura dinamica del citoscheletro ma anche la sintesi di nuove proteine, necessarie affinché le cellule nervose ritengano il messaggio appreso per lunghi periodi.

Alcuni enzimi Ca-dipendenti, quali la proteinchinasi, attivano l'espressione di una specifica classe di geni denominati "geni della risposta primaria". Questi geni appartengono alla famiglia dei proto-oncogeni (hanno cioè il loro equivalente nel patrimonio genetico di alcuni retrovirus oncogeni) e rappresentano dei veri sensori nei confronti dei segnali extracellulari.

Fanno parte dei "geni della risposta primaria" i geni della famiglia FOS e i geni della famiglia JUN.

L'attivazione di questi geni si traduce nella formazione di proteine particolari che, sintetizzate nel citoplasma, ritornano nel nucleo dove attivano (o reprimono) la trascrizione di altri geni. Si crea così un meccanismo a cascata di attivazione genica che porta in ultima analisi alla sintesi delle proteine della memoria. Le proteine codificate dai geni della famiglia FOS e JUN si associano formando degli eterodimeri. Gli eterodimeri FOS-JUN interagiscono con sequenze di DNA localizzate nei promotori di "geni della risposta secondaria" che promuovono la sintesi di proteine cellulari.

In definitiva, la formazione della memoria a lungo termine, cioè la ritenzione della traccia mnemonica, richiede modificazioni strutturali della cellula nervosa riconducibili sia alla ristrutturazione del citoscheletro sia alla sintesi di nuove proteine.

CONCLUDENDO, i meccanismi molecolari dell'apprendimento associativo e della memoria si incentrano sull'azione degli aminoacidi eccitatori. In particolare l'attivazione dei recettori NMDA (in presenza di uno stimolo depolarizzante di rinforzo) è responsabile dell'induzione del processo di apprendimento, mentre un'aumentata attività dei recettori AMPA media l'espressione della facilitazione sinaptica. Il recettore metabotropico accoppiato all'idrolisi dei fosfoinositidi sembra importante sia per l'induzione sia per l'estensione temporale dell'apprendimento e potrebbe essere coinvolto nel consolidamento dell'informazione appresa. La formazione della memoria a lungo termine dipende da specifiche modificazioni strutturali della cellula nervosa, che sono indotte quando lo stimolo è appreso e si estrinsecano nel momento in cui il messaggio è adeguatamente consolidato. Tali modificazioni creano una via preferenziale attraverso la quale l'informazione viaggia reclutando, con meccanismo trans-sinaptico, un certo numero di cellule nervose collegate tra loro. Si passa così da una

dimensione cellulare unitaria ad un vero circuito della memoria che codifica in ultima analisi la traccia mnesica.

IL CALCIO

Di particolare interesse sono gli studi sull'omeostasi dello ione calcio durante l'invecchiamento. E' stato ipotizzato che le alterazioni comportamentali età-dipendenti siano dovute a un'alterazione dell'omeostasi dello ione. Negli animali invecchiati lo LTP e' deficitario, i ratti vecchi che conservano questo meccanismo inalterato sono quelli che dal punto di vista comportamentale meglio conservano la capacità di apprendere e che invecchiano più lentamente. Il magnesio, che inibisce competitivamente alcune delle azioni del calcio, migliora in vitro lo LTP e in vivo le risposte del ratto vecchio; stesso miglioramento si ottiene con i calcio antagonisti. Ciò suggerisce un'alterazione età-dipendente dei meccanismi di controllo del calcio che porterebbe ad un'alterazione dei processi mnemonici e a danni intracellulari da eccesso di calcio.

PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA

Nel corso degli ultimi anni numerosi studi concernenti le relazioni tra processi neuro-endocrini, comportamento e fenomeni immunitari hanno messo in evidenza la presenza di un flusso bidirezionale di informazioni tra il sistema neuro-endocrino ed il sistema immunitario, responsabile della mutua regolazione delle loro rispettive funzioni. Dati ottenuti in diversi laboratori hanno identificato numerosi mediatori e meccanismi tramite i quali il sistema nervoso e l'asse ipofisi-surrene possono modulare le risposte immunitarie e ciò ha sollevato la possibilità che processi psicologici quali lo stress o la depressione possano influenzare la risposta immune con importanti conseguenze per la salute dell'organismo. D'altra parte sostanze prodotte durante l'attivazione del sistema immunitario sono attive sul sistema nervoso; si delinea quindi un circuito chiuso dove i segnali bidirezionali

concorrono al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. Le connessioni tra sistema nervoso centrale (SNC) e sistema immunitario (SI) sono assicurate dall'innervazione degli organi linfopoietici quali il timo, la milza, ed i linfonodi, dalla presenza di recettori specifici adrenergici, peptidergici e colinergici sulle cellule del SI, nonché da "inputs" provenienti dall'ipotalamo, attraverso le connessioni discendenti tra nuclei ipotalamici e midollo spinale.

Recentemente, inoltre, e' stata segnalata l'esistenza di una via di collegamento tra timo e SNC suggerendo la possibilità che il timo, organo chiave del SI, possa comunicare direttamente col SNC. Oltre alle vie discendenti centrali, un ruolo importante e' svolto dall'unità ipotalamo-ipofisaria. Questa regione costituisce infatti una regione di integrazione degli "inputs" aminergici e peptidergici, responsabile del controllo dei vari assi neuroendocrini.

Studi molto recenti hanno identificato nei neuropeptidi e nelle linfochine le molecole in grado di costituire il ponte di collegamento tra SNC e SI. I neuropeptidi sono molecole in grado di espletare un ampio ventaglio di funzioni; sono neuromodulatori ossia sostanze capaci di influenzare a vari livelli il processo di neurotrasmissione. Alcuni di essi sono sintetizzati in situ a livello neuronale e sono perciò definiti sinaptici; altri, definiti ormonali, sono prodotti di secrezione di ghiandole endocrine. La presenza di recettori specifici per alcuni neuropeptidi sulle cellule del SI li indicano come mezzi di controllo del SNC sul SI. Fra i numerosi neuropeptidi (nel SNC ne sono stati dimostrati oltre 40) quelli maggiormente studiati come immunomodulatori sono la sostanza P (SP), il peptide intestinale vasoattivo (VIP), la somatostatina ed i peptidi oppioidi.

La SP presenta un'attività di stimolo sul SI, mentre il VIP svolge un'azione inibitoria come pure la somatostatina. Un ruolo fondamentale nella regolazione del SI rivestono i peptidi oppioidi considerati i principali direttori dell'orchestra immunitaria. Infatti le cellule del SI contengono recettori per gli oppioidi facendole considerare

come neuroni circolanti capaci di rispondere in senso immunologico anziché neuronale agli stimoli dei peptidi oppioidi. Sul piano funzionale la beta-endorfina inibisce la proliferazione di linfociti T e l'alfa-endorfina sopprime la produzione di anticorpi.

Ma l'attività degli oppioidi non è solo inibitoria, infatti stimolano la formazione dei linfociti T citotossici e modulano l'attività dei natural killer. Il fatto che a loro volta le cellule del SI producano peptidi oppioidi sembra completare il circuito chimico tramite il quale i due sistemi comunicano tra loro. Nell'ambito di questa comunicazione bidirezionale si è dimostrato che il SI produce ACTH, endorfine ed enkefaline, TSH, GH, prolattina, VIP e somatostatina. La produzione di queste sostanze avviene sotto lo stimolo di releasing factors ipotalamici e di fattori neuroendocrini. Tutto ciò ha fatto assegnare, in via di ipotesi, un ruolo di "mini-ipofisi" ai linfociti circolanti con funzioni di omeostasi neuro-endocrina limitata con ogni probabilità al microambiente nel quale la reazione immunologica avviene. Il SI produce inoltre delle sostanze note come interleuchine, sostanze solubili responsabili di segnali tra i leucociti (linfocine e monochine).

Le interleuchine

Le interleuchine sono sostanze che appartengono alla famiglia dei fattori peptidici regolatori, dotate di alcune caratteristiche comuni: 1) basso peso molecolare, 2) raggio di azione breve o intermedio, 3) specifici recettori di superficie con alta affinità, 4) capacità di influenzare la differenziazione e/o la proliferazione cellulare.

Contrariamente agli ormoni peptidici i fattori di regolazione tendono ad agire su cellule adiacenti (effetto paracrino) o sulle stesse cellule che li hanno prodotti (effetto autocrino).

Vediamo in dettaglio le varie interleuchine:

- IL1, agisce come un ormone circolante capace di indurre la produzione delle proteine di fase acuta e di stimolare i centri ipotalamici che fanno iniziare la febbre;
- IL2, è un fattore di crescita per i linfociti T. Svolge azione di controllo sui T8 e sui Ly B;

- IL3, diminuisce l'attività delle LAK (lymfokine activated killers) indotte dall'IL2;
- IL4, ha un'azione stimolante sui Ly B;
- IL5, fa parte dei fattori di crescita ematopoietica;
- IL6, agisce sui Ly B stimolando la crescita e la differenziazione, sui Ly T dove stimola l'espressione dei recettori per l'IL2;
- IL7, è un fattore di crescita per Ly B e T.

Questi messaggeri intercellulari agiscono sia a livello del sistema immunitario che fra quest'ultimo e tutto l'organismo e, in maniera privilegiata, con il sistema nervoso centrale. Esaminiamo in particolare i collegamenti privilegiati, sistema nervoso-funzione immunitaria, perché spiegano l'influenza della psiche anche in patologie così gravi quali il cancro e l'AIDS. Uno stress mutilante per il settore affettivo fa scattare una scarica di encefaline, adrenalina ed ormoni glucocorticoidi. È stato dimostrato che i linfociti T possiedono sulla loro superficie dei recettori per le encefaline. Se a basse dosi queste sostanze stimolano la risposta immunitaria, a forti dosi la inibiscono. Del resto i linfociti soppressori possiedono tre volte più recettori all'adrenalina di tutte le altre cellule del sistema immunitario. Infine si sa che gli ormoni glucocorticoidi secreti in massa dalle surrenali nelle situazioni di stress inibiscono l'IL1 di cui abbiamo visto il ruolo d'innescare e di potenziare indispensabile nella difesa immunitaria.

Gli interferoni

L'interferone svolge un ruolo essenziale nella difesa antivirale. Qualche ora dopo l'infezione virale si può constatare la presenza di IFN che sarà al suo massimo il 3° giorno per diminuire progressivamente in seguito fino al settimo giorno quando gli anticorpi sono comparsi in quantità sufficiente.

L'IFN è sintetizzato dalle cellule infettate dal virus. Si diffonde negli ambienti extracellulari e si fissa sui recettori delle cellule sane che sotto la sua influenza si proteggeranno dall'infezione virale modificando il loro metabolismo ed attivando una endonucleasi capace di idrolizzare l'RNA virale.

L'IFN è specifico della specie ed è sintetizzato anche durante l'aggressione di altri microrganismi (clamidia, micoplasmi, toxoplasmi).

Distinguiamo:

- l'IFN 1 che raggruppa l'IFN alfa, prodotto dai leucociti infettati dal virus e l'IFN beta prodotto dai fibroblasti umani sia dopo l'infezione virale sia dopo il contatto con gli RNA a doppio filo;
- l'IFN 2 o gamma è prodotto dai linfociti attivati ed ha un ruolo immunomodulatore attivando i macrofagi alla produzione di citochine e inibendo la produzione di prostaglandine ad azione immunosoppressiva. Inoltre aumenta la citotossicità dei Ly T e dei NK.

Il fattore necrosante dei tumori

E' una monochina prodotta dai macrofagi attivati dall'IFN gamma. Le sue caratteristiche sono:

- attivazione (insieme all'IL1 e all'IFN gamma) della citotossicità dei macrofagi;
- azione pirogena;
- è citotossico per le cellule maligne e crea un processo di coagulazione intravascolare diffusa nel tumore;
- determina un'aumentata espressività delle molecole HLA con conseguente rigetto tumorale;
- ha un'azione antivirale;
- determina danno osseo, cartilagineo e del collagene.

La risposta immune

E' utile a questo punto ricordare l'iter di una risposta immune: l'antigene inizialmente incontra il macrofago che lo processa e lo riesprime sulla superficie cellulare accanto ad antigeni di classe I e classe II (correlati al maggior complesso di istocompatibilità).

Successivamente l'antigene può essere riconosciuto dai linfociti T Helper o T citotossici. L'incontro con l'antigene conduce alla produzione di fattori di crescita o di differenziazione sia da parte delle cellule che presentano l'antigene che da parte delle stesse cellule T. Questi fattori (interleuchine) sono responsabili principalmente della rapida espansione e

differenziazione di un piccolo gruppo di linfociti presenti in un ospite che precedentemente non era ancora venuto a contatto con quello specifico antigene.

L'incontro tra linfocita T e macrofago presentante l'antigene processato determina la produzione di interleuchina 1, interleuchina 2 e interferoni.

Sul piano funzionale gli effetti della interleuchina 1 sono:

- proliferazione dei timociti;
- attivazione dei linfociti T e B;
- stimolo dell'attività citotossica;
- rilascio di altri fattori di crescita;

a livello del SNC:

- stimolo alla proliferazione delle cellule gliali;
- effetto pirogeno tramite la produzione di prostaglandine nel centro termoregolatore ipotalamico;
- induce sonnolenza, anoressia, riduzione della percezione del dolore;
- stimola la produzione di ACTH e secondariamente di cortisolo, modulando la risposta immune e riducendo i danni della stessa;
- stimola la produzione di TSH, GH e LH.

L'ipotesi di Blalock

Alla luce di questi rilievi Blalock ha avanzato l'ipotesi che il SI possa avere una funzione sensoriale: servirebbe ad avvertire stimoli non riconosciuti dal SNC e periferico. Il riconoscimento riguarderebbe stimoli non cognitivi quali batteri, virus, tumori o antigeni che altrimenti non sarebbero identificati.

Le cellule del SI in seguito convertirebbero questi "contatti-riconoscimenti" in informazioni per il SNC sotto forma di ormoni peptidici e/o linfocine. Nello stesso tempo ed in direzione opposta il riconoscimento da parte del SNC di stimoli di natura cognitiva quali lo stress e la solitudine si tradurrebbe in segnalazioni che a loro volta possono, tramite recettori specifici, interferire con l'attività immunitaria.

S.I. E INVECCHIAMENTO

Il progredire dell'età comporta un declino dell'immunocompetenza. La principale evidenza clinica della

senescenza del SI e' rappresentata dall'elevata incidenza dei tumori negli anziani. Inoltre risultano attenuate molte funzioni immunitarie, quali la risposta linfocitaria alla stimolazione antigenica, la produzione degli elementi che operano la lisi delle cellule tumorali e degli agenti patogeni, le reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato e le risposte anticorpali primarie e secondarie. L'età non esercita uguali effetti su tutte le componenti del SI. Il midollo osseo, che costituisce la sede principale di differenziazione dei linfociti B, mediatori dell'immunità umorale (e cioè della produzione di immunoglobuline), risente relativamente poco dell'invecchiamento, per lo meno per ciò che concerne la sua capacità di produrre i precursori staminali dei linfociti e di altre cellule ematiche. L'invecchiamento esercita, invece, una notevole azione sul timo, che e' una sede essenziale per la differenziazione delle cellule staminali in linfociti T, mediatori dell'immunità cellulare.

Un altro aspetto della senescenza del SI può essere rappresentato da una diminuzione delle funzioni endocrine del timo. Una delle caratteristiche dell'immunosenescenza e' la scomparsa di alcune sottoclassi di linfociti.

I linfociti T sono identificabili per la presenza di certi markers di superficie, definiti CD (cluster of differentiation). Tutti i linfociti T possiedono il marker di superficie CD3. Normalmente da una meta' a due terzi dei linfociti T presentano il marker CD4, mentre la quota restante risulta in possesso del marker CD8. I linfociti CD4-positivi sono funzionalmente definiti T-helper a causa del loro ruolo di induttori della produzione di anticorpi da parte dei linfociti B. I linfociti CD8-positivi comprendono i T-suppressor e i linfociti citolitici.

Nell'anziano si ha riduzione percentuale dei linfociti T circolanti e riduzione del rapporto T-helper/T-suppressor. Inoltre si ha un'alterata produzione di interleuchina 1 e interleuchina 2. Aumenta, ancora, il numero dei linfociti T non responsivi. Infatti, pur restando normale la

via di attivazione degli inositoli, in molti linfociti T invecchiati l'afflusso del calcio dall'esterno risulta ridotto. I linfociti T che presentano tale difetto non possono essere attivati e non entrano nel ciclo cellulare che li porterebbe ad essere immunocompetenti. Col numero crescente di linfociti non responsivi, un contributo all'immunosenescenza e' offerto anche da una riduzione della soglia di regolazione della risposta immunitaria attraverso meccanismi soppressori.

L'invecchiamento comporta un'esaltazione della regolazione della risposta immunitaria da parte di autoanticorpi anti-idiotipi, che potrebbero essere definiti genericamente come autoanticorpi anti-anticorpi. Con l'età le funzioni dei linfociti B si compromettono, la gamma di antigeni che questi elementi cellulari sono in grado di riconoscere non risulta diminuita, ma, se mai, aumentata, in quanto i linfociti B cominciano a vedere certi autoantigeni ed anche certi eteroantigeni che prima non erano in grado di riconoscere.

I TUMORI

Il tumore rappresenta la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari nel mondo occidentale. La comparsa della neoplasia segue ad un'alterazione dell'equilibrio omeostatico dell'organismo determinato sia da meccanismi esterni (fattori chimici, fisici, biologici, alimentari e iatrogeni, geopatite, stress ossidativo) sia da condizioni intrinseche quali la predisposizione costituzionale e genetica, squilibri dell'asse PNEI, difetti enzimatici, foci infettivi cronici, alterazioni degli organi emuntori, ecc. Tutti questi fattori eziologici hanno come risultante il danno del DNA e dei meccanismi molecolari che controllano la crescita ed il differenziamento cellulare.

Tale ipotesi trova una decisiva conferma nell'identificazione di geni regolatori della crescita e del differenziamento cellulare, definiti rispettivamente *oncogeni* e *antioncogeni*, dalla cui errata espressione e regolazione dipenderebbe la trasformazione neoplastica.

Gli oncogeni sono geni fisiologicamente presenti nella cellula normale nella quale esplicano funzioni di controllo e di

regolazione della divisione e della differenziazione cellulare. I loro prodotti di traduzione sono rappresentati da fattori di crescita o dai loro recettori, dalle proteinchinasi, dalle proteine G o dai fattori di trascrizione nucleari.

Gli antioncogeni sono responsabili del controllo della fase di differenziazione cellulare e di inibizione della proliferazione.

L'equilibrio tra espressione oncogenica ed espressione antioncogenica sarebbe alla base della normale crescita e differenziazione cellulare mentre la prevalenza della prima sull'altra comporterebbe la trasformazione neoplastica. Tale condizione sarebbe conseguenza di un'esaltata espressione oncogenica o di una ridotta o soppressa attività antioncogenica il cui momento cruciale è rappresentato con molta probabilità dalle fasi G0 e G1 del ciclo cellulare.

Esistono nell'organismo numerosi sistemi atti ad eliminare le sostanze cancerogene, a riparare l'eventuale danno del DNA e a ridurre gli effetti dannosi dei perossidi endogeni. Inoltre un solo danno al DNA non è in genere sufficiente a determinare una neoplasia. E' infatti noto che il cancro è un fenomeno a più tappe che prevede un'iniziazione ed una promozione che corrispondono all'alterazione di determinati e distinti meccanismi genetici e molecolari. Dopo questa iniziale trasformazione l'organismo è ancora in grado, grazie al sistema immunitario, di riconoscere la cellula trasformata ed eliminarla o contenere la sua crescita ed invasività.

E' necessaria un'ulteriore tappa, definita progressione ed è dovuta ad ulteriori modificazioni cellulari e genetiche, per portare la cellula ad una progressiva perdita di caratteristiche di differenziazione e ad un'augmentata capacità invasiva e metastatizzante. LA fase di progressione neoplastica è favorita da un alterato controllo da parte dei sistemi di difesa dell'organismo. Tra questi un ruolo essenziale è svolto dal sistema immunitario. Quando la funzionalità di tale sistema è depressa da cause esogene od endogene è possibile che l'evento neoplastico della singola cellula sfugga al controllo e che la malattia da cellulare diventi sistemica.

Variati meccanismi fisiologici giocano un ruolo fondamentale nel controllo delle neoplasie ed in particolare alcune

citochine (IL2), gli interferoni, il fattore di necrosi tumorale ed alcuni elementi cellulari (macrofagi, LAK e NK). Ma nonostante l'esistenza di tali meccanismi di immunità naturale, in diverse situazioni il tumore è comunque evidentemente in grado di superarli (grazie a scarsa immunogenicità del tumore, stimolazione delle cellule immunosoppressive, rilascio di fattori immunosoppressivi – CEA, ecc.) determinando il fenomeno dell'*escape*_tumorale.

Anche tutte le condizioni che inducono all'immunodepressione quali le infezioni croniche, la malnutrizione, farmaci immunosoppressori, radiazioni, radicali liberi e cause psichiche (stress, depressione), possono favorire i meccanismi di *escape* tumorale. In particolare va sottolineato il ruolo sempre più evidente delle cause psichiche di immunodepressione che conferma l'ipotesi che nell'insorgenza di una malattia, compresa la neoplastica, ci sia sempre un coinvolgimento dei livelli mentale, emozionale e fisico di un organismo.

LO STRESS

La Medicina Estetica, quale medicina preventiva, si interessa dell'ottimizzazione della fisiologia del soggetto e quindi anche delle variazioni indotte da comportamenti e vissuti personali non corretti: tra questi lo stress. Ma chiariamo prima cosa rappresenta la reazione da stress. Come tutto ciò che avviene nel nostro organismo anche questa reazione nasce con un significato positivo e cioè quello di permettere al soggetto una reazione di difesa contro eventuali pericoli (*eustress*).

Quando ci troviamo improvvisamente in un evento pericoloso. Il nostro corpo si prepara a reagire con delle importanti variazioni ormonali che partono dal cervello. L'adrenalina ci stimola la reazione di all'erta e ci prepara a reagire e riduce l'afflusso di sangue agli organi. Il cortisolo ci innalza la pressione e stimola la liberazione di glucosio ematico per fornire energia immediata. Reagiamo nei confronti del pericolo e, in bene o in male, lo superiamo. La nostra attività ormonale continua. Abbiamo bisogno di riposarci e di recuperare le energie perse nella reazione di difesa. Si liberano le beta endorfine che ci riducono la sensazione del dolore conseguente all'aggressione ricevuta, ci riducono il

desiderio sessuale permettendoci un riposo tranquillo, stimolano la fame permettendo l'assunzione di cibo ed il recupero delle energie perse.

Questi meccanismi ormonali propri dello stress sono quindi positivi per il mantenimento dell'integrità individuale e la sopravvivenza della specie.

Oggi, però, non siamo più nella jungla e non siamo più soggetti a possibili attacchi di belve feroci. Oggi, le nostre aggressioni sono più subdole e, purtroppo, continue. Problemi di lavoro, di carriera, di rapporti interpersonali, familiari, di incapacità di raggiungere livelli esasperati proposti dalla civiltà moderna ingenerano uno stato di ansia ed una reazione di stress che, non più fisiologica, perdura nel tempo perdendo le sue finalità biologiche e determinando danno (*distress*).

L'adrenalina determina vasocostrizione arteriolare determinando ipertensione e rischio cardiovascolare. Il cortisolo mantiene lo stato ipertensivo e riduce la capacità di difesa immunitaria. Le beta endorfine determinano scomparsa della libido ed impotenza, iperfagia ed obesità. Il meccanismo nel tempo si autopotenzia perché la riduzione delle performance da stress ingenera un'ulteriore risposta da stress che incrementa le reazioni biologiche su dette.

E' chiaro che il problema andrebbe risolto alla radice eliminando la causa di stress e di ansia. Ma questo spesso non è possibile specialmente per quanto riguarda i traguardi di lavoro o i modelli imposti dai mass media. Un aiuto di carattere psicoanalitico sarebbe utile ma spesso è di difficile proponimento. L'operatività del medico estetico in questo settore segue una progressione ben precisa:

- 1) individuazione dello stato di stress (anamnesi , test di Holmes);
- 2) misurazione del grado di vissuto da stress (analisi ematochimiche per cortisolo e betaendorfine);
- 3) informazione del paziente per stimolarlo a vivere il proprio "vissuto" in maniera diversa;
- 4) insegnamento di tecniche di rilassamento (yoga, training autogeno) utili a diminuire la tensione e le reazioni biologiche da stress cronico.

Gli effetti della PNEI si legano bene sul piano clinico a quanto esposto da vari anni dalla medicina psicosomatica. Infatti questa si interessa delle malattie che riconoscono la loro eziopatogenesi in determinanti di tipo emozionale.

Già nel 1936 Selye affermava che l'ambiente sociale determinava stimoli emozionali suscettibili di agire sul substrato biologico dell'individuo modificandone la fisiologia. Nell'uomo la principale fonte di stimolazione emozionale deriva dai rapporti sociali ed interpersonali nonché dall'elaborazione intrapsichica secondaria di questi rapporti effettuata attraverso l'apparato cognitivo. Dalla rete dei rapporti psicosociali del soggetto e dal modo in cui essi sono gestiti nasce lo stress acuto o cronico, che determina attivazione del sistema endocrino, del sistema nervoso vegetativo e del sistema immune.

Il movimento ormonale che caratterizza lo stress è particolarmente complesso. L'evento iniziale è dato dall'azione della serotonina sull'ipotalamo, che riveste un ruolo centrale tra gli stimoli di arrivo e di partenza. Questa stimolazione porta alla liberazione di CRH, che attraverso il sistema portale ipotalamo-ipofisario stimola la produzione di POMC (pro-opio-melano-cortina) da parte dell'ipofisi. La POMC rappresenta un polipeptide precursore dell'ACTH, delle beta endorfine, dell'alfa e beta MSH.

L'ACTH agisce sulla corticale del surrene stimolando la secrezione del cortisolo. Questo, agendo a livello del nucleo arcuato e dell'eminenza mediana, nell'ipotalamo, inibisce il rilascio di GnRH e di conseguenza quello di FSH e LH. Il cortisolo svolge ancora un'azione di inibizione sull'attività del S.I.

Lo stimolo centrale serotoninergico su detto attiva anche la liberazione di GHRH (azione sul nucleo paraventricolare dell'ipotalamo), che stimola l'ipofisi a produrre GH. La liberazione di questo si somma all'azione del CRH nell'attivare la formazione di somatostatina, un inibitore multifunzionale che blocca la secrezione di GH, GHRH, TSH, insulina, dopamina, ecc. L'inibizione del tono dopaminergico determina un incremento nella liberazione di prolattina, infatti la dopamina, per azione sull'ipotalamo, libera PIH, il

fattore d'inibizione della prolattina. L'aumento del tono prolattinamico è dipendente anche dallo stimolo diretto del CRH.

L'iperprolattinemia determina fenomeni di ipersensibilità, amenorrea e galattorrea nella donna, impotenza e diminuzione della libido nell'uomo.

L'incremento delle beta-endorfine nel distress determina un'azione a livello del nucleo arcuato e dell'eminenza mediana, nell'ipotalamo, con riduzione della secrezione di GHRH ed effetti negativi sulla funzione riproduttiva.

La compromissione delle difese immunitarie sembra dovuta, oltre che all'azione già detta del cortisolo, anche alla diminuzione del GH causata dalla somatostatina e quindi della timopentina la cui formazione è indotta dal growth hormon.

Il sistema nervoso vegetativo in condizioni di stress attiva prontamente e potentemente la sua sezione ortosimpatica, liberando direttamente catecolamine a livello dei recettori tissutali per preparare i vari organi e sistemi alle maggiori prestazioni richieste dalla minaccia e dall'azione imminente. Un'attivazione acuta, con successivo ritorno ai valori basali permette di migliorare l'adattamento e la sopravvivenza, mentre un'attivazione cronica può produrre effetti biologici precursori di malattia (ipertensione arteriosa, ulcera peptica, infarto del miocardio, diabete).

Le modificazioni biologiche che avvengono nella reazione di stress servono a rafforzare le difese biologiche nei confronti di stimoli esterni negativi. Ma se lo stimolo non può essere allontanato, o se non può essere messo in atto un opportuno programma comportamentale, allora la condizione di stress diventa cronica e predispone l'organismo alla malattia.

Esiste un'ulteriore condizione nella quale l'alterata reazione di stress può predisporre ad una malattia somatica. Questa condizione si verifica quando la reazione di stress è ridotta o assente anche in condizioni nelle quali dovrebbe normalmente verificarsi. Ciò può avvenire in alcuni individui nei quali, per ragioni genetiche oppure in conseguenza di esperienze infantili precoci negative, le reazioni emozionali agli stressors tendono a essere ridotte, poco vivaci, o

addirittura sistematicamente repressi. In questi soggetti non avviene la normale periodica e frequente attivazione emozionale acuta che permette di mantenere a un adeguato livello di funzionalità i tre sistemi fondamentali di adattamento biologico. In questi casi la ridotta reattività agli stressors può predisporre ad altre malattie (artrite reumatoide, colite ulcerosa, carenze immunitarie, tumori).

E' ormai statisticamente confermato che alcune malattie somatiche si manifestano o peggiorano in seguito a particolari eventi esistenziali che hanno avuto un particolare impatto emozionale ad un certo punto della vita del paziente. I fattori di rischi psicosomatico possono essere indicati nella combinazione delle seguenti variabili.

- a) stress emozionale cronico per impossibilità di allontanare e controllare lo stimolo stressante o per impossibilità di scarica comportamentale dell'attivazione emozionale;
- b) ridotta efficacia della reazione da stress per cronica tendenza all'iporeattività emozionale di fronte a stimoli stressanti di varia natura;
- c) accumulo di eventi stressanti esistenziali in periodi relativamente ristretti, prima che l'individuo sia riuscito a riadattarsi al cambiamento imposto dagli eventi precedenti;
- d) elevata incidenza di eventi di perdita, di separazione e di lutto o anche di eventi singoli vissuti dal soggetto con particolare intensità emozionale.

Questi fattori di rischio possono essere variamente combinati ed associati tra loro per indurre modificazioni del terreno biologico sul quale agiscono i fattori eziopatogenetici classici delle varie malattie.

Da un punto di vista generale possiamo avere 3 tipi fondamentali di terapia:

- terapie che agiscono sul conflitto
- terapie che agiscono direttamente sullo stato emozionale
- terapie che agiscono sulla funzione alterata.

Le terapie che agiscono sul conflitto comprendono le classiche psicoterapie. Il presupposto fondamentale di queste terapie è la risoluzione del conflitto intrapsichico o interazionale. Queste terapie comprendono la psicoanalisi, le

terapie relazionali e le terapie cognitivo-comportamentali. Queste terapie sono lunghe, impegnative, costose e richiedono il trattamento di uno specialista.

Le terapie che agiscono direttamente sullo stato emozionale sia il trattamento con psicofarmaci sia le così dette terapie di rilassamento. Il trattamento farmacologico è spesso poco efficace perché richiede la presenza di ansia o di depressione come sintomi conclamati. Le terapie di rilassamento inducono una riduzione dello stato di ansia del paziente attraverso un addestramento progressivo di autocontrollo e al rilassamento muscolare. Comprendono, il training autogeno, il rilassamento progressivo di Jacobson ed il rilassamento muscolare tramite biofeedback. Naturalmente anche le tecniche di rilassamento sono efficaci se i disturbi accusati sono correlati ad uno stato di ansia.

Le terapie che agiscono sulla funzione alterata prevedono l'uso di un biofeedback avanzato dove il paziente si addestra al controllo delle sue funzioni vegetative tramite esercizi mentali e sotto il controllo di un apparecchio che riporta le variazioni ottenute.

Utili trattamenti terapeutici sono anche l'agopuntura e l'ipnosi.

FUNZIONE SESSUALE MASCHILE

L'andropausa, che cronologicamente precede la vera e propria senescenza, ha notevole importanza nel comportamento emotivo del maschio e si accompagna spesso a crisi di identità nella cui insorgenza possono avere un ruolo non trascurabile l'aumento della vita media, il cambiamento dei ruoli tradizionalmente diversi tra i due sessi, l'emancipazione della donna, e il raggiungimento di posizioni sociali di prestigio che creano ansia e crisi nel partner, la maggiore libertà della donna che non reprime più la propria sessualità ed è meno incline a nascondere le proprie esigenze al partner. L'attività sessuale maschile si realizza attraverso una serie coordinata di eventi fisiologici che coinvolgono la sfera psichica, il sistema nervoso, il sistema endocrino ed il sistema vascolare. Tali eventi possono

schematicamente essere suddivisi in cinque fasi: libido, erezione, eiaculazione, orgasmo e detumescenza.

La libido o desiderio sessuale è il risultato di tutti quei processi affettivi e cognitivi che spingono l'individuo verso esperienze sessuali ed è modulata da fattori neuropsichici ed ormonici. Come per altri tipi di pulsioni (fame, sete, sonno) anche il desiderio sessuale sarebbe prodotto dall'attivazione di specifiche strutture anatomiche situate nelle zone filogeneticamente più antiche del SNC. La fisiologia di tali circuiti neuronali rimane ancor oggi per larga parte da chiarire. Meglio conosciuta è l'influenza sulla libido degli ormoni sessuali, in particolare del testosterone. L'azione di questo ormone sembra esplicarsi elettivamente sulla libido portando alla conclusione che agisca su quelle funzioni neuropsichiche implicate nella genesi delle fantasie sessuali. Un'altra azione del testosterone prevede un effetto diretto sulle sensazioni genitali abbassando la soglia di quei recettori che, stimolati, attivano il desiderio e la potenza sessuale.

L'erezione è la trasformazione fisica del pene da flaccido a rigido per accumulo di sangue; tale processo dipende dal controllo che il sistema nervoso esercita su organi vascolari altamente specializzati quali i corpi cavernosi ed il corpo spongioso.

L'apporto ematico alle strutture del pene è fornito dall'arteria pudenda interna, ramo dell'ipogastrica, che forma l'arteria cavernosa. Questa percorre longitudinalmente ciascun corpo cavernoso rifornendo di sangue le arterie elicine che si aprono direttamente negli spazi cavernosi. Il drenaggio venoso degli organi erettili è assicurato principalmente dalla vena dorsale profonda del pene che raccoglie il sangue refluo dal glande, dai corpi cavernosi e dallo spongioso. È interessante notare che questo sistema venoso è situato sotto la fascia di Buck, una robusta membrana che circonda i corpi cavernosi ed il corpo spongioso. La compressione del sistema venoso fra due strutture poco estensibili contribuisce a mantenere l'erezione.

La fisiologia dell'erezione prevede che la contrazione della spessa parete muscolare delle anastomosi artero-venose determini la deviazione del flusso ematico verso le arterie elicine che si aprono direttamente nelle lacune cavernose. Tali variazioni del flusso ematico sono controllate dal sistema nervoso autonomo.

L'erezione può avvenire come semplice fenomeno riflesso oppure per un processo psichico. Nell'erezione riflessa la porzione afferente trae origine dai recettori esterocettivi degli organi genitali e attraverso i nervi pudendi raggiunge le radici dorsali dei segmenti sacrali (S2,S3,S4). La via efferente è costituita da fibre parasimpatiche che originano dalle radici anteriori degli stessi segmenti sacrali e terminano a livello dei vasi dei corpi cavernosi.

L'erezione psicogena è il risultato della eccitazione di specifiche aree cerebrali da parte di stimoli visivi, tattili, uditivi o immaginativi registrati a livello della corteccia cerebrale. I centri che controllano l'erezione sono stati localizzati nel nucleo mediale-dorsale del talamo e nell'area preottica mediale dell'ipotalamo. Da queste regioni gli impulsi raggiungono i nuclei del parasimpatico sacrale e il centro simpatico dell'erezione situato a livello dei segmenti T12, L1.

L'eiaculazione, il processo di espulsione all'esterno del liquido seminale è un complesso meccanismo controllato dal sistema nervoso simpatico che prevede la sequenza coordinata di tre eventi: l'emissione, la chiusura del collo vescicale e la propulsione anterograda.

L'orgasmo è un fenomeno neuro-psichico nel quale le contrazioni ritmiche dei muscoli bulbocavernoso ed ischiocavernoso sono avvertite a livello corticale come sensazioni piacevoli.

La detumescenza rappresenta la fase di risoluzione della risposta sessuale maschile. La scarica simpatica responsabile dell'eiaculazione determina vasocostrizione delle arterie cavernose permettendo lo svuotamento degli organi erettili.

Le disfunzioni sessuali, spesso unificate con il termine di impotenza sono delle situazioni patologiche determinate

dall'insufficienza di uno degli eventi che permettono l'attività sessuale. Si ritiene che buona parte delle disfunzioni sessuali nell'età media, sia nell'uomo sia nella donna, abbiano una base psicogena e che la diminuzione del desiderio sessuale può essere attribuita a molteplici fattori tra i quali la fatica fisica e mentale, fattori occupazionali, la paura o l'ansia sulle proprie performance sessuali.

Lo stress può determinare la diminuzione della testeronemia per l'aumento del cortisolo che diminuisce la produzione del testosterone per ridotta concentrazione di recettori dell'LH e per l'aumento della prolattina con diminuzione della responsività testicolare, a livello delle cellule di Leyding deputate alla produzione di testosterone, all'LH e ipofisaria al GnRH.

È vero, però, che si verificano anche dei cambiamenti nella fisiologia sessuale che è bene che l'uomo e la coppia conoscano onde evitare frustrazioni e depressione, che creano un circolo vizioso con finale rinuncia all'attività sessuale.

Le modificazioni della risposta sessuale nel maschio senescente prevedono:

a) fase di eccitazione

- ritardo nella comparsa dell'erezione;
- minore validità nell'erezione;
- facilita' nella perdita dell'erezione.

b) fase di plateau

- prolungamento di questa fase;
- allungamento del tempo di inevitabilità eiaculatoria;
- possibile rinvio dell'esigenza eiaculatoria ad un successivo rapporto sessuale.

c) fase orgasmica

- orgasmo in un solo tempo con diluizione del grado di inevitabilità eiaculatoria;
- aumento o diminuzione nella durata di questo stadio.

d) fase di risoluzione

- modificazioni quantitative del vissuto sessuale con diminuzione dell'entità dell'impegno psico-fisico;
- annullamento della possibilità di ripetere l'atto sessuale;

- diminuzione della frequenza degli atti sessuali.

Le modificazioni del desiderio sessuale possono essere anche in parte dovute a variazioni dei livelli dei neurotrasmettitori per degenerazione e perdita cellulare o rallentamento del turnover che avviene normalmente con l'avanzare dell'età.

Vanno diagnosticate malattie quali il diabete, l'insufficienza renale, le vasculopatie; alcuni farmaci possono aver effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi o sull'umore e conseguentemente sull'attività sessuale. Ma, oggi, la maggior parte delle disfunzioni sessuali maschili sono considerate un problema di relazione.

Le teorie moderne ritengono che l'ansia sia l'immediato precursore di ogni disfunzione psicogena e che rappresenti il percorso comune attraverso cui i vari disturbi psichici possono condurre ad una patologia sessuale. L'ansia è sempre collegata e generata dall'attività sessuale: può insorgere sia nella fase del desiderio sia durante l'erezione o immediatamente prima dell'eiaculazione e può essere collegata a timori di rifiuto, alle semplici lotte di potere vissute nella realtà quotidiana nonché al timore del ripetersi di insuccessi sessuali.

L'ansia di prestazione rappresenta il fattore più frequente: è tipica dei giovani alle prime esperienze, ma è facile riscontrarla anche nelle persone mature specialmente quando non sono accettati come fenomeni normali legati all'età l'elevazione della soglia di eccitabilità sessuale o l'aumento del periodo refrattario post-eiaculatorio.

Uno dei modelli psicofisiologici, utilizzati per comprendere la comparsa di impotenza in alcuni soggetti in stato ansiogeno, ipotizza che in condizioni di stress si manifesti una regressione comportamentale o somatica che dipende dal tipo di difesa utilizzato dall'individuo. Le difese di tipo "rimozione-diniego", che tendono ad abolire il problema per mantenere più strettamente l'adattamento al mondo esterno, risultano in una scarica somatica interna che determina in alcuni individui un incremento della secrezione acida dello stomaco, in altri un aumento del tono

arteriolare, in altri un blocco di uno degli eventi della risposta sessuale.

IL CLIMATERIO

Si è ormai generalmente convenuto di chiamare climaterio quella fase transitoria della vita in cui la donna passa dall'età riproduttiva all'età biologica definita come involutiva. Il termine menopausa andrebbe riservato all'ultima mestruazione spontanea e fungerebbe da cerniera tra periodo premenopausale e periodo postmenopausale.

L'importanza dello studio del periodo climaterico è aumentata di importanza negli ultimi anni in rapporto al fatto che pur restando costante l'età di inizio di questo periodo, circa 51 anni, è notevolmente aumentata la vita media della donna. Oggi questa trascorre circa un terzo della propria vita in postmenopausa.

Inoltre il massiccio inserimento femminile nel mondo del lavoro ha reso crescente la richiesta di trattamento medico di questa situazione al fine di liberare la donna dai disturbi caratteristici del climaterio per mantenere l'efficienza psicofisica necessaria ai fini di un buon rendimento lavorativo.

Dal punto di vista clinico la premenopausa è caratterizzata in genere prima da un accorciamento della fase follicolare e poi da un accorciamento della fase luteinica con conseguente polimenorrea.

Avviene prima la cessazione dell'attività progestinica (non si forma il corpo luteo regolarmente perché i cicli ovulatori diventano sempre meno frequenti) ed estrogenica dopo. In una prima fase si ha un iperestrogenismo relativo (per mancata produzione di progesterone) con tutti i rischi di un iperestrogenismo (ad esempio la trasformazione cistica dell'endometrio) e con emorragie simil-mestruali da un endometrio che non ha subito la trasformazione secretiva.

Le cause sembrano essere attribuibili ad una perdita di sensibilità dei recettori ovarici delle gonadotropine e ad un disordine dell'orologio ipotalamico. Ne conseguono cicli monofasici o anovulatori caratterizzati dalla maturazione di follicoli che non giungono mai alla deiscenza, non

conducono alla formazione del corpo luteo e, dopo essere rimasti in vita (producendo estrogeni) per un periodo variabile, regrediscono spontaneamente. I cicli anovulatori sono caratterizzati da un endometrio in permanente fase proliferativa; la caduta del livello plasmatico degli estrogeni determina una necrosi dell'endometrio e quindi una perdita ematica pseudomestruale.

La menopausa e' caratterizzata dal punto di vista ormonale da un aumento delle gonadotropine e da una diminuzione degli estrogeni con delle variabilità che scompaiono nel quadro postmenopausale.

Al venire meno del feed-back negativo sull'adenoipofisi si realizza un incremento elevato di gonadotropine che si mantiene tale sino all'esaurimento funzionale della ghiandola endocrina.

Un eccesso di gonadotropine si può tradurre, per la loro azione sulla zona reticolare della corticale del surrene, in un aumento del cortisolo (che rafforza con la sua azione antianabolica quegli effetti che sono espressione del venire meno della proprietà anabolizzante degli estrogeni) e degli androgeni (possono essere responsabili della defemminizzazione della donna con segni di virilizzazione).

L'FSH e, in minor misura, l'LH aumentano i loro valori di 5-20 volte con un massimo tra i tre e cinque anni dopo la menopausa. Aumenta anche il ritmo di secrezione che raggiunge intervalli di 10-20 minuti tra una pulsazione e la successiva.

In postmenopausa si verifica una riduzione dei tassi circolanti di estradiolo e di estrone, con diminuzione maggiore del primo rispetto al secondo. La biosintesi degli estrogeni da parte dell'ovaio in postmenopausa e' limitatissima con aumento dei livelli di testosterone e androstenedione sintetizzati dallo stroma ovarico.

Importante diviene la steroidogenesi surrenalica (progesterone e 17-idrossiprogesterone). Infine, e' stato dimostrato che gli estrogeni (estrone) circolanti derivano dalla interconversione periferica degli androgeni ad opera di enzimi aromatasici presenti nella cute, nel muscolo,

nell'endometrio, nel fegato e, soprattutto, nel tessuto adiposo.

Nei due terzi delle donne in climaterio compaiono disturbi legati ad alterazioni dell'equilibrio neurovegetativo e dell'equilibrio psico-emozionale, complessivamente definiti con il termine di "sindrome climaterica". Questi sintomi (vampate di calore, crisi di sudorazione, cefalea, insonnia, precordialgie, parestesie, palpitazioni, vertigini, ansia, depressione, astenia, artralgie) oltre che dipendere dalle alterazioni endocrine su dette derivano anche da una scarsa capacità di adattamento alle nuove condizioni di vita connesse con il climaterio (variazioni nel lavoro, sindrome del nido vuoto, involuzione dei caratteri sessuali con interferenza sulla sfera emozionale, amenorrea come perdita di femminilità).

In ogni caso in postmenopausa compaiono quasi sempre alterazioni del ricambio, processi degenerativi e fenomeni involutivi che, pur non essendo precoci, determinano, quando si esprimono clinicamente, danni imponenti e irreversibili.

In tutte le donne compaiono, con intensità variabile, alterazioni a carico dell'apparato genitale tra cui l'atrofia vaginale e vulvare con riduzione delle secrezioni e secchezza. Queste alterazioni dovute a carenza estrogenica determinano dolore nel rapporto sessuale con riduzione della frequenza dello stesso. La somministrazione di estrogeni in forma sistemica o topica riduce o elimina le alterazioni distrofiche su dette migliorando l'attività coitale e potenziando le difese antimicrobiche genitali. La carenza estrogenica determina atrofia anche a livello delle mammelle, degli strati dermoepidermici della cute, degli annessi cutanei. Il trattamento con estrogeni in postmenopausa esercita un'attività trofica sulla cute, di cui quindi previene o ritarda il deterioramento; questo effetto non sembrerebbe esteso agli annessi cutanei.

Notevole importanza rivestono le alterazioni del ricambio lipidico indotte dal sopraggiungere della menopausa con variazione dei tassi di colesterolo e delle HDL. Il rapporto Framingham, USA 1964, già confermava che la minor

frequenza di incidenza di patologia coronarica delle donne rispetto agli uomini, scendeva da 24 volte prima a solo 3 volte dopo la comparsa della menopausa.

Dopo i quarant'anni si verifica in entrambi i sessi una perdita di tessuto osseo, ma questo fenomeno si triplica nella donna in menopausa.

L'osteoporosi e' determinata dalla carenza degli estrogeni come pure l'invecchiamento delle cartilagini articolari ed il rilassamento delle strutture capsulo-legamentoso-muscolari che compongono le articolazioni. L'insieme di queste situazioni definisce una condizione meiotropica climaterica all'artropatia caratteristica della postmenopausa. Il trattamento estrogenico frena la perdita di tessuto osseo, ma non possiede capacita' osteosintetiche percio', se si vuole proteggere la donna in climaterio dall'osteoporosi occorre instaurare la terapia sostitutiva prima dell'insorgere del processo osteoporotico.

Il climaterio

INVECCHIAMENTO CUTANEO

ANATOMIA DELLA CUTE

La pelle è costituita dall'epidermide (spessore 0,2 millimetri), dal derma e dall'ipoderma (tessuto adiposo).

Lo spessore medio del derma è pari a 2 millimetri ma può raggiungere i 3-4 millimetri quando nella struttura morfologica della pelle è presente lo strato lucido (palmo della mano, pianta del piede).

Epidermide, derma, ipoderma sono strettamente connessi strutturalmente e funzionalmente. A livello degli orifizi naturali la cute si continua con le mucose mediante un tessuto di transizione.

L'estensione della cute è proporzionale all'età, al sesso, alla statura, alla corporatura. La pelle è l'organo di maggiore superficie e peso del corpo umano (nell'adulto medio varia tra 1,5 e 2 m² di estensione e pesa circa kg 15 del peso totale).

La superficie cutanea non è uniforme per la presenza di depressioni puntiformi (corrispondenti agli sbocchi degli orifizi pilo-sebacei) e pori delle ghiandole sudoripare, solchi,

pieghe. La tensione della pelle è supportata dal tono-trofismo muscolare, dal tessuto adiposo, dalla impalcatura ossea e il suo colore varia in relazione alla razza, al sesso, all'età, al distretto cutaneo: è più scura in corrispondenza dell'areola mammaria, del capezzolo, degli organi genitali.

L'epidermide

I diversi componenti dell'epidermide sono espressione di un processo dinamico che trasforma la cellula dello strato basale cilindrica nell'elemento terminale: la cellula cornea.

Le cellule dello strato corneo sono piatte, disidratate, prive di organuli intracellulari. Si tratta di cellule cheratinizzate (in cui il nucleo è assente) e tenacemente unite fra loro grazie alla realizzazione di incastri durante l'essiccazione del citoplasma. Lo strato corneo impermeabile assicura una difesa adeguata nei confronti di agenti chimici e fisici ambientali.

Lo strato corneo superficiale è rivestito da un microscopico film idro-lipidico costituito da una fine emulsione acqua in olio (A/O). La fase lipidica è costituita dal sebo (alta percentuale di squalene e acidi grassi insaturi), dai lipidi di origine epidermica (colesterolo e suoi esteri), dai lipidi del sudore apocrino. La fase acquosa, ricca di sali, proviene dal sudore e dalla *perspiratio insensibilis*.

Il film idrolipidico ha una funzione di isolamento e tende a mantenere costante l'idratazione dello strato corneo. Il contenuto in acqua dell'epidermide diminuisce procedendo dagli strati profondi a quelli superficiali (90% nello strato basale, circa 8% nel corneo).

L'idratazione del corneo è subordinata al contenuto idrico e all'umidità dell'ambiente esterno.

L'epidermide è un tessuto epiteliale pluristratificato in cui si distinguono lo strato basale (germinativo), lo strato spinoso, lo strato granuloso, lo strato lucido (presente nelle regioni palmari e plantari), lo strato corneo.

Nello strato basale si trovano i melanociti (producono l'enzima tirosinasi) e le cellule di Merkel (elementi vescicolari che sembra svolgano funzioni sensoriali visti i rapporti stretti con le fibre nervose).

Lo strato spinoso è costituito da cellule poligonali che tendono ad appiattirsi e a disporsi orizzontalmente: presentano caratteristici ponti intercellulari. Nel loro interno contengono melanosomi (granuli ricchi di melanina) e i corpi di Odland (granuli a struttura lamellare ricchi di lipidi).

Lo strato granuloso è formato da cellule molto appiattite, il cui nucleo diventa piccolo, picnotico e scompare mentre nel citoplasma sono presenti granuli di cheratojalina, melanosomi e corpi di Odland.

Lo strato corneo è formato da più strati di cellule molto grandi, appiattite e disposte orizzontalmente, immerse in una base lipidica liberata dai corpi di Odland.

La membrana basale lega l'epidermide al derma e permette la nutrizione selettiva dell'epidermide.

L'epidermide si riproduce continuamente grazie all'attività mitotica delle cellule dello strato germinativo attraverso una serie di eventi biochimici e strutturali : il ciclo cellulare che si divide in quattro fasi:

- * fase S (in cui avviene la sintesi del DNA nucleare);
- * fase G2 (di crescita pre-mitotica);
- * fase M (mitotica);
- * fase G1 (di crescita post-mitotica).

Il turnover dei cheratinociti si aggira tra i 26 e i 28 giorni. Più precisamente è stato osservato che è necessario un periodo di 12-14 giorni perché la cellula basale si porti all'altezza dello strato granuloso mentre il tempo di transito dallo strato granuloso allo strato corneo è di circa 13-14 giorni. Sembra che si verifichino onde mitotiche a partire da cluster isocroni di cheratinociti.

Il tessuto epidermico sarebbe costituito da un mosaico di unità istofunzionali formate da gruppi di cellule originate da ondate di mitosi sincrone in continua differenziazione ed eliminazione. E' stato dimostrato che circa il 50% delle cellule epidermiche dello strato basale si trova in condizione di riposo mitotico e che potrebbe rappresentare un pool cellulare disponibile in condizioni di particolari necessità.

Questa peculiare cinetica epidermica presuppone che le strutture di ancoraggio tra le cellule, i desmosomi, siano

formazioni dinamiche capaci di consentire il distacco e l'ancoraggio di cellule adiacenti.

Il processo di differenziazione della cellula epidermica e di sintesi della cheratina è molto complesso ed è regolato da una serie di informazioni che sono fornite al cheratinocita 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 (agiscono sui recettori di membrana stimolando l'attività dell'adenilciclasi, enzima che trasforma l'ATP in c-AMP) e i mediatori colinergici (agiscono su specifici recettori di membrana stimolando l'attività guanilciclasica con formazione di c-GMP).

I due nucleotidi ciclici funzionano da secondi messaggeri modulando attività biochimiche essenziali nel processo di differenziazione dei cheratinociti.

Altri fattori che regolano la differenziazione cheratinocitaria sono l'Epidermal Growth Factor (EGF), gli estrogeni, il progesterone, la vitamina A e i suoi derivati. Anche le prostaglandine partecipano a questi processi di differenziazione cellulare ma il loro ruolo non è ancora chiaro.

Tra i fattori intrinseci di regolazione oltre ai nucleotidi ciclici hanno significato 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.

La cellula epidermica nel suo processo di differenziazione va incontro ad un progressivo rimaneggiamento morfologico e ultrastrutturale e contemporaneamente realizza in maniera progressiva la sintesi di proteine complesse altamente solforate: le cheratine, che costituiscono l'impalcatura della cellula cheratinizzata matura dello strato corneo.

La cheratina è costituita da una componente filamentosa immersa in una matrice amorfa. La componente filamentosa è costituita da lunghe catene polipeptidiche contenenti aminoacidi solforati in grande quantità. Tali catene polipeptidiche sono tenute strettamente unite le une alle altre da legami intercatena. I più importanti di tali legami sono quelli disolfuro (S-S). Altri legami intercatena sono quelli

idrogeno e quelli salini. Probabilmente la biosintesi della cheratina inizia già a livello dei cheratinociti dello strato basale dove sono evidenti tonofilamenti di basso P.M. (50-58 kD). Nello strato spinoso si riscontrano citocheratine ad un P.M. più alto (56-67 kD). Nello strato granuloso e nello strato corneo sono presenti citocheratine ad alto P.M.

La matrice amorfa prende origine a livello dei cheratinociti dello strato granuloso. I granuli citoplasmatici delle cellule di questo strato contengono una molecola proteica di P.M. di circa 300 kD ricca di istidina denominata profilaggrina che trasformandosi per via enzimatica in fillagrina (durante la fase di passaggio della cellula granulosa in cheratinocita) sembrerebbe costituire la matrice proteica in grado di incollare la componente fibrillare. Altra proteina strutturale è l'involucrina che contrae stretti rapporti con la membrana plasmatica delle cellule dello strato granuloso: si tratta di una proteina particolarmente ricca in cistina sintetizzata a livello delle cellule dello strato spinoso.

Nello strato corneo vi è una sorte di colla glicolipidica organizzata in foglietti (lamelle intercellulari) e prodotta dai corpi di Odland o corpi lamellari.

Tali lamelle intercellulari avrebbero il compito di controllare il movimento delle sostanze idrofile in modo da evitare di perdere fluidi verso l'esterno.

Il principale elemento strutturale che provvede alla funzione di barriera è rappresentato appunto dai lipidi intercellulari dello strato corneo che derivano dalla esocitosi di peculiari organuli contenuti nelle cellule dello strato granuloso (corpi lamellari o corpi di Odland). Questi organuli ellissoidali sono evidenti nel primo strato di cellule soprabasali (strato spinoso) e continuano ad accumularsi nel citosol delle cellule dello strato granuloso: sembra possano avere origine dal reticolo endoplasmico liscio o dall'apparato del Golgi e sono ricchi in glicosfingolipidi, steroli liberi, fosfolipidi: probabilmente rappresentano la fonte di tutti i lipidi intercellulari dello strato corneo.

Oltre ai lipidi il corpo lamellare contiene alcuni enzimi idrolitici (fosfatasi acida, proteasi, lipasi, esterasi, glicosidasi).

Una volta espulso dalle cellule dello strato granuloso il corpo lamellare va incontro ad una riorganizzazione della sua componente lipidica a formare ampi foglietti disposti tra le cellule dello strato corneo.

I lipidi rappresentati nell'epidermide sono costituiti principalmente da fosfolipidi, colesterolo, ceramidi, glucosilceramidi, acidi grassi liberi. Durante la differenziazione epidermica la composizione e le quantità dei lipidi epidermici cambiano notevolmente dallo strato basale al corneo.

Queste variazioni sono connesse con le richieste funzionali delle cellule epidermiche che vanno incontro a differenziazione. Procedendo dagli strati basale e spinoso verso quello granuloso si assiste ad una rimarchevole deplezione dei fosfolipidi e ad un incremento dei lipidi neutri e dei sfingolipidi, specialmente ceramidi. Si presume che le ceramidi e gli sfingolipidi abbiano un ruolo importante per le funzioni di barriera svolte dall'epidermide. Gli acidi grassi liberi aumentano per effetto dell'attività enzimatica idrolitica delle lipasi su fosfolipidi e trigliceridi.

Le ceramidi rappresentano una speciale classe di lipidi di barriera. Sono costituite da una molecola di sfingosina unita mediante legame amidico ad una catena di acidi grassi di varia lunghezza. Nello strato corneo ne sono state identificate 6 serie distinte. La ceramide 1 o acilceramide (costituita da un w-idrossiacido esterificato con un acido grasso formato al 41% da acido linoleico) funziona come un chiodo molecolare che blocca insieme le lamelle dei lipidi intercellulari dello strato corneo impedendo il cedimento strutturale della barriera.

Le glucosil-ceramidi (ceramidi glicosilate) in condizioni fisiologiche si trovano negli strati basali dell'epidermide e non nello strato corneo. Tra le diverse glucosil-ceramidi il composto più interessante è denominato glucosil-ceramide A (contiene acido linoleico): servirebbero nell'assemblaggio dei pacchetti di lamelle nei corpi lamellari delle cellule dello strato granuloso dell'epidermide.

Le ceramidi esplicherebbero anche la proprietà di trattenere l'acqua e quindi di assicurare un'adeguata idratazione del corneo.

Altra classe di lipidi sono gli steroli rappresentati in gran parte dal colesterolo (libero oppure esterificato). Il colesterol-solfato, un lipide polare presente in tracce nello strato corneo sembra abbia significati nel mantenere i lipidi bistratificati tra i corneociti.

Un deficit di tali lipidi non potrà se non tradursi in un difetto della funzione di barriera dell'epidermide.

Sia i solventi sia i detergenti danneggiano la barriera cornea provocando una deplezione dei lipidi neutri che sarà seguita da una immediata secrezione di corpi lamellari. La pelle è in grado di ricostruire i lipidi intercellulari in 24-48 ore.

Il derma

Il derma si sviluppa sotto l'epidermide ed è formato principalmente da cellule e fibre collagene ed elastiche immerse in una matrice colloidale (la sostanza fondamentale).

Le cellule sono rappresentate da fibroblasti (situati lungo il decorso delle fibre collagene), istiociti (cellule fisse del connettivo di origine endoteliale dotate di potere fagocitario), mastociti.

Sono presenti le ghiandole sebacee, i condotti escretori delle ghiandole sudoripare, le ghiandole sudoripare, i follicoli piliferi, i vasi, le strutture nervose. Le fibre elastiche e reticolari prevalgono negli strati superficiali del derma. Negli strati profondi il collagene tende ad organizzarsi in grossi fasci.

La sostanza fondamentale è formata da glicosaminoglicani. Si tratta di polimeri lineari ad alto P.M. formati da unità disaccaridiche capaci di solvatarsi con l'acqua, di scambiare ioni, di fungere da garanti della isoionia, della isosmia, della isotonia della sostanza fondamentale.

Nel derma medio sono presenti i fibroblasti (cellule lunghe e sottili con nucleo centrale che sintetizzano collagene, elastina, mucopolisaccaridi acidi), gli istiociti (cellule macrofagiche di forma varia, grandi con nucleo rotondo e pallido e citoplasma abbondante con capacità macrofagica), i

mastociti (hanno forma rotondeggiante, disposizione perivasale e periannessiale). In condizioni normali e in numero limitato, sono presenti inoltre linfociti, granulociti eosinofili e neutrofili.

L'ipoderma

Sotto il derma si trova l'ipoderma (tessuto adiposo sottocutaneo) con distribuzione diversa a seconda l'età, la razza, il sesso, le regioni corporee, i fattori alimentari ed endocrini.

L'ipoderma è formato da concamerazioni romboidali e ovoidali contenenti cellule adipose delimitate da setti connettivali ampi e nastriformi in cui corrono vasi arteriosi, venosi, linfatici e nervi.

La vascolarizzazione

Vasi arteriosi, provenienti dalla zona soprafasiale, si dispongono a rete parallelamente alla superficie cutanea (tra ipoderma e derma) e costituiscono il plesso arterioso profondo da cui partono rami discendenti per gli annessi cutanei e rami ascendenti (di calibro minore) che attraversano verticalmente il derma, costituendo un secondo plesso (disposto parallelamente alla superficie cutanea) tra derma medio e superficiale (plesso arterioso sottopapillare). Parte dei rami ascendenti (arteriole a candelabro) si distribuiscono nel derma medio. Dal plesso sottopapillare partono rami discendenti per gli annessi cutanei e rami ascendenti terminali cui fanno seguito anse capillari che irrorano le papille dermiche. A livello delle papille dermiche inizia il sistema venoso che, a ritroso, segue lo stesso tragitto del sistema arterioso. La circolazione linfatica della cute è ricca di vasi situati nello strato papillare, provenienti dai vasi linfatici situati nell'ipoderma.

La linfa circola nelle microlacune interstiziali epidermiche. Le prime strutture linfatiche si riscontrano in corrispondenza dell'apice delle papille. I collettori seguono i vasi sanguigni, formando un plesso sottopapillare e un plesso profondo subdermico da cui partono i vasi linfatici che raggiungono i linfonodi regionali situati nel sottocutaneo.

L'innervazione

La cute è innervata da un sistema di terminazioni nervose che derivano dai sistemi cerebro-spinale, simpatico, parasimpatico.

Le terminazioni simpatiche si distribuiscono ai vasi sanguigni, alla muscolatura liscia, alle ghiandole sudoripare. In prossimità dell'epidermide è presente una sottile e fitta rete nervosa simpatica.

Il sistema cerebro-spinale, rappresentato da fibre sensitive, si distribuisce negli strati papillare e reticolare del derma. La cute è riccamente innervata da fibre nervose di origine cerebrospinale (prevalentemente sensitive) e da fibre nervose vegetative adrenergiche e colinergiche. Le fibre adrenergiche innervano la tunica muscolare delle arteriole, il muscolo erettore del pelo, le cellule mioepiteliali delle ghiandole sudoripare eccrine e apocrine (provocano vasocostrizione, orripilazione, escrezione del sudore). Le fibre colinergiche innervano la porzione secernente delle ghiandole sudoripare eccrine e terminano con sottili arborizzazioni (provocano sudorazione profusa).

Le fibre sensitive, sotto forma di terminazioni libere e di corpuscoli sensoriali (Meissner, Pacini), si arrestano a vari livelli dell'epidermide, del derma e intorno ai follicoli piliferi (terminazioni nervose amieliniche diventate recettori specializzati).

Nell'epidermide e nel derma superficiale sono percepiti il prurito, il dolore, le sensazioni tattili superficiali, il caldo, il freddo.

Intorno ai peli lanugo e nel derma profondo sono localizzate le sensazioni tattili profonde (pressione).

Gli annessi

L'unghia

L'unghia é una lamina cornea ovalare, convessa, semitrasparente che ricopre circa la metà della superficie dorsale dell'ultima falange delle dita, ha colorito roseo, poggia sul letto ungueale (iponchio) ed è circondata dal perinchio (formato dal vallo ungueale e dai solchi periungueali).

In corrispondenza del bordo anteriore della piega sopraungueale posteriore esiste una formazione arcuata (a convessità posteriore) elastica e cheratinizzata (cuticola). La lamina ungueale presenta un'estremità libera (separata dal polpastrello dal solco sottoungueale), il corpo (poggia iponchio), la radice (tagliata a becco di flauto e inserita in un'introflessione dell'epidermide, tranne in un tratto arcuato biancastro: la lunula).

L'unità pilosebacea e il follicolo pilifero

L'unità pilosebacea è l'insieme del pelo, del muscolo erettore del pelo, della ghiandola sebacea e dove esista della ghiandola sudoripara apocrina.

Il follicolo pilifero è una formazione cilindrica che si impianta obliquamente nella cute con un angolo di circa 75° e raggiunge in profondità l'ipoderma. A questo abbocca la ghiandola sebacea (quando presente anche la ghiandola sudoripara apocrina) e si ancora il muscolo erettore del pelo. Nel follicolo pilifero sbocca la ghiandola sebacea che permette la suddivisione del follicolo pilifero stesso in tre parti.

La porzione superiore o infundibolo va dall'apertura del follicolo in superficie allo sbocco del dotto della ghiandola sebacea.

La porzione intermedia o istmo è compresa fra lo sbocco del dotto della ghiandola sebacea e l'attacco del muscolo erettore del pelo.

La porzione profonda va dall'attacco del muscolo erettore del pelo all'espansione terminale del follicolo detta bulbo pilifero. Quando sono presenti le ghiandole sudoripare apocrine sboccano nel follicolo al di sopra dello sbocco delle ghiandole sebacee ossia nella porzione istmica.

Il follicolo pilifero è una struttura connettivo-epiteliale deputata alla produzione del pelo che avviene nel bulbo pilifero: quando il pelo è in crescita il bulbo appare come una scodella rovesciata con la componente epiteliale detta matrice del pelo che avvolge un'area di collagene riccamente vascolarizzata detta papilla del pelo.

La matrice del pelo è costituita da cellule simili a quelle dello strato basale dell'epidermide che suddividendosi e

differenziandosi danno luogo sia alla radice del pelo (parte intracutanea), sia alla guaina epiteliale interna sia strettamente l'avvolge nelle porzioni profonda e istmica del follicolo. Dalla matrice del pelo si differenziano i tre strati costituenti la radice: midollare, corticale, cuticola e i tre strati costituenti la guaina epiteliale interna: cuticola, strato di Huxley, strato di Henle.

La cuticola del pelo e quella della guaina epiteliale interna sono formate da cellule appiattite e sovrapposte come tegole e si incastrano fra loro fissando saldamente la radice del pelo nel follicolo.

La pigmentazione del pelo è fornita da melanociti presenti nella matrice subito al di sopra della papilla del pelo. Le strutture prodotte dalla matrice del pelo sono avvolte da altre due guaine: una epiteliale, una connettivale.

La guaina epiteliale esterna ha l'aspetto di un dito di guanto rovesciato che dall'epidermide si estende fino al bulbo riducendosi progressivamente di spessore fino ad uno strato unico. La guaina connettivale è formata da più strati di collagene con fibre disposte longitudinalmente e circolarmente ed è separata dalla componente epiteliale da una membrana basale. La scomparsa della guaina epiteliale interna a livello dell'infundibolo lascia uno spazio circolare vuoto fra la radice del pelo e la guaina epiteliale esterna detto canale pilo-sebaceo.

Attraverso il canale pilo-sebaceo fluisce il sebo e si eliminano le cellule di desquamazione della guaina epiteliale interna e della fascia intraluminale della porzione infundibolare della guaina epiteliale esterna.

Il follicolo pilifero è una struttura ad attività ciclica con una lunga fase di crescita detta anagen, una fase di involuzione detta catagen ed una fase di riposo detta telogen. Nel catagen l'attività mitotica e la produzione di melanina cessano bruscamente, il bulbo si cheratinizza e assume una forma a clava con bordi sfrangiati e appare circondato da un sottile sacchetto pieghettato residuo della guaina epiteliale esterna. A mano a mano che la porzione profonda del follicolo degenera e si sposta verso l'alto si rende evidente un cordone

di cellule germinative detto germe epiteliale secondario che collega questa struttura con i residui della papilla dermica.

Quando il bulbo raggiunge l'attacco del muscolo erettore del pelo il catagen cessa ed inizia il telogen che è caratterizzato da un vecchio pelo mentre si va formando dal germe epiteliale secondario un nuovo pelo. Il vecchio pelo cade solo quando il nuovo ha raggiunto la superficie epidermica.

Il pelo

Nel pelo si distinguono una porzione libera, esterna denominata fusto e una porzione inclusa nel follicolo pilifero chiamata radice: nella sua estremità inferiore si ingrossa e forma il bulbo.

Il bulbo è la zona più importante del pelo per due ragioni:

- * perché contiene la matrice: la zona in cui si originano le cellule che formano il pelo e le sue guaine;

- * perché è in contatto con la papilla: il bulbo e la papilla sono modellati l'uno per l'altra.

Il bulbo è concavo ed accoglie la papilla convessa: questo contatto anatomico intimo bulbo-papilla ha uno scopo funzionale essenziale considerando che la papilla riccamente innervata e vascolarizzata soddisfa le esigenze metaboliche delle cellule della matrice.

La matrice ha un alto indice mitotico. Ogni follicolo pilifero presenta un proprio ciclo di attività indipendente e variabile nelle diverse regioni corporee. Ciglia, sopracciglia e peli del tronco hanno cicli di durata non superiore a 6 mesi, i capelli hanno cicli di 2-7 anni. Nell'uomo l'85% dei peli si trova in fase di crescita (anagen della durata di 3-9 anni), l'1-2% nella fase di involuzione temporanea (catagen della durata di 1-3 settimane), il 13-14% nella fase di riposo (telogen della durata di 3-6 mesi). Il ciclo del pelo è influenzato dall'età del soggetto, dai periodi stagionali, dall'assunzione di aminoacidi solforati, carboidrati, vitamine, rame, ormoni (androgeni, testosterone, androstenedione, epiandrosterone). Gli ormoni androgeni per azione di una 5-alfa-reduttasi sono trasformati nel bulbo in deidroepiandrosterone capace di interferire sulla sintesi proteica delle cellule della matrice.

Sulla base della risposta agli androgeni si distinguono:

- * peli androgeno-dipendenti come ciglia, sopracciglia, peli del vellus;
- * peli ambosessuali androgeno-dipendenti quali quelli del pube e delle ascelle;
- * peli androgeno-stimolati quali quelli del torace, dell'addome, delle spalle, dei condotti auricolari esterni e del vestibolo nasale;
- * peli androgeno-inibiti quali i capelli delle regione frontali e del vertice.

Nell'uomo esistono tre tipi di peli:

- * il pelo primario o lanugo presente solo nella vita intrauterina;
- * il pelo del vellus o folletto presente nella vita extrauterina su tutto il corpo salvo nelle regioni palmo-plantari;
- * il pelo terminale: i capelli, le sopracciglia, le ciglia, le vibrisse, i peli delle ascelle, dei genitali, del pube e nel maschio i peli della barba e di altre regioni corporee.

Le ghiandole sebacee

Le ghiandole sebacee (riccamente vascolarizzate), funzionanti e voluminose alla nascita, divengono inattive nei giorni successivi. La loro funzione riprende alla pubertà sotto lo stimolo degli ormoni androgeni (testosterone, deidroepiandrosterone, androstenedione). Gli estrogeni inibiscono la loro funzione, la dieta e stimoli neurovegetativi la influenzano in modo variabile. La senescenza riduce la secrezione di sebo.

La ghiandola sebacea è formata da cellule che si trasformano in sebo: una miscela lipidica con pH 3-4 .

Il flusso sebaceo è regolato da impulsi motori che si creano quando il film lipidico steso sulla superficie epidermica si attenua o viene eliminato dal lavaggio. In una pelle normale lavata e sgrassata la ricostituzione del film idro-lipidico si completa in 2-3 ore.

Le ghiandole sebacee presenti su tutta la pelle (tranne palme delle mani e piante dei piedi) si concentrano sul cuoio capelluto, la fronte, il naso, il mento. In alcune sedi quali le labbra, l'ano, l'areola mammaria si possono osservare ghiandole sebacee indipendenti dall'annesso pilifero che si aprono direttamente in superficie. Quelle localizzate in sede

genitale vengono dette ghiandole del Tisone, quelle localizzate alle labbra e alla mucosa orale grani di Fordyce. Ghiandole sebacee modificate sono quelle palpebrali di Meibomio.

Le ghiandole sebacee sono acinose ramificate a secrezione olocrina (trasformazione del citoplasma delle cellule ghiandolari in sebo) e sono costituite da una porzione acinosa secernente situata nel derma, da un dotto escretore rivestito da un epitelio stratificato che sbocca nell'infundibolo del follicolo pilifero.

Quelle indipendenti dall'annesso pilifero sono acinose semplici.

Il sebo ha funzione emolliente, lubrificante, antisettica, antimicrobica. La secrezione sudorale regola la temperatura corporea: sull'epidermide sboccano circa due milioni di ghiandole sudoripare che intervengono nella termoregolazione e nel mantenimento dell'equilibrio acqua/sali.

Le secrezioni sebacee e sudorali contengono acidi grassi a catena corta (lattico, propionico, capronico) e acidi grassi insaturi a catena lunga (undecilenico). La penetrazione di microrganismi è ostacolata se l'epidermide è integra strutturalmente e funzionalmente. I follicoli piliferi, per il loro contenuto in acidi grassi insaturi, non sono adatti alla colonizzazione da parte di germi patogeni.

Le ghiandole sudoripare

Le ghiandole sudoripare sono tubulari semplici, a secrezione merocrina, in cui la produzione del secreto non comporta la distruzione dell'elemento cellulare. Si distinguono ghiandole sudoripare apocrine e ghiandole sudoripare eccrine.

Le ghiandole sudoripare apocrine

Le ghiandole sudoripare apocrine fanno parte dell'annesso pilifero. Si rinvencono solo alle ascelle, alle areole mammarie, alle pieghe inguinali, al monte di Venere, alle grandi labbra, allo scroto, al perineo: sono più numerose nella donna e nei soggetti di razza negra.

Presenti alla nascita regrediscono nel neonato per l'assenza di stimolazioni gonadiche e tornano funzionanti alla pubertà.

La loro attività si riduce fino a scomparire una volta cessata l'attività gonadica.

Si tratta di ghiandole con una porzione profonda avvolta a gomito denominata glomerulo sudoriparo apocrino (è costituito da un epitelio monostratificato secernente) e da un dotto escretore (è costituito da un doppio strato di cellule e non presenta elementi mioepiteliali in periferia) che si apre nella porzione infundibolare del follicolo pilifero.

Alla periferia del tubulo secernente sono collocate le cellule mioepiteliali con proprietà contrattili. Il secreto è costituito da materiale fluido e frammenti cellulari che si distaccano per stimolazione adrenergica e contrazione delle cellule mioepiteliali. Insomma si verifica una decapitazione della porzione apicale della cellula rivolta verso il lume.

Il sudore apocrino è un fluido lattescente, con pH 5-6, colorito bianco-giallastro, odore caratteristico (per la presenza di acidi grassi volatili, proteine, ammoniaca, enzimi, ferro). Le ghiandole di Moll (margini palpebrali), le ghiandole ceruminose (condotto uditivo), le ghiandole mammarie sono ghiandole apocrine modificate.

Le ghiandole sudoripare eccrine

Le ghiandole sudoripare eccrine sono distribuite su tutta la cute e sono assenti nelle aree di transizione, nel letto ungueale, nella faccia interna del padiglione auricolare. Sono particolarmente numerose al cuoio capelluto, alla fronte, alle guance, alle regioni palmo-plantari, alle superfici mediali e dorsali degli arti e del tronco. Sono indipendenti dall'annessi pilo-sebaceo.

Il glomerulo secretorio è costituito da una membrana basale, da uno strato di cellule mioepiteliali a cesto, da uno strato di cellule secretrici.

Il dotto escretore presenta una porzione intradermica (a doppio strato cellulare) e una porzione intraepidermica (cheratinizzata verso il lume). Le ghiandole funzionano sin dalla nascita e la secrezione è modulata dallo stimolo acetilcolinico delle fibre simpatiche mentre la fuoriuscita del sebo è facilitata dalla contrazione delle cellule mioepiteliali attivate da stimoli adrenergici. Stimoli emozionali possono attivare la sudorazione eccrina che sarà più profusa alle

palme delle mani, alle piante dei piedi, alle ascelle, alla fronte. Il secreto sudorale eccrino è un ultrafiltrato con contenuto elettrolitico e viene prodotto a livello glomerulare.

La porzione intraepidermica del dotto riassorbe attivamente il sodio (pompa del sodio) perciò il sudore emesso è ipotonico.

Il secreto sudorale eccrino è un liquido incolore di densità 1002-1006 e pH 5-7,5: è costituito da acqua, sodio, magnesio, potassio, calcio, cloruri, ammoniaca, acido lattico, acido piruvico, acido citrico, acido urico, urea, aminoacidi, acidi grassi volatili, acido urocanico, vitamine idrosolubili.

FISIOLOGIA E BIOCHIMICA DELLA CUTE

La funzione sensoriale

È un vero e proprio organo di senso che riceve stimoli tattili, termici, dolorifici e consente la trasmissione di impulsi sensoriali.

La cute come organo di senso è dotata di un mosaico di punti sensibili la cui funzione sensoriale stimolata dall'ambiente esterno è elaborata a livello subcorticale. Nel derma papillare e intorno ai follicoli piliferi esiste una fittissima rete nervosa, completata da corpuscoli che recepiscono le informazioni sensoriali dell'ambiente esterno (sensibilità tattile, pressoria, termica, dolorifica). Le terminazioni nervose e i corpuscoli della sensibilità sono specializzati (recettori del caldo, del freddo, del dolore, del prurito). Le percezioni tattili si concentrano nei corpuscoli di Meissner e Pacini. Anche il pelo è riccamente innervato (recettore periferico).

La funzione di barriera

La cute agisce come una barriera a doppio senso: da un lato impedisce la perdita di fluidi corporei essenziali e di proteine, dall'altro contrasta la penetrazione di sostanze chimiche, microrganismi, radiazioni solari. La perdita di acqua per via cutanea (perspiratio insensibilis) è di circa 250-500 ml il giorno.

La penetrazione di sostanze chimiche si verifica principalmente per diffusione passiva attraverso lo strato corneo e solo in piccola parte per via transfollicolare.

La cheratina dello strato corneo superficiale resiste, entro certi limiti, a sostanze caustiche o erosive. L'effetto barriera

operato dalla cute integra come difesa dalle aggressioni esterne presenta anche una funzione di selezione nei confronti di sostanze che cercano di penetrare attraverso l'epidermide per essere assorbite. La pelle difende dagli insulti meccanici grazie alla sua elasticità, resistenza e coesione degli elementi strutturali.

E' deformabile (con successivo ripristino della normale morfologia) grazie alla peculiare organizzazione della struttura fibrosa e per il contenuto in fibre elastiche.

La pelle protegge dagli agenti fisici esterni (raggi ultravioletti, infrarossi, freddo, calore), dagli agenti chimici, batterici, fungini e difende dalle radiazioni solari grazie al processo di melanogenesi.

I raggi ultravioletti (UV) stimolano la melanogenesi: aumenta il numero dei melanociti funzionali, i melanosomi si ipertrofizzano, aumentano l'attività tirosinasi e la velocità di trasferimento della melanina nei cheratinociti. Le radiazioni solari inoltre inducono ipercheratosi che contribuisce a stabilizzare le difese naturali. La produzione di acido urocanico (veicolato dal sudore e distribuito sulla superficie cutanea) protegge dai raggi ultravioletti UVB eritematogeni (lunghezza d'onda 290-320 nm).

La melanina si comporta come un filtro grigio in grado di assorbire tutte le lunghezze d'onda e può disperdere l'energia radiante sotto forma di calore o utilizzandola in processi ossidativi.

La difesa da prodotti chimici, batteri, miceti è legata al film idrolipidico, al pH cutaneo, alla microflora cutanea.

La superficie cutanea è ricoperta da un film idrolipidico che è una emulsione acqua in olio (A/O). La stabilità di tale emulsione è mantenuta dalla presenza di agenti emulsionanti quali il colesterolo e gli acidi grassi liberi. La fase lipidica deriva dal sebo prodotto dalle ghiandole sebacee miscelato a lipidi provenienti dall'epidermide e dal sudore apocrino mentre la fase acquosa con il suo contenuto in sali proviene dal sudore eccrino e dall'acqua transcutanea della perspiratio insensibilis.

Il pH dell'emulsione è acido (4,2-5,6): l'acidità difende dalle aggressioni batteriche e fungine. Nelle zone in cui

predominano le ghiandole apocrine (ascelle, genitali), dove la sudorazione è profusa (torace) e l'evaporazione è ostacolata (spazi interdigitali, pieghe) il pH aumenta (alcalinità) favorendo l'innesto di miceti.

Il film idrolipidico tende a mantenere costante lo stato di idratazione del corneo. La fase lipidica sembra esplicare un'attività antimicrobica e antimicotica (acido oleico, acidi grassi saturi) e che regoli l'assorbimento cutaneo.

La funzione termoregolatrice

La pelle esplica le sue funzioni di protezione dal freddo e dal caldo grazie all'ipoderma (coibente termico poco permeabile al calore) e a meccanismi attivi di termoregolazione assicurati da terminazioni nervose specializzate (termorecettori) collegate all'ipotalamo (funziona da termostato).

La funzione emuntoria

L'epidermide ha un'attività metabolica molto intensa al fine di rigenerare continuamente gli elementi cellulari che la costituiscono. Ne consegue la necessità di eliminare continuamente cataboliti: acido urico, urea, acido lattico, creatinina, derivati fenolici. Attraverso i follicoli pilosebacei possono essere eliminati alogeni (cloro, bromo, iodio) introdotti per via orale o parenterale.

La funzione immunitaria

La cute deve essere considerata come un organo linfoide periferico possedendo specifiche funzioni immunocompetenti che possono essere di tipo stimolatorio (cellule di Langerhans,...) oppure di tipo modulatorio (cellule dendritiche,...).

La cellula di Langerhans è un elemento del sistema monocitario-macrofagico per questo è fornita di recettori per il frammento Fc delle Ig, di recettore per il frammento C3b del complemento ed è in grado di esprimere sulla sua superficie molecole di 2a classe del complesso maggiore di istocompatibilità. Dopo una esposizione ad antigeni le cellule di Langerhans provocano una proliferazione antigene-specifica di cellule T e promuovono la maturazione delle cellule T in linfociti T citotossici reattivi contro cellule epidermiche singeniche modificate dall'antigene.

Le risposte cutanee modulatrici sono responsabili delle reazioni di ipersensibilità ritardata e da contatto, della tolleranza immunitaria cutanea per quanto riguarda lo sviluppo di processi infettivi, neoplastici e dell'attecchimento di allotrapianti.

In pratica si può identificare il sistema immunitario cutaneo come un sistema integrato di cellule immunocompetenti destinato alla sorveglianza immunologica della cute: il sistema denominato Skin-Associated Lymphoid Tissues (SALT) da Streilein nel 1978 e che recentemente è stato battezzato Skin Immune System (SIS) da Bos e Kapsemberg. Il sistema SIS o SALT comprende:

- * un tipo specializzato di cellule a localizzazione epidermica soprabasale e dermica, le cellule di Langerhans, in grado di presentare l'antigene: Antigen-Presenting-Cells (APC) nell'ambito della cooperazione con i linfociti in tutte le reazioni cellulo-mediate;

- * una specifica popolazione di linfociti T in ricircolazione continua nell'organismo con un tropismo elettivo per la cute e più precisamente per l'epidermide; hanno una localizzazione perivascolare dermica: si tratta di fenotipi CD4 (helper: TH1 e TH2) e CD 8 (suppressor); uno switch verso il fenotipo CD4 si ha in molte condizioni patologiche (psoriasi, pitiriasi,...);

- * i cheratinociti: possono modulare la risposta infiammatoria e la risposta immune agendo fra trasduttori di segnali ambientali trasformando stimoli esogeni nella produzione di citochine proinfiammatorie, molecole di adesione cellulare, fattori chemiotattici. Si è potuto osservare che in molte malattie infiammatorie della cute i cheratinociti esprimono in maniera aberrante antigeni MHC di 2a classe, molecole di adesione cellulare quale l'Intracellular adhesion molecule-1 (Icam-1) e l'antigene C36. L'Icam-1 promuove sulle cellule endoteliali l'adesione di cellule di origine linfoide e mieloide. Il recettore per questa proteina è stato caratterizzato come Lymphocyte Function-Associated Antigen-1 (LFA).

L'Icam-1 può essere espresso non solo dai cheratinociti ma anche dalle cellule di Langerhans, dai melanociti, dai fibroblasti, dagli endotelociti dietro stimolo di citochine ed ha ruoli importanti nella regolazione della risposta immune.

Nella psoriasi i cheratinociti possono produrre interleuchina 6 e interleuchina 8. I cheratinociti non solo adeguano l'ambiente alle cellule di Langerhans e ai linfociti T in arrivo ma sono anche in grado di sintetizzare e rilasciare molecole (interleuchina 1,...) capaci di influenzare la differenziazione e l'immunoriconoscimento dei linfociti stessi.

I cheratinociti producono vari tipi di citochine: IL-1, IL-6, TNF, Colony Stimulating Factor (CSF), TGF-alfa; danno anche luogo a fattori attivanti i neutrofili. Le citochine liberate dalle cellule epidermiche possono influenzare le funzioni T cellulari sia direttamente o modulando le funzioni delle cellule di Langerhans. I cheratinociti epidermici e le cellule di Langerhans sono capaci di produrre l'Epidermal Cell Thymocyte Activating Factor (ETAf) con caratteristiche funzionali e biochimiche analoghe alla interleuchina 1 ;

- * le cellule dendritiche cutanee: possiedono il recettore T cell receptor gamma-delta (TCRg-d), non esprimono molecole CD4, molecole CD8 e presentano attività citotossica;

- * l'insieme di linfonodi drenanti periferici delle stazioni sottocutanee che con i linfatici afferenti ed efferenti e gli endoteli vasali sono in grado di catturare e ridistribuire i linfociti in transito.

La funzione di regolazione della omeostasi pressoria

L'ampio letto vascolare della cute agisce per il mantenimento dell'omeostasi pressoria come un serbatoio che si riempie e si svuota mantenendo una pressione arteriosa sufficiente per le esigenze metaboliche dei parenchimi nobili (la regolazione, sotto il controllo del sistema nervoso centrale, avviene con la modulazione del tono arteriolare tramite sostanze adrenergiche prodotte dal surrene o liberate da fibre nervose simpatiche).

La funzione di produzione di vitamina D3

La pelle è capace di sintetizzare alcune vitamine: nell'epidermide il 7-deidrocolesterolo fotoattivato dai raggi UV viene dapprima trasformato in provitamina D3 e successivamente in vitamina D3, veicolata nel sangue da una specifica proteina vettrice.

I fattori di crescita cutanei

Si tratta di fattori solubili coinvolti nella crescita e differenziazione cellulare. Svolgono la loro azione grazie alla presenza di recettori specifici. Il Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta) e l'Epidermal Growth Factor (EGF) sono i fattori di crescita cutanei più noti.

Il TGF-beta è un peptide formato da due catene identiche di 112 aminoacidi: è uno dei fattori peptidici che agisce sui condrociti e sugli osteociti ed è coinvolto nella produzione embrionaria di cartilagine e di osso nelle zone di accrescimento delle ossa lunghe. Svolge importanti funzioni sul metabolismo osseo esplicando un'azione riparativa tissutale con effetti chemiotattici e anabolici sui fibroblasti coinvolti nei processi di riparazione tissutale (stimola in tali cellule la produzione dei componenti essenziali della matrice extracellulare come collagene, fibronectina, proteoglicani).

L'EGF è un polipeptide estremamente piccolo costituito da 53 aminoacidi in grado di stimolare la crescita epidermica. Può svolgere la sua azione specifica grazie a recettori cellulari di membrana. Gli effetti più noti sono l'induzione della proliferazione del tessuto epiteliale e/o l'accelerazione della fase riparativa. Nella cute normale i recettori per l'EGF sono presenti nelle cellule basali dell'epidermide e a livello dermico: si tratta di recettori ubiquitari sia sui sebociti delle cellule mucoepiteliali che sui fibroblasti.

La biosintesi della melanina

I melanociti dopo la nascita possono essere presenti in 3 sedi diverse della cute: la giunzione dermo-epidermica, la zona media del derma, il bulbo del pelo. Sono le uniche cellule dotate di tirosinasi e capaci quindi di trasformare la DOPA in melanina.

Il melanoforo non è altro che un istiocita che ha fagocitato la melanina quindi non ha niente a che vedere con il melanocita. Le melanine elaborate dai melanociti dei mammiferi possono essere classificate in tre gruppi: eumelanine, feomelanine e tricocromi.

Le eumelanine sono miscele di macromolecole costituite prevalentemente da unità 5,6-diossindoliche che si originano dalla ciclizzazione ossidativa della tirosina. Queste unità si

uniscono a formare un polimero reticolare a struttura irregolare nel quale sono presenti anche altri costituenti elementari: DOPA, DOPA-cromi e pirrol-carbossili.

Le feomelanine sono strutturalmente diverse dalle eumelanine in quanto formate da unità benzotiaziniche e benzotiazoliche legate insieme a formare un polimero complesso e irregolare.

I tricocromi sono una varietà di pigmenti feomelaninici a basso P.M. che contengono un cromoforo a struttura 1,4-benzotiazinica.

Questi tre differenti tipi di pigmento derivano da un precursore comune: la tirosina.

La tirosinasi (un enzima contenente rame) catalizza le tappe iniziali di tale biosintesi e più precisamente l'idrossilazione della tirosina a diidrossifenilalanina o DOPA e l'ulteriore ossidazione di quest'ultimo substrato in DOPA-chinone.

Le tappe successive che conducono alla sintesi dei vari tipi di melanina avvengono spontaneamente senza bisogno di una catalisi enzimatica. Il destino del DOPA-chinone dipende essenzialmente dalla sua reattività chimica nell'ambiente biologico del melanosoma: organulo sferico o ellittico delimitato da una membrana che presenta una struttura interna ben organizzata. Attraverso una complessa serie di reazioni dal dopachinone si formano in successione il leucodopacromo, il dopacromo (rosso), il 5,6-idrossiindolo, l'indolo-5,6-chinone (giallo), la tirosin-melanina, la melanoproteina (per interazione dei gruppi chinonici con quelli tiolici la melanina si lega ad una proteina).

Per la sintesi di feomelanina è necessaria la presenza all'interno del melanosoma di residui di cistina che si combinano col DOPA-chinone a costituire vari isomeri di cisteinil-DOPA. Tra questi il prodotto più abbondante (74%) della combinazione cisteina DOPA-chinone è il 5-S-cisteinil-DOPA. Reazioni successive di ciclizzazione e condensazione danno luogo a due derivati 1,2-benzotiazinici che per ulteriore ossidazione danno luogo ai pigmenti feomelaninici.

Nel processo di formazione delle eumelanine e delle feomelanine esiste un tratto iniziale metabolico comune rappresentato dalla conversione enzimatica della tirosina in

DOPA-chinone. A questo punto a seconda l'ambiente biochimico all'interno del melanocita il DOPA-chinone può prendere due strade. Nei melanociti di tipo eumelaninico il DOPA-chinone dà luogo a intermedi indolici che daranno luogo ad un etero-polimero di colore bruno o nero. Nei melanociti di tipo feomelaninico il DOPA-chinone reagisce con la cisteina, forma la cisteinil-DOPA che per successiva ossidazione si converte in intermedi a struttura 1,4-benzotiazidica che daranno luogo a pigmenti di colore variabile dal giallo al rosso.

Un ruolo essenziale è rivestito dalla tirosinasi che viene sintetizzata nei ribosomi citoplasmatici e che attraverso il reticolo endoplasmico rugoso viene trasferita all'apparato del Golgi. Qui avviene l'assemblaggio della tirosinasi con altri costituenti subcellulari a formare un organulo particolare: il melanosoma.

Esistono due tipi di melanosomi con caratteristiche morfologiche differenziate secondo il tipo di melanina prodotta. Tuttavia possono osservarsi melanosomi con caratteristiche intermedie a causa del mescolamento tra le vie metaboliche che portano alla formazione dei 2 tipi di pigmento. Il melanosoma man mano che si forma melanina al suo interno si trasforma da organulo enzimaticamente attivo in un granulo inerte costituito da melanina (melanizzazione del melanosoma).

In una fase successiva i melanosomi passano dai melanociti ai cheratinociti circostanti con cui costituiscono una unità biologico-funzionale (unità melanica epidermica). A questo proposito sono stati ipotizzati tre possibili meccanismi di trasferimento (dai melanosomi ai cheratinociti) che non si escludono a vicenda: la citofagocitosi, l'immissione diretta (iniezione), la liberazione del melanosoma nello spazio extracellulare seguita dalla incorporazione dell'organulo da parte dei cheratinociti.

Nel contesto del cheratinocita i melanosomi (o granuli di melanina) si possono trovare sia in forma isolata (soggetti di razza negra), sia in forme aggregate in una vescicola delimitata da una membrana (soggetti di razza bianca). Nel

cheratinocita avviene la degradazione del melanosoma ad opera di enzimi lisosomiali.

La melanina ha la funzione di proteggere la pelle dalle radiazioni UV. La sintesi di questa proteina è controllata da fattori genetici, ambientali, ormonali. Il più semplice esempio di controllo genetico è fornito dalle differenze di colore in individui di razza diversa non dipendenti dal numero dei melanociti ma dalla loro maggiore o minore attività funzionale. Esempio di influenza ambientale è l'aumentata pigmentazione dopo esposizione ai raggi del sole e la diminuita pigmentazione conseguente all'uso di certe sostanze chimiche quali l'idrochinone o l'acido cogico.

Sull'entità della biosintesi della melanina incide non soltanto l'attività della tirosinasi ma anche la biodisponibilità della tirosina. La tirosinasi è un enzima che contiene rame per questo può verificarsi o una inibizione della sua attività quando gruppi SH di cisteina si legano a questo metallo o una attivazione quando alcune sostanze (oro, arsenico,...) bloccano questi gruppi lasciando libero il metallo per l'attività dell'enzima.

Il tessuto connettivo

Il tessuto connettivo possiede una componente cellulare modesta immersa in una matrice extracellulare 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 e dai condrociti.

Il collagene

Il collagene costituisce circa 1/3 della massa proteica totale dei vertebrati. E' la proteina del corpo più abbondante. Svolge, negli organi, la funzione di sostegno. E' responsabile della tenuta tensile della pelle.

Il collagene resiste a pH neutro a tutti gli enzimi proteolitici. Si tratta di una proteina molto stabile: resiste pure alla putrefazione cadaverica.

I fibroblasti secernono il procollagene: propeptide che viene poi ridimensionato all'esterno della cellula da proteasi specifiche chiamate procollagene peptidasi.

Insomma le catene che costituiscono il tropocollagene vengono sintetizzate in forma di precursori più grandi. Il precursore della catena $\alpha 1(I)$, chiamato pro- $\alpha 1(I)$ ha una massa di 140 kd mentre la catena $\alpha 1(I)$ ha una massa di 95 kd. I peptidi addizionali, chiamati propeptidi, sono localizzati ad entrambe le estremità amino e carbossiterminale della molecola di pro- $\alpha 1(I)$.

Anche la catena $\alpha 2(I)$ viene sintetizzata sotto forma di un precursore con una massa di 140 kd chiamato pro- $\alpha 2(I)$. I propeptidi sono ricchi in glicina, idrossiprolina, prolina e quelli presenti nella regione aminoterminale di entrambe le catene contengono anche ponti disolfuro intracatena. I propeptidi localizzati nella regione carbossiterminale sono legati tra loro da ponti disolfuro intercatena assenti nel collagene.

La formazione della fibra di collagene ha luogo nel fluido extracellulare, vicino la superficie della cellula invece che all'interno del fibroblasto in quanto le procollagene peptidasi sono all'esterno della cellula. I propeptidi prevengono la prematura formazione delle fibre e facilitano l'allineamento delle tre catene e la formazione della tripla elica.

I ponti disolfuro intercatena possono avere importanti funzioni a questo riguardo. Una rimozione difettosa dei propeptidi (es. deficit di procollagene peptidasi con elevata presenza nel connettivo di procollagene...) determina disordini generalizzati del tessuto connettivo.

Il collagene è formato da fibre costituite da fibrille che hanno un aspetto a striature trasversali. Queste fibrille sono organizzate in modo diverso a seconda la funzione biologica del tessuto connettivo. Nei tendini le fibrille di collagene sono disposte in fasci paralleli legati trasversalmente fra di loro, nella pelle bovina formano un reticolo irregolare, intrecciato e molto resistente. La cornea dell'occhio ha fibrille di collagene disposte in lamine poste in una struttura intrecciata. Nei collagene comuni le striature trasversali si ripetono ogni 64 nm.

Il collagene contiene proporzioni insolitamente alte di glicina (circa il 35%) e di alanina (circa 11 %). Ancora più caratteristico è l'alto contenuto di prolina e 4-idrossiprolina

un aminoacido che ad eccezione del collagene e dell'elastina raramente si trova nelle proteine. La prolina e la 4-idrossiprolina costituiscono insieme circa il 21% degli aminoacidi presenti nei collagene. Il collagene ha una composizione insolita essendo ricco di questi 4 aminoacidi ma povero di tutti gli altri. La prolina e la 4-idrossiprolina causano delle piegature nelle catene polipeptidiche per questo non sono compatibili con la struttura ad α -elica.

La sequenza aminoacidica del collagene è molto regolare: un residuo ogni tre è glicina. La sequenza glicina-prolina-idrossiprolina è ripetuta frequentemente. Le proteine globulari raramente presentano sequenze regolari di questo tipo. Altre due proteine con sequenze aminoacidiche ripetitive sono la fibroina della seta e l'elastina.

Le fibrille del collagene sono costituite da subunità polipeptidiche chiamate tropocollagene e disposte testa contro coda in fasci paralleli.

Tra una molecola di tropocollagene e l'altra vi è uno spazio di 40 nm: un intervallo importante per permettere al collagene di formare legami crociati dopo la formazione della fibra. Sembra inoltre che tali spazi possano rappresentare siti di nucleazione per la deposizione del calcio. L'osso è costituito da una fase organica (collagene) e da una fase inorganica (fosfato di calcio). Il collagene è fondamentale durante la formazione dell'osso per la deposizione dei cristalli di fosfato di calcio. Il collagene viene stabilizzato dalla formazione di legami trasversali covalenti chiamati anche legami crociati.

I legami all'interno di una molecola o tra molecole diverse sono formati dalla lisina e dalla idrossilisina. L'enzima che partecipa a questo processo è la lisil-ossidasi che utilizza come gruppo prostetico il piridossal fosfato in una complessa reazione ossidativa che consuma O_2 . L'idrossilazione avviene inoltre in presenza di acido ascorbico, Fe^{2+} , acido α -chetoglutarico.

Le molecole di tropocollagene così formate si associano con disposizione sfalsata generando le fibre di collagene. Infine queste fibre vengono rinforzate dai legami crociati formati dai derivati aldeidici di residui di lisina e idrossilisina.

Le teste delle molecole di tropocollagene sono sfalsate lungo la lunghezza delle fibre e sono responsabili della caratteristica spaziatura di 64 nm delle striature trasversali della maggior parte dei collagene. Dall'analisi ai raggi X si è dedotto che una molecola di tropocollagene è costituita da tre catene polipeptidiche (catene-alfa) saldamente attorcigliate in una fune a tre filamenti.

Il tropocollagene è una molecola a forma di bastoncino lunga circa 300 nm e spessa 1,5 nm: ha un P.M. di circa 300000. I 3 polipeptidi intrecciati elicoidalmente sono di eguale lunghezza ed hanno ciascuno 1000 residui aminoacidici. In alcuni tipi di collagene come il tipo II tutte e 3 le catene polipeptidiche che costituiscono il tropocollagene sono identiche nella sequenza aminoacidica mentre in altri tipi 2 catene polipeptidiche sono uguali e la terza è diversa come nel caso del collagene tipo I che ha molecole di tropocollagene costituite da 2 catene polipeptidiche di un tipo chiamate a1 e da un altro tipo chiamata a2.

Esistono vari tipi di collagene che si differenziano per la natura delle catene polipeptidiche. Si ha il ripetersi ordinato di triplette specifiche di aminoacidi (Gli-X-Y).

La prima posizione è sempre occupata dalla glicina mentre le posizioni X e Y prevalentemente dalla prolina e dalla idrossiprolina.

I tre polipeptidi intrecciati sono tenuti insieme da legami idrogeno e da un legame covalente caratteristico che si trova solo nel collagene e che si è stabilito tra i residui di lisina delle due catene.

Le triple eliche adiacenti del tropocollagene sono anche intrecciate tra loro. Con l'invecchiamento aumentano i legami covalenti all'interno e tra le unità del tropocollagene rendendo le fibrille di collagene dei tessuti connettivi più rigide e fragili.

Il collagene forma fibre insolubili che hanno una elevata resistenza alla tensione ed è la proteina più rappresentata nei mammiferi.

L'acido ascorbico svolge una importante azione antiossidante (si ossida ad acido deidroascorbico e favorisce la riduzione della vitamina E, un antiossidante lipofilo presente nelle

membrane cellulari e nelle lipoproteine plasmatiche). È un cofattore essenziale per la biosintesi del collagene. In particolare l'acido ascorbico è determinante nella ossidrilazione della prolina e della lisina a 4-idrossiprolina e 5-idrossilisina. Quindi nel corso della biosintesi del collagene si forma dapprima una proteina esente da 4-idrossiprolina e 5-idrossilisina denominata protocollagene. Successivamente i radicali prolinici e lisinici del protocollagene vengono idrossilati dall'enzima prolil-idrossilasi che appartiene al gruppo delle diossigenasi e che richiede come cofattori l'ossigeno, il ferro bivalente, l'acido alfa-chetoglutarico e soprattutto l'ascorbato.

Nell'adulto le carenze in acido ascorbico infatti si esprimono appunto con alterazioni del collagene e quindi con emorragie. Nel 1536 Jacques Cartier descrisse lo scorbuto che afflisse i suoi uomini durante l'esplorazione del fiume San Lorenzo : " Alcuni persero le forze e non potevano stare in piedi...Altri avevano la pelle cosparsa di macchie di sangue...".

Nel 1753 il medico scozzese James Lind suggerì di includere nella dieta dei marinai il succo di limone e questo perché lo scorbuto è causato da deficit di acido ascorbico che non è soltanto un efficace agente riducente ma mantiene la prolil-idrossilasi nella sua forma attiva probabilmente conservando il suo atomo di ferro nello stato di ossidazione +2.

Il collagene in assenza di acido ascorbico non è adeguatamente idrossilato per questo non ha sufficienti legami trasversali, quindi, la sua struttura non è stabilizzata. Nel collagene sono anche presenti residui di idrossilisina e alcuni di questi costituiscono il punto di attacco per unità monosaccaridiche di galattosio o per unità disaccaridiche di galattosio e glucosio.

Il collagene pertanto è una glicoproteina e il suo contenuto in glucidi varia con il grado di maturazione.

Oggi sono noti più di 10 tipi di collagene. Vengono distinti in classi .

Classe I	Collageni strutturali
Classe II	Collageni delle membrane basali

Classe III Collageni minori
 Classe IV Collageni con tripla elica discontinua

La classe I è la più importante e comprende i collageni tipo I, II, III caratterizzati da una tripla elica stabile e continua lunga circa 300 nm

I collageni strutturali.

Tipo	Catene	e forma molecolare	Tessuti
I	[a1- (I)]2 , a2 (I)		Pelle, osso, tendine, cornea, legamenti, arterie, utero, valvole cardiache.
I "trimero"	[a1 (I)]3		Collagene prevalente nei vertebrati maturi.
II	[a1 (II)]3		Cartilagine ialina, nucleo polposi,...
III	[a1 (III)]3		Pelle, utero, polmone, sistema cardiovascolare

Nella pelle fetale il rapporto collagene tipo III/tipo I è molto più elevato che nei soggetti giovani e questo rapporto tende a ridursi con l'età.

In molti connettivi con l'invecchiamento si verifica un aumento della rigidità della molecola per le variazioni delle interazioni e dei legami che si instaurano fra le subunità che ne costituiscono le fibre e fra le fibre stesse. Compagnano legami che legano sempre più saldamente le catene fra loro. All'inizio della fibrillogenosi l'associazione longitudinale e laterale delle molecole a tripla elica è permessa da legami

non covalenti (idrogeno, salini, interazioni idrofobiche). In seguito le interazioni vengono rese più salde dalla formazione di cross-links covalenti che legano fra loro le catene a di ogni subunità e le subunità fra loro rendendo la fibra collagene sempre più resistente alle forze tensive. I cross-links che si formano possono anche essere notevolmente complessi e legare anche 3-4 catene polipeptidiche fra loro. I cross-links possono essere distinti in riducibili e non riducibili. Sembra che nella pelle con l'età diminuiscono i cross-links riducibili ed aumentino i cross-links non riducibili. Nella pelle umana il massimo dei cross-links riducibili è dimostrabile fra i 17 e i 20 anni. Il calo dei cross-links riducibili sarebbe espressione di una loro trasformazione in forme non riducibili.

Gli estrogeni sembra possano attivare la lisil-ossidasi rendendo il collagene meno solubile e più resistente. Con l'invecchiamento dell'organismo anche la velocità del catabolismo del collagene diminuisce progressivamente riducendo così la velocità di turnover della molecola. Il turnover del collagene si aggira intorno al 50% ogni 3 anni. Le variazioni della velocità di turnover del collagene possono essere seguite determinando nelle urine alcuni prodotti del suo catabolismo, in particolare l'idrossiprolina ed i glicosidi dell'idrossilisina. Quest'ultimo esame è assai più indicativo del turnover del collagene endogeno poiché esclude del tutto l'interferenza del collagene introdotto con la dieta.

I processi digestivi idrolizzano infatti anche il legame glicosidico fra l'idrossilisina ed i monosaccaridi ad essa legati perciò non si trovano nelle urine glicosidi dell'idrossilisina di provenienza alimentare.

Con l'invecchiamento diminuiscono sia l'escrezione urinaria di idrossiprolina, sia quella dei glicosidi dell'idrossilisina. La riduzione di questi cataboliti non è solo indicativa della diminuita velocità di degradazione del collagene ma anche di una sua ridotta sintesi.

L'invecchiamento comporta anche un aumento del calibro delle fibre di collagene: tale fenomeno sembra in relazione con la glicosilazione di tale proteina strutturale.

L'elastina

L'elastina si trova nella maggior parte dei tessuti connettivi insieme al collagene e ai polisaccaridi ed è il componente principale delle fibre elastiche per le quali si possono realizzare estensioni per poi recuperare la lunghezza e la forma originale. L'elastina è presente in grandi quantità nelle pareti dei vasi sanguigni e nei legamenti. Anche per l'elastina la composizione aminoacidica è molto particolare. Un terzo degli aminoacidi è rappresentato dalla glicina.

L'elastina è ricca anche di prolina ma contiene poca idrossiprolina, pochi aminoacidi polari e l'idrossilisina è assente. Ha un elevato contenuto di alanina e di altri residui alifatici non polari.

L'elastina matura contiene molti legami trasversali che la rendono insolubile e difficile da analizzare. La subunità base delle fibrille di elastina è la tropoelastina che ha un P.M. di circa 72000 e contiene circa 800 residui aminoacidici.

La tropoelastina si differenzia dal tropocollagene poiché ha molti residui di lisina ma poche proline. La tropoelastina forma uno speciale tipo di elica diverso dall'*a*-elica e dall'*e*-elica del collagene. E' costituita da tratti di elica ricchi di residui di glicina separati da corti tratti contenenti residui di lisina ed alanina. Le zone di elica si allungano quando viene applicata una tensione e tornano alla loro lunghezza originale quando la tensione si allenta.

Le regioni contenenti lisina sono impegnate a formare legami covalenti. Quattro gruppi R della lisina si fondono e sono trasformati da enzimi in desmosina ed in un composto simile, l'isodesmosina. Queste sono capaci di congiungere le catene di tropoelastina in disposizioni che possono essere stirate reversibilmente in tutte le direzioni.

I proteoglicani

I proteoglicani (PG) sono componenti essenziali della sostanza amorfa interfibrillare dei tessuti connettivi. Sono comunque stati ritrovati sulla superficie esterna delle cellule e nell'ambiente intracellulare. Si tratta di molecole di grosse dimensioni costituite da una catena proteica centrale (core) a cui si legano in modo covalente una o più catene di

glicosaminoglicani (GAG): polisaccaridi costituiti dal ripetersi ordinato di unità disaccaridiche.

La biosintesi dei GAG viene operata dai fibroblasti (producono anche collagene ed elastina) e dalle mastcellule: inizia dal glucosio che viene fosforilato (a spese dell'ATP) dall'enzima glucochinasi (una esochinasi) a G-6-P che viene quindi isomerizzato a F-6-P (reazione catalizzata dall'enzima fosfoglucoisomerasi). Il F-6-P va incontro ad aminazione (reazione catalizzata dall'enzima transaminidasi) con la glutamina che funge da donatore di aminogruppi ed energia. Si forma così la glucosamina-6-P che viene acetilata (reazione catalizzata da un'acetilasi) per questo si ottiene l'acetilglucosamina-6-P che ad opera di un enzima mutasi da luogo alla formazione di acetilglucosamina-1-P.

Per l'intervento di una fosforilasi si forma acetilglucosamina che da luogo alla formazione di ialuronato, cheratansolfato, eparansolfato, eparina e per l'intervento di una epimerasi all'acetilgalattosamina.

Dall'acetilglucosamina avverrà la formazione di condroitin-4-solfato, condroitin-6-solfato, dermatansolfato.

I glicosaminoglicani vengono di norma classificati secondo la presenza o meno di gruppi solfato in GAG asolforati (GAG) quale lo ialuronato e in GAG solforati (GAGs) quali il dermatansolfato, il cheratansolfato, l'eparina, l'eparansolfato, il condroitin-4-solfato, il condroitin-6-solfato.

I glicosaminoglicani tipici della pelle (ialuronato e dermatansolfato) sono per lo più concentrati nel tessuto connettivo dermico. Nel derma giovane vi è una maggiore presenza di condroitin-4-solfato e condroitin-6-solfato mentre nel derma dell'adulto predomina il dermatansolfato e si assiste al graduale depauperamento dell'acido ialuronico. I glicosaminoglicani hanno la capacità di solvatarsi con l'acqua.

La capacità di fissare l'acqua è un fatto di assoluto interesse visto che la disidratazione ha significati essenziali nell'invecchiamento cutaneo.

Per il loro alto peso molecolare (si tratta infatti di polimeri lineari anionici che alternano un aminozucchero N-acetilato o solfato e un acido uronico o galattosio e talora contengono

anche solfoesteri), l'alta ionicità (la carica elettronegativa svolge una funzione di captazione ionica nei riguardi dei cationi) oltre che per la capacità di solvatarsi con l'acqua i GAG hanno la proprietà di conferire una notevole viscosità al tessuto connettivo. Notevole viscosità che non è solo alla base del turgor dermico ma che esprime una corretta fisiologia del microcircolo. Infatti i GAG legano fortemente i cationi comportandosi come una specie di resina scambiatrice di ioni. I metaboliti nel microcircolo devono per forza di cose attraversare il gel mucopolisaccaridico quindi ne consegue una sicura azione filtrante.

Con la compromissione della biosintesi dei GAG si interferisce con quel filtro molecolare che la sostanza fondamentale assicura tra i capillari, i vasi linfatici e le cellule con una rete di PG e GAGs nella quale sono incluse glicoproteine strutturali quali collagene, elastina, fibronectina, laminina e neurofibrille vegetative con le loro fini terminazioni.

Insomma si alterano quelli che possiamo considerare i garanti della isoionia, della isotonia, della isoosmia della sostanza fondamentale.

I GAG con la loro elettronegatività sono in grado inoltre di stabilire rapporti con le proteine fibrose (elettropositive) determinando la formazione di complessi PG nell'ambito connettivale.

I proteoglicani hanno una struttura base simile a quella delle glicoproteine. Le differenze esistono solo per quanto riguarda la struttura del gruppo prostetico. Mentre nelle glicoproteine il gruppo prostetico è formato da oligo o da polisaccaridi per lo più composti da più di due tipi di monosaccaridi in sequenza irregolare il gruppo prostetico dei proteoglicani - per l'alto P.M. - è caratterizzato da una struttura lineare senza ramificazioni e da una disposizione delle unità disaccaridiche ad elevata periodicità.

Con la riduzione dei GAG e dei PG aumenta la perdita di acqua e si determinano dissonanze nella regolazione degli ioni nella sostanza fondamentale con inevitabili sconnessioni delle glicoproteine strutturali e intrecci che compromettono l'effetto filtrante e facilitano l'accumulo di sedimenti che a loro volta contribuiranno a compromettere la fisiologia del

microcircolo interferendo ad esempio sulla pressione colloid-osmotica interstiziale.

L'accumulo di sedimenti può dare luogo ad una glicosilazione non enzimatica delle proteine e ad un conseguente ipercatabolismo proteico con interessamento anche delle proteine strutturali della pelle quali il collagene, l'elastina. Si realizza insomma un bilancio azotato negativo.

Se si verifica anche un depauperamento in aminozuccheri l'involuzione della sostanza fondamentale sarà ulteriormente facilitata. Principalmente è il calo assoluto di acido ialuronico la causa della involuzione della sostanza fondamentale mentre contemporaneamente si ha un aumento relativo dei GAGs resistenti alla ialuronidasi quali i condroitinsolfati.

La diminuzione in GAG diviene più determinante in quei distretti dove abbonda la sostanza fondamentale: la cute, le cartilagini articolari, la cornea, i vasi, i polmoni.

Con la degradazione della sostanza fondamentale è crescente l'ipossia dei tessuti quindi a livello dermico la via glicolitica ossidativa (ad alta produzione energetica), per la ridotta biodisponibilità di ossigeno, potrebbe essere deviata verso la via anaerobia (a bassa produzione energetica) con quindi effetti negativi sulle mitosi cellulari (ridotta biodisponibilità di ATP) che verrebbero rallentate.

La diminuzione del contenuto totale dei PG nel tessuto connettivo non è legato solo alla riduzione dei GAG ma anche al core proteico che subisce modificazioni proteolitiche.

PATOGENESI

Innanzitutto si devono distinguere due forme d'*invecchiamento cutaneo*: l'invecchiamento cronologico e l'invecchiamento indotto dalla luce solare. Gli Autori inglesi e quelli americani traducono questi due termini con *intrinsic aging* ed *extrinsic aging* o *photoaging*.

L'invecchiamento cronologico

L'invecchiamento cronologico è il risultato dello scorrere del tempo a livello cutaneo senza il contributo degli agenti esterni chimici e/o fisici.

Questo tipo d'invecchiamento può essere osservato a livello delle parti coperte del corpo. Dal punto di vista obiettivo la

cute del paziente anziano si presenta lassa, solcata da corrugamenti (wrinkling) con tendenza al cedimento (sagging) meno elastica e meno turgida.

a) L'invecchiamento cronologico a livello epidermico

Sul versante istologico si documenta facilmente l'atrofia: la giunzione dermo-epidermica, anziché il suo aspetto festonato, assume andamento rettilineo, il ricambio cellulare è ridotto e conseguentemente la capacità di riparare i danni diminuisce, la guarigione delle ferite avviene a fatica. La funzione di barriera a livello epidermico è compromessa e per questo motivo aumenta il rischio di sviluppo di dermatiti irritative.

Sempre per questo motivo, l'assorbimento delle sostanze per via topica è imprevedibile e si possono determinare assorbimenti aumentati di farmaci e di sostanze applicate. Si registra inoltre la riduzione del numero delle cellule di Langerhans, che comporta inevitabilmente una compromissione della risposta immunitaria, cui si collega la maggior facilità di sviluppo d'infezioni e di lesioni pre-tumorali e tumorali vere e proprie.

b) L'invecchiamento cronologico a livello dermico

Sul versante dermico si osserva altresì tendenza alla riduzione e alla contrazione delle strutture. Le fibre elastiche tendono ad ispessirsi e a demarcarsi. Scompare la quota relativa alle fibre più sottili con particolare riferimento alla porzione più superficiale del derma.

Si osservano a carico delle fibre elastiche danni ultrastrutturali più che vera e propria degenerazione. Le fibre collagene come quelle elastiche tendono all'ispessimento e divengono più resistenti alla digestione enzimatica. I fasci collagene tendono ad assumere l'aspetto "a fune" (rope like). Un cenno merita la matrice in cui sono immerse le fibre del derma. A questo livello si registra diminuzione dei proteoglicani (eparansolfato, dermatansolfato) e dei glicosaminoglicani (acido ialuronico). Nel derma la cellularità è ridotta.

L'elemento vascolare viene in parte perso; i vasi più sottili che percorrono il derma papillare vanno progressivamente incontro ad involuzione.

Ulteriori conseguenze di questo processo si evidenziano a carico della percezione sensoriale. Nell'anziano la risposta agli stimoli cutanei algogeni di difesa è diminuita con conseguenze facilmente prevedibili.

Il metabolismo della vitamina D, anch'esso ridotto, aumenta il rischio che l'anziano sviluppi alterazione del metabolismo osseo (osteomalacia) e fratture ossee.

Così come a livello epidermico si registra una diminuzione delle cellule di Langerhans, a livello dermico diminuisce la sorveglianza dei linfociti T. Ne deriva un aumentato rischio d'infezioni batteriche e virali.

La diminuita presenza dei mastociti altera la risposta agli allergeni che attraversano la cute.

La riduzione della componente ghiandola sudoripara e della componente vasale influisce negativamente sulla funzione termoregolatoria, perciò il paziente anziano soffre sia il caldo sia il freddo.

Infine la riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo altera le proprietà meccaniche della cute rendendola più vulnerabile. Così i traumatismi esterni sono in grado di arrecare, a parità d'intensità rispetto al soggetto giovane, danneggiamenti maggiori. L'allettamento cui sono maggiormente costretti gli anziani presuppone una maggiore facilità di sviluppo di decubiti.

L'invecchiamento cronologico è un processo che interessa la cute in maniera progressiva e a tutti i livelli, con conseguenze che si riflettono sulla struttura e sulle funzioni cutanee. Conoscerne i fondamenti è il presupposto per distinguerlo dall'invecchiamento indotto da fattori esogeni.

L'invecchiamento fotoindotto

Già alla fine del XIX secolo Unna e Dubreuilh rivolsero la loro attenzione sul differente aspetto clinico della cute di chi svolge la professione lavorativa all'aria aperta (marinai, agricoltori, muratori) e di chi invece svolge la professione al riparo dagli agenti atmosferici e dalle influenze esterne.

Il passo successivo a quest'osservazione fu quello di identificare quale agente esterno alla cute fosse causa d'invecchiamento cutaneo. È storia della dermatologia di allora ma anche storia della dermatologia odierna l'aver

identificato nella luce del sole la causa del danno. Infatti, oggi si parla diffusamente di fotoinvecchiamento o photoaging, come lo definiscono gli autori di lingua inglese ed americana. Una gran mole di studi è stata svolta ed è in atto per svelarne gli intimi meccanismi e per ricercare opzioni per la sua prevenzione e la sua cura.

Ciò che immediatamente appare osservando la cute fotoinvecchiata è il suo aspetto: il colorito della cute acquista toni cromatici tendenti al giallo, l'impressione che ne deriva è quella di una cute simile al cuoio, la superficie è solcata da numerose teleangectasie, frequentemente si osserva iperplasia della componente ghiandolare sebacea, la cheratinizzazione appare alterata per la presenza di cheratosi anomale (discheratosi) fino alla possibilità di lesioni pre-tumorali e tumorali vere e proprie. Unitamente a ciò appare un susseguirsi di rughe, specie agli angoli degli occhi e intorno alla bocca.

Epidermide

A livello epidermico, l'atrofia è ritenuta un segno distintivo del fotodanno, ma ciò non è vero. L'imprecisione nasce dal fatto che spesso ci si riferisce ai danni ultimi provocati da questo processo. Solo quando il fotodanno ha raggiunto la sua massima espressione si può osservare atrofia cutanea. Come regola, l'epidermide nel fotodanneggiamento è caratterizzata da manifestazioni contrassegnabili con il segno più e non, come nell'invecchiamento fisiologico, con il segno meno. Se si osservano le fasi iniziali del fotodanneggiamento, si osserva una tendenza alla proliferazione della cellularità epidermica come conseguenza dell'effetto della stimolazione ultravioletta. L'epidermide s'ispessisce e si repertano atipie cellulari, perdita della normale polarità cellulare, irregolarità delle dimensioni dei cheratinociti e variazione delle loro attività tintoriali.

Derma

Il derma è la porzione di cute maggiormente interessata dai cambiamenti indotti dal fotoinvecchiamento. In particolare il tessuto elastico appare molto ispessito, aggrovigliato (tanglet) con evidenti segni di degenerazione fino a costituire una massa amorfa. Anche il collagene subisce un profondo

riarrangiamento. Infatti, da una prevalenza di collagene di tipo I si passa ad una prevalenza di collagene di tipo III. Le attività enzimatiche, operanti all'interno dell'infiltrato infiammatorio reattivo presente nei siti fotodanneggiati, è responsabile, come dimostrano sperimentazioni effettuate su animali artificialmente irradiati, della degradazione del collagene. La sostanza fondamentale, in cui sono immerse le fibre elastiche e il collagene, costituita da proteoglicani (eparansolfato, dermatansolfato) e glicosaminoglicani (acido ialuronico), risulta fortemente aumentata.

La cellularità del derma è aumentata, i fibroblasti sono numerosi e iperplastici. I mastociti parzialmente degranulati; è presente un infiltrato infiammatorio che può variare d'intensità in dipendenza della fase del fotodanneggiamento. Il microcircolo cutaneo appare dilatato e con un andamento tortuoso.

La componente ghiandolare sebacea è fortemente iperplastica. Si possono repertare lesioni imputabili ad errori della cheratinizzazione come discheratosi, cheratosi attiniche, cheratosi seborroiche, cheratoacantomi, lentigo solari, fino a vere e proprie degenerazioni tumorali (epiteliomi basocellulari e spinocellulari).

Fotodanneggiamento da UVB e da UVA

E' stato possibile, mediante esperimenti condotti in laboratorio su topi glabri (hairless mouse), studiare quanto del fotodanno è imputabile alla radiazione ultravioletta B e quanto alla A.

a) Danneggiamento prodotto dagli UVB

E' stato possibile provocare artificialmente una severa elastosi nei topi glabri in circa trenta settimane esponendo il loro dorso due volte la settimana ad una dose di radiazione ultravioletta pari a due volte la MED (dose minima eritematogena) per un totale di cinque joules per cmq.

Osservazioni condotte al microscopio elettronico a trasmissione hanno evidenziato un aumento del numero dei fibroblasti ed un'aumentata attività metabolica responsabile, tra l'altro, dell'aumentata quota collagenica di nuova sintesi.

Il collagene maturo dopo l'irradiazione ultravioletta presenta diminuzione della sua affinità tintoriale per i coloranti

specifici quali il Van Gieson. Dopo stimolazione ultravioletta anche la componente elastica, normalmente poco rappresentata nei topi glabri, è aumentata così come la componente fondamentale del derma.

b) Danneggiamento prodotto dagli UVA

Attraverso il medesimo procedimento sperimentale si è cercato di identificare il ruolo svolto dagli UVA normalmente ritenuto di scarso peso nel produrre il fotodanno. Il motivo che ha fatto tenere in scarsa considerazione l'influsso degli UVA è il fatto che le potenze necessarie per evocare eritema e danno della componente vascolare sono mille volte superiori a quelle impiegate per provocare i medesimi effetti con gli UVB. Infatti, per provocare elastosi negli animali da esperimento utilizzando gli UVA occorre somministrare una dose totale di 3.000 joules per cmq. Rispetto all'elastosi prodotta dagli UVB quella UVA indotta si situa più profondamente nel derma.

Gli UVA non hanno dimostrato di danneggiare il collagene al pari degli UVB. Questo fenomeno è da imputarsi al fatto che gli UVA diversamente dagli UVB, attivano un infiltrato infiammatorio reattivo di minore portata.

La minore attività enzimatica digestiva di questo infiltrato di neutrofili e di macrofagi verso il collagene dermico spiega i minori effetti causati in questo senso dagli UVA. Anche sotto stimolazione ultravioletta A si registra un aumento della componente fondamentale del derma. Anche in questo caso, rispetto a quanto osservato con la stimolazione ultravioletta B, l'accumulo di mucopolisaccaridi interessa più diffusamente il derma e non soltanto le porzioni più superficiali.

IL SOLE COME FONTE D'ENERGIA ELETTROMAGNETICA

La radiazione solare raggiunge la superficie terrestre sotto forma d'energia elettromagnetica. Questa energia quando interagisce con la materia può essere assorbita, deviata, riflessa e/o rifratta. Occorre immaginare questa, energia come il propagarsi continuo di una serie d'onde elettromagnetiche cioè una serie d'oscillazioni, rapide e regolari, di campi elettrici e magnetici posti perpendicolarmente tra loro. Durante l'interazione con la materia, queste onde sono dotate d'energia che trasferiscono

alla materia stessa sotto forma d'unità d'energia meglio note come "quanti".

La luce del sole, pertanto, è una fonte d'energia elettromagnetica che si propaga alla velocità di 3×10^{10} all'ottava potenza metri il secondo.

Così come la percepiamo, la luce del sole ci appare "bianca". Tuttavia è noto fin dai classici studi di Newton che in realtà non è così. La luce del sole può essere scomposta mediante un prisma ottico in sette bande di colore che corrispondono ai sette colori dell'arcobaleno. Ogni banda così ottenuta è identificabile per lunghezza, frequenza, energia d'onda. La luce visibile è il classico esempio di luce policromatica.

L'occhio umano non percepisce l'intero spettro della radiazione elettromagnetica solare. Infatti, il "visibile" è una porzione molto piccola dello spettro elettromagnetico. Per avere l'esatta "visione" dello spettro elettromagnetico solare occorre immaginare che di là dalla luce visibile ci siano i raggi infrarossi, le microonde e le onde radio da un lato e i raggi ultravioletti, i raggi X, i raggi gamma e i raggi cosmici dall'altro.

L'occhio umano riesce a percepire le lunghezze d'onda comprese fra 400 e 800 nm (1 nm = 10 alla meno nove metri) cioè quella porzione dello spettro elettromagnetico definita visibile. Tuttavia, siccome gli effetti indotti dalla radiazione elettromagnetica sui sistemi biologici si svolge entro lunghezze d'onda che vanno dai 290 agli 800 nm, occorre considerare anche l'intervallo posto fra i 290 e i 400 nm (raggi ultravioletti) quando si vogliono descrivere e studiare questi effetti.

L'energia contenuta nei raggi ultravioletti è in grado di eccitare molecole ma non è in grado di ionizzare. I raggi infrarossi possiedono la caratteristica, quando somministrati in dosi fisiologiche, di portare al riscaldamento tramite eccitazione molecolare.

Per quanto concerne microonde, onde radio e lunghezze d'onda superiori non sono noti effetti biologici indotti al di fuori del riscaldamento, quando applicate in dose adeguata. Le lunghezze d'onda brevi come quelle dei raggi X e dei raggi

gamma penetrano profondamente nei tessuti biologici e inducono ionizzazione delle molecole.

Per queste prerogative sono utilizzate nella diagnostica e nella terapia medica. I raggi posti nello spettro elettromagnetico oltre i raggi gamma, i cosiddetti raggi cosmici, non raggiungono la superficie terrestre perché bloccati dalla fascia d'ozono nella stratosfera. Se così non fosse, la vita sulla terra non sarebbe possibile.

Dopo aver detto come si può scomporre lo spettro elettromagnetico, occorre dire come sia possibile studiarne l'energia specie se si prevede un utilizzo sull'uomo. La quantità d'energia che è associata ad una radiazione elettromagnetica è misurata in unità chiamate joule. Se consideriamo questa energia applicata per un certo tempo, otteniamo la potenza della radiazione elettromagnetica che è misurata in unità chiamate watt.

Una certa potenza applicata su una superficie fornisce il dato dell'irradianza o intensità della radiazione elettromagnetica usata. In ambito di fotobiologia cutanea non è soltanto l'energia a discriminare gli effetti ma, a parità d'energia, l'effetto biologico dipende anche dalla lunghezza d'onda del raggio e, conseguentemente, dal suo assorbimento.

A proposito d'assorbimento va detto che, perché una radiazione elettromagnetica sortisca un effetto biologico, occorre che sia assorbita. Siccome i processi biologici si svolgono attraverso reazioni chimiche, occorre immaginare che il raggio elettromagnetico sia assorbito da un tessuto per dare luogo ad una reazione chimica. Si stima che il 5% della quantità di luce che raggiunge la cute sia riflesso mentre il 95% sia assorbito dallo strato corneo.

Di questo 95% un 10% è deviato verso l'esterno (back scattered) dalle strutture incontrate lungo il suo percorso. Il resto è assorbito dalle varie strutture in base alla lunghezza d'onda della radiazione incidente.

Una volta assorbito, il raggio dà luogo ad una serie d'eventi che consistono nell'evocare dapprima una reazione fotochimica quindi, se possiede ancora energia, un'alterazione delle strutture cellulari e infine lesioni cellulari vere e proprie. E' necessario precisare che le molecole di cui

sono composte le varie sostanze non assorbono la radiazione elettromagnetica nello stesso modo, infatti, ciascuna molecola assorbe radiazioni in maniera peculiare.

Si parla a questo proposito di spettro d'assorbimento all'interno del quale si riconosce un massimo. In questo modo si vengono a formare per ogni molecola delle curve d'assorbimento caratteristiche che permettono, quando una sostanza sia attraversata da una radiazione elettromagnetica, di desumerne la composizione molecolare.

Un punto delicato dell'assorbimento di una radiazione elettromagnetica è quello degli effetti biologici evocati. Infatti, durante l'assorbimento, è trasferita energia alle molecole che compongono una sostanza. Ora avviene che questo trasferimento d'energia è in grado di eccitare (single state) la molecola portandola ad un superiore livello energetico.

E' proprio questo delta energetico che costituisce il presupposto perché avvenga di seguito una reazione chimica. Non sempre tutta l'energia assorbita è utilizzata, cosicché oltre al prodotto possono osservarsi fenomeni come la fluorescenza e la fosforescenza che altro non sono che un modo di ritornare allo stato iniziale (ground state) attraverso un fenomeno fisico. Un'altra possibilità di dispersione energetica è lo sviluppo di calore o ancora la conversione in uno stato di semi-attivazione (triplet state) a livello del quale la/le molecole possono essere ancora in grado di reagire con altre molecole.

L'importanza di tutto sta nel fatto che questi stati d'attivazione molecolare, se da un lato sono i presupposti per la vita, dall'altro sono in parte la base dei processi dell'invecchiamento in quanto proprio attraverso questi tipi d'interazione si formano i radicali liberi.

ENERGIA ELETTROMAGNETICA COME DANNEGGIANTE CUTANEO

Quando la radiazione elettromagnetica raggiunge la cute, trasferisce alle strutture che incontra l'energia di cui è dotata. In particolare, i raggi ultravioletti promuovono una serie di reazioni fotochimiche a livello cutaneo. Se si esclude l'effetto positivo della conversione del 7-deidrocolesterolo in vitamina

D, in genere i raggi ultravioletti sortiscono effetti dannosi al punto che è intrinsecamente previsto a livello cutaneo che vi sia la possibilità di ripararli.

Gli effetti dannosi si possono manifestare acutamente, così come si può osservare dopo l'esposizione incongrua a lampade a luce ultravioletta o al sole o cronicamente, come risultante della somma di tutta la radiazione elettromagnetica cui la cute è stata esposta.

Il danno cronico è quantitativamente e qualitativamente più importante rispetto al danno acuto. Il danno inferto dalla radiazione elettromagnetica si sviluppa a livello molecolare. Per questo motivo, variando la composizione molecolare alcune strutture sono più sensibili di altre. Il picco di sensibilità spetta senza dubbio agli acidi nucleici e al DNA in particolare. A livello cellulare sono presenti alcuni meccanismi per riparare i danni provocati dalla radiazione elettromagnetica, dall'esposizione a sostanze chimiche e dagli errori che spontaneamente possono verificarsi durante la replicazione cellulare.

A tutt'oggi tre sono i meccanismi conosciuti che permettono di riparare i danni subiti dal DNA:

a) Riparazione di tipo recisionale (excision) indipendente dalla luce

In questo tipo di meccanismo riparativo (chiamato anche riparazione al buio o dark repair) i dimeri di timina, frutto dell'azione dei raggi sul DNA, sono recisi dalla sequenza nucleotidica mediante attività enzimatiche. Nuovi frammenti di DNA sono sintetizzati utilizzando come stampo il frammento omologo posto di fronte alla sequenza recisa.

Questo processo inizia con un'incisione lungo la sequenza del DNA in un sito prossimo al dimero di timina. Un'endonucleasi svolge questa prima fase della riparazione. Di seguito una DNA polimerasi rimuove il frammento contenente l'errore e secondariamente promuove la sintesi di un nuovo frammento di DNA usando come stampo la sequenza complementare a quella rimossa (repair replication). Infine una ligasi svolge la funzione di saldare il nuovo frammento di DNA (rejoining). La quota maggiore delle informazioni scientifiche riguardo ai meccanismi di riparazione deriva da ricerche condotte su

batteri mutanti. La mutazione rappresenta, infatti, l'evento che può, se non riparata, causare una perturbazione della cellula incompatibile con i normali processi metabolici o addirittura con la vita cellulare.

Durante questi studi si è potuto stabilire che una singola mutazione può essere letale per la cellula.

b) Riparazione post-replicazione cellulare indipendente dalla luce

Questo meccanismo è noto anche come riparazione con ricombinazione (recombination repair). Questo sistema opera quando il frammento di DNA che contiene i dimeri di timina è presente al momento della replicazione cellulare. E' in sostanza una riparazione che avviene mediante un by-pass del tratto danneggiato. Dapprima le regioni senza danni del DNA sono replicate per dar luogo a due copie figlie.

Durante questa sintesi la zona che contiene il dimero di timina non è ricopiata venendosi a formare in tal modo un salto (gapped synthesis). A questo punto, tramite una ricombinazione, il tratto contenente il dimero di timina è inserito nella catena di DNA appena sintetizzata e il tratto tolto per fargli posto è inserito nella catena che conteneva precedentemente il dimero di timina.

Il processo prosegue con la sintesi di DNA che corrisponde al salto lasciato precedentemente utilizzando la catena appena riparata come stampo. Il dimero di timina rimasto su una catena di nuova sintesi sarà successivamente riparato (cioè dopo la replicazione cellulare) mediante il meccanismo della riparazione di tipo recisionale.

c) Fotoriattivazione luce dipendente

Si tratta di un'inversione fotoenzimatica della dimerizzazione indotta dalla luce ultravioletta. I dimeri di timina vengono monomerizzati in situ da un'attività enzimatica fotoriattivante stimolata dagli UVA e dalla luce visibile. In questo sistema non operano attività enzimatiche per incidere, polimerizzare, legare tratti del DNA.

Nell'uomo la massima efficacia di questo sistema avviene in un ambito di lunghezza d'onda di 405 nanometri. Questo sistema di riparazione del danno indotto dalla luce non determina degradazione e/o sintesi di DNA. Praticamente il

legame tra le due basi di timina è spezzato e tutto ritorna come in origine. Siccome questo è il sistema identificato più recentemente, non sono ancora chiari tutti i passaggi del suo svolgimento, ma la sua importanza ha evidentemente bisogno di nuovi approfondimenti e di ulteriori commenti.

IL DANNO ACUTO DA FOTOESPOSIZIONE

L'assorbimento da parte della cute della radiazione elettromagnetica dà luogo ad una serie di reazioni fotochimiche che influenzano il metabolismo cellulare, alterano le strutture e le funzioni cellulari, favoriscono il rilascio di mediatori per suscitare reazioni successive.

Con una latenza che è variabile, l'irradiazione cutanea è seguita da modificazioni a carico dei vasi, della distribuzione e della sintesi del pigmento melanico e della cinetica cellulare.

Con l'eccezione dell'effetto di stimolo sulla sintesi della vitamina D, le modificazioni che conseguono all'irradiazione cutanea hanno due scopi:

- a) riparare il danno indotto dalle radiazioni elettromagnetiche;
- b) proteggere dai danni che potrebbero verificarsi perdurando lo stimolo luminoso.

La caratteristica risposta a breve termine della cute dopo irraggiamento è l'eritema. L'eritema può apparire 2-6 ore dalla fotoesposizione, raggiungere il massimo dopo 12-24 ore e quindi scomparire nei giorni successivi. Il grado dell'eritema dipende da alcuni fattori che sono:

- a) la dose
- b) la lunghezza d'onda
- c) la suscettibilità individuale.

Osservando il comportamento che la cute assume quando viene fotoesposta è stato possibile riconoscere sei fototipi cutanei caratterizzati da un diverso modo di reagire alla luce. All'eritema corrisponde, sul versante istologico, una vasodilatazione con aumento della massa ematica che raggiunge la cute. L'aumento della permeabilità dei vasi favorisce l'edema tissutale e la diapedesi dei polimorfonucleati. Sulla scorta della destinazione dei sei fototipi in base alla sensibilità alla luce è stato introdotto in

fotobiologia il concetto di dose minima eritematogena (in sigla MED).

Si vuole in questo modo intendere come ciascuno di noi, al di là del proprio fototipo, mostri una diversa sensibilità alla luce. Si è stabilito in base a studi statistici e al tipo di radiazione ultravioletta (A e B) di classificare la MED in quattro bande cui attribuire altrettante classi di pazienti. Se si considera la banda di radiazione elettromagnetica nell'ultravioletto è possibile dimostrare che sia i raggi ultravioletti C sia i B sia gli A danno luogo ad eritema.

Con esclusione dei raggi ultravioletti C che non raggiungono la superficie terrestre perché bloccati dalla fascia di ozono nella stratosfera, gli effetti eritematogeni dei raggi ultravioletti A e B sono facilmente documentabili. La radiazione ultravioletta di tipo B si è dimostrata la più idonea nell'evocare la risposta eritematogena (con un picco intorno ai 297 nanometri). Questo tipo di radiazione ultravioletta si è dimostrata responsabile della determinazione della pigmentazione e dell'induzione della carcinogenesi cutanea.

La risposta cutanea eritematogena dipende da alcuni fattori quali la stagione, la latitudine, l'ora del giorno, l'inquinamento atmosferico, la durata dell'esposizione, lo spessore della cute, il grado di pigmentazione. Una caratteristica dell'eritema da UVB è quella di essere ben demarcato rispetto alla cute non fotoesposta. Questo fenomeno ha fatto pensare che questo tipo di azione da parte dei raggi UVB sia volto direttamente verso i vasi. Tuttavia, siccome si registra una certa latenza fra esposizione ai raggi ultravioletti di tipo B e risposta eritematogena (8-16 ore), l'ipotesi dell'azione svolta direttamente sui vasi non sembra sostenibile. Per questo motivo si è congetturato che l'eritema sia favorito da alcuni mediatori della infiammazione che percorrono i vasi dopo l'esposizione.

Aspetti ultrastrutturali del fotoeritema

L'aspetto che dal punto di vista istologico maggiormente caratterizza il fotoeritema è la presenza a livello epidermico delle cosiddette cellule bruciate dal sole (sun burn cells). Si tratta di cheratinociti epidermici discheratosici posti a livello delle filiere appena al di sopra delle cellule basali che, quando

sono colorati con ematossilina-eosina, si riconoscono per il loro citoplasma eosinofilo e per la presenza di un nucleo piccolo e distorto.

Queste cellule possono essere presenti a livello epidermico già dopo trenta minuti dall'esposizione e nelle 24-48 ore successive sono eliminate dall'epidermide. Nelle 72 ore che seguono l'epidermide va incontro a ipercheratosi, paracheratosi, acantosi che sono da interpretare come reazioni di difesa che progressivamente regrediscono se non perdura lo stimolo. A livello del derma si osserva richiamo di neutrofili e edema. Diminuisce anche il numero delle cellule dendritiche di Langerhans.

Meccanismo dell'ustione solare (sunburn)

L'ustione solare dà luogo ad un'infiammazione cutanea che non ha caratteristiche particolari trattandosi di una reazione che può essere indotta da numerose cause. In particolare gli intimi meccanismi operanti nell'ustione solare non sono stati del tutto chiariti. Sulla base di studi sperimentali si suole suddividere in tre momenti lo sviluppo della reazione eritematogena:

a) Vasodilatazione

La fase immediata dura 30-60 secondi. Questa prima reazione può essere ridotta dall'impiego di antistaminici, il che suggerisce che, almeno inizialmente, l'istamina sia il mediatore imputato.

La seconda fase, quella tardiva, inizia dopo 30-60 minuti. L'eritema aumenta gradualmente per 6-8 ore e può persistere fino a 72 ore. Le prostaglandine sono i mediatori in questa fase tardiva. In questa seconda fase della risposta eritematogena alla radiazione elettromagnetica, non sembrano pertanto imputate l'istamina, le chinine, le plasmine (proteasi).

b) Permeabilità vascolare

La fase precoce si ottiene con stimoli multipli di intensità minima eritematogena. Inizia dopo 30-45 minuti e scompare rapidamente. Successivamente, dopo 8-12 ore, incomincia la fase tardiva che persiste per 12-36 ore prima di scomparire.

c) Richiamo di polimorfonucleati

La popolazione del derma da parte dei polimorfonucleati precede la fase tardiva dell'aumento della permeabilità vascolare. Il ruolo svolto nella genesi dell'eritema dai polimorfonucleati non è noto. Studi sperimentali su cavie rese neutropeniche prima della fotoesposizione non dimostrano sostanziali modificazioni della risposta eritematogena. Il limite di questa considerazione risiede nella difficoltà di trasferire all'uomo la risposta ottenuta nell'animale da esperimento.

LA FOTOPROTEZIONE ENDOGENA ED ESOGENA

Mediante la fotoprotezione si cerca di evitare che l'energia trasferita dalla radiazione elettromagnetica alla cute riesca ad indurre dei danni a livello del DNA cellulare. Esistono fattori ambientali di fotoprotezione, meccanismi intrinseci alla cute che consentono di proteggere le cellule dal danneggiamento e infine presidi esogeni (fisici e chimici) che hanno lo scopo di filtrare e riflettere la radiazione elettromagnetica.

Fattori ambientali

a) L'ozono

E' il fondamentale fotoprotettore atmosferico. La sua formazione avviene nella stratosfera ad opera dei raggi ultravioletti C. L'ozono è in grado di assorbire una quota considerevole di raggi ultravioletti B e ancor più di raggi ultravioletti C. Di contro non assorbe, o assorbe poco, i raggi ultravioletti A e la quota di radiazione elettromagnetica visibile. Funziona essenzialmente come un filtro che taglia le lunghezze d'onda sotto i 285 nm. L'ozono è convertito dopo l'assorbimento dei raggi ultravioletti in ossigeno.

b) Inquinamento, nuvole, nebbia

Le polveri e il materiale particolato presente nell'atmosfera riducono la quota di radiazione ultravioletta e di radiazione visibile in arrivo sulla superficie terrestre. Si stima che circa la metà della radiazione ultravioletta B sia dispersa da queste componenti. Altri fattori, come il contenuto d'acqua a livello delle nuvole o le nebbie, disperdono la radiazione ultravioletta assorbendone una piccola quota. In particolare nuvole e nebbie assorbono la radiazione infrarossa e per questo motivo diminuiscono l'effetto termico del sole.

Fattori biologici

a) Cheratine

Lo strato più superficiale dell'epidermide, lo strato corneo, consiste in un accumulo di proteine fibrose, le cheratine, immerse in una matrice amorfa di natura lipidica. Le cheratine hanno capacità di assorbire la radiazione ultravioletta C e la radiazione ultravioletta B. Lo strato corneo riflette fino al 10% della radiazione incidente ed assorbe quasi totalmente le lunghezze d'onda al di sotto dei 320 nanometri. Diversamente le lunghezze d'onda superiori riescono ad oltrepassarlo e progressivamente raggiungono gli strati più profondi della cute all'aumentare della lunghezza d'onda stessa. Le proprietà assorbenti delle cheratine aumentano durante la fotosposizione in quanto la radiazione elettromagnetica stimola l'ispessimento reattivo dello strato corneo.

b) Melanina

È un polimero complesso che risulta dall'ossidazione e dalla polimerizzazione della tirosina. La melanina è sintetizzata in due momenti. Il primo momento consiste nell'attivazione del pigmento melanico già presente a livello epidermico (immediate tanning), mentre il secondo momento consiste in un aumento della sintesi dell'enzima tirosinasi responsabile dell'attivazione della via metabolica che porta alla sintesi della melanina (delayed tanning).

L'irradiazione ultravioletta B (in particolar modo) ed A (in minor misura) innescano la melanogenesi. La melanina funziona come blocco fisico con lo scopo di proteggere il nucleo delle cellule epidermiche. L'energia elettromagnetica assorbita è convertita in calore. Inoltre la melanina svolge funzione di spazzino (scavenger) dei radicali liberi che si formano durante l'irradiazione cutanea.

c) Acido urocanico

È sintetizzato a livello delle cellule epidermiche attraverso il metabolismo dell'istidina. L'acido urocanico assorbe la radiazione ultravioletta attraverso la sua isomerizzazione dalla forma trans- alla forma cis-.

Fattori fisici

L'abbigliamento rappresenta un sicuro mezzo di fotoprotezione. I colori scuri assorbono la radiazione infrarossa comportando innalzamento della temperatura.

Contrariamente a quanto si ritiene normalmente, l'acqua permette la trasmissione di una grande quantità di radiazione ultravioletta. Per contro assorbe la radiazione infrarossa.

Fattori chimici

a) Schermi solari

Si suddividono in cinque categorie. Sono impiegati per la fotoprotezione e la prevenzione del fotodanno nelle preparazioni cosmetiche. Quando applicati a livello cutaneo rimangono a livello dello strato corneo.

Gli schermi solari offrono protezione attraverso due meccanismi principali: assorbimento della radiazione elettromagnetica, blocco e riflessione fotonica. Gli schermi solari sono dotati di un indice di fotoprotezione che risulta dal rapporto tra la dose minima eritematogena (MED) ottenuta irradiando la cute precedentemente fotoprotetta con lo schermo solare in esame e la dose minima eritematogena ottenuta su cute non fotoprotetta.

b) Fotoprotezione per via sistemica

Gli psoraleni (8-metossi-psoralene, trimetil-psoralene) risultano fotoprotettivi in quanto stimolano la sintesi melaninica e la sintesi delle cheratine quando sono combinati con la radiazione ultravioletta A. La fotoprotezione con psoraleni non è scevra da rischi in quanto la reazione fototossica ottenuta combinandoli con i raggi ultravioletti A ha un potenziale carcinogenetico come dimostrano gli esperimenti sugli animali da laboratorio. I farmaci antimalarici (cloroquina, idrossicloroquina) svolgono azione fotoprotettiva attraverso meccanismi non del tutto chiariti. Anche questo tipo di fotoprotezione può riservare effetti collaterali quali epatotossicità e retinopatie.

Il beta-carotene ha un'efficacia come fotoprotettore non del tutto comprovata. Gli inibitori della sintesi delle prostaglandine (acido acetilsalicilico, indometacina) non hanno dimostrato proprietà fotoprotettive. Recentemente è stato proposto, per la terapia della fotosensibilità, l'impiego del coenzima Q10 (ubidecarene) in forma ridotta

(ubidecarenone) in base alle sue capacità di assorbire la radiazione ultravioletta fra 270-290 nm. L'ubidecarenone possiede inoltre prerogative di scavenger di radicali liberi.

VALUTAZIONI

La valutazione clinica del soggetto sottoposto ad una visita per l'invecchiamento generale deve prevedere un esame accurato della situazione fisica globale con accenti posti a livello delle situazioni particolari su esposte e che si evidenziano con alterazioni dell'armonia psico-estetica del corpo umano.

La parte ANAMNOSTICA occuperà uno degli spazi maggiori perché è in questa fase che potremo rilevare i disagi psichici, i deficit prestazionali nonché le scorrette abitudini comportamentali, alimentari e di igiene di vita fondamentali per la successiva programmazione restitutiva, integrativa e terapeutica.

Si indagherà sui vari comportamenti del paziente attraverso un questionario anamnastico che può essere facilmente riempito dal soggetto. Questo permetterà sia di effettuare domande molto articolate sia domande personali che difficilmente possono essere poste in un primo incontro tra medico e paziente.

Vengono indagati in particolare:

- l'alimentazione;
- la funzione intestinale;
- l'attività fisica;
- lo stato endocrino femminile;
- il vissuto psichico;
- i comportamenti cosmetici.

L'esame dell'intake alimentare

Il soggetto viene invitato a rivelare il suo diario alimentare settimanale. L'esame qualitativo permette di valutare l'adeguatezza dell'apporto proteico, lipidico (componente essenziale per l'utilizzazione da parte dell'organismo delle vitamine liposolubili A,D,E,F), glucidico, in macroelementi organici (vitamine), macroelementi inorganici (calcio, fosforo, magnesio), oligoelementi o elementi traccia (ferro, zinco, rame, selenio, nickel, silicio, iodio, cobalto, stagno, cromo, ...), fibre. Si possono individuare eccessi o difetti di

apporto calorico e analizzare le modalità di ingestione, lo stile alimentare mettendo in luce comportamenti viziati come mangiare mentre si legge o si guarda la televisione o mangiare in fretta.

È opportuna una distribuzione adeguata della qualità degli alimenti nel corso della giornata: fare colazione al mattino, fare piccoli pasti a metà mattina e nel pomeriggio ad esempio con frutta (è preferibile consumarla lontano dai pasti perché dopo un pasto, per lo svuotamento gastrico lento, si verifica la fermentazione degli zuccheri contenuti). A pranzo è preferibile consumare carboidrati facilmente digeribili mentre a cena sono indicate le proteine che forniscono più lentamente energia perché più lentamente vengono metabolizzate (gluconeogenesi).L'assunzione serale di aminoacidi determina, ad esempio, grazie all'arginina, la promozione della produzione del Growth Hormon (avviene nelle ore notturne: nella fase non REM del sonno) che stimola il metabolismo osseo, muscolare, lipolitico, la produzione di timopentina. Gli aminoacidi non hanno solo una funzione plastica. La fenilalanina è il precursore della noradrenalina, il triptofano è il precursore della serotonina che interviene nella induzione del sonno e che avrebbe significato nell'aumento circadiano notturno della melatonina che stimola la produzione di timopentina. L'acido glutammico insieme alla glicina e alla cisteina forma il glutatione ridotto. Gli aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina, valina) superano la barriera epatica e vengono direttamente captati a livello muscolare: è interessante una supplementazione endofarmacologica con tali aminoacidi quando si programma una ricostruzione proteica muscolare. Gli aminoacidi rappresentano le unità strutturali delle proteine. Si tratta di composti organici quaternari contenenti carbonio, idrogeno, ossigeno, azoto e qualche volta zolfo.

Gli aminoacidi vengono distinti in essenziali (che debbono essere introdotti con la dieta) e non essenziali (l'organismo riesce a sintetizzarli).Gli aminoacidi essenziali sono la isoleucina, la lisina, la metionina (se la cisteina non viene introdotta a sufficienza con la dieta viene prodotta dalla metionina), la fenilalanina (se la tirosina non viene introdotta

a sufficienza con la dieta viene prodotta dalla fenilalanina), la treonina, il triptofano, la valina, l'istidina (è un chelante del ferro). La cisteina e la tirosina vengono definiti semiessenziali per la capacità dell'organismo di sintetizzarli a partire rispettivamente dalla metionina e dalla fenilalanina. Gli aminoacidi non essenziali sono l'alanina, l'arginina, l'asparagina, l'aspartato, il glutammato, la glutamina, la glicina, la prolina e la serina. E' il contenuto in aminoacidi essenziali che deve essere valutato quando si effettua un'indagine qualitativa degli alimenti introdotti con la dieta. L'acqua è fondamentale sia per garantire un'adeguata idratazione che per eliminare le sostanze tossiche: bere due litri di acqua al giorno deve essere una regola soprattutto in estate. Un'adeguata introduzione di proteine è necessaria per un corretto tono – trofismo muscolare. La quantità di proteine per assicurare un livello basale è in media di 1,2 gr./Kg al giorno.

Gli alimenti che meglio nutrono l'organismo sono i carboidrati complessi (frutta, cereali integrali, legumi) perché forniscono un adeguato apporto di nutrienti e rappresentano la fonte principale di potassio, un minerale che è il partner naturale del sodio nel meccanismo della pompa sodio/potassio. Il problema del consumo di alcool si pone nell'identificazione della quantità accettabile per poter realizzare un apporto energetico adeguato ed evitare le conseguenze tossiche. L'alcool è un nutriente che ha un alto contenuto energetico. Un grammo di alcool fornisce circa 7 Kcal. Secondo i LARN per l'alcool non si può parlare di fabbisogno perché non risponde ad un'esigenza specifica dell'organismo, ma come diversi altri principi nutritivi concorre alla copertura del fabbisogno energetico dell'organismo. Nell'assunzione delle bevande alcoliche ha importanza il modo ed il grado alcolico. Per quanto concerne i dosaggi accettabili i LARN precisano che il quantitativo deve essere tale da non superare il 10% del fabbisogno energetico. Consumare alcolici a bassa gradazione o diluiti non può se non rappresentare una soluzione ottimale. Dosi moderate di alcool assunte durante i pasti:

- favoriscono la digestione (per un'azione eccito-secretiva dell'alcool sulla mucosa gastrica mediata dalla gastrina) ;

- stimolano l'appetito (sembra che inibiscano la produzione di serotonina che agisce a livello ipotalamico sul centro della sazietà);
- determinano un aumento del livello nel sangue di colesterolo HDL svolgendo una certa protezione per le malattie cardiovascolari: tale azione sembra legata solo all'assunzione di vino ma non alla birra o ai super alcolici.

L'esercizio fisico

Nell'uomo le risposte fisiologiche all'esercizio fisico dipendono dalla frequenza, dalla durata, dalla intensità del lavoro eseguito, dall'età del soggetto, dal suo allenamento. Un soggetto allenato ha una più elevata capacità massimale di lavoro ed una maggiore resistenza alle intensità submassimali di lavoro rispetto ad un soggetto poco o niente allenato. Il costo totale del lavoro effettuato può essere valutato indirettamente misurando il consumo di ossigeno e convertendolo in chilocalorie (Kcal) o in kilojoule (KJ). All'inizio dell'esercizio fisico vi è un graduale aumento del consumo di ossigeno il quale raggiunge entro pochi minuti un livello stazionario (steady state). Se la richiesta energetica non supera quella fornita aerobicamente il livello del consumo di ossigeno sarà proporzionale al lavoro eseguito.

La misurazione del consumo di ossigeno fornisce un utile punto di riferimento per valutare l'idoneità all'attività muscolare e l'intensità dello sforzo nei diversi tipi di esercizio fisico.

L'esercizio fisico regolare, quotidiano (almeno 30 minuti), aerobico praticato in modo da migliorare la fitness cardiorespiratoria è alla base del programma preventivo e concorre a :

- stimolare la produzione del Growth Hormon;
- facilitare l'induzione del sonno (stimola la produzione di serotonina);
- esaltare il dispendio energetico;
- migliorare l'attività respiratoria e cardiocircolatoria;_
- innalzare il rendimento metabolico;
- migliorare la circolazione venolinfatica degli arti inferiori;
- facilitare l'escrezione delle tossine mediante il sudore;

- migliorare l'elasticità e la funzionalità delle articolazioni;
- migliorare la funzionalità intestinale (la serotonina stimola la muscolatura liscia);
- raggiungere un rilassamento e una tonificazione psicologica: l'attività fisica facilita l'incorporazione degli aminoacidi nel muscolo mentre il triptofano viene deviato a favore della biosintesi della serotonina;
- incrementare gli scambi di ossigeno;
- diminuire il fabbisogno insulinico;
- migliorare il legame insulina-recettore;
- ridurre l'iperglicemia (aumenta la captazione del glucosio);
- innalzare il tasso della frazione HDL del colesterolo (in particolare la sottofrazione HDL2);
- ridurre il colesterolo totale;
- ridurre i trigliceridi;
- ridurre la frazione LDL del colesterolo.

Nei muscoli scheletrici umani sono presenti, generalmente, tre tipi di fibre i quali differiscono tra loro per la capacità di produrre ATP, per la velocità di contrazione, per la resistenza alla fatica. I muscoli che svolgono un'attività continua come i muscoli posturali contengono una elevata percentuale di fibre lente di colorito rosso (fibre rosse) per la presenza della mioglobina, un pigmento respiratorio che facilita il flusso di ossigeno dal capillare ai mitocondri delle fibrocellule muscolari.

Queste fibre hanno un piccolo diametro e sono circondate da numerosi capillari e si contraggono lentamente (utilizzano ATP a bassa velocità) per cui il sangue può rifornirle di tutto l'ossigeno e i nutrienti di cui hanno bisogno: si tratta di fibre molto resistenti alla fatica. Diversamente i muscoli ai quali è richiesta una risposta pronta dispongono di un'alta percentuale di fibre veloci anaerobiche che per quanto capaci di svolgere una ragguardevole attività glicolitica contengono una scarsa quantità di mioglobina (fibre bianche), pochi mitocondri e sono circondate da una scarsa rete capillare.

Sono fibre più grandi delle rosse e producono ATP a velocità elevata ma si affaticano presto in quanto il glicogeno in esse contenuto si esaurisce rapidamente.

Il terzo tipo di fibre presenta caratteristiche comuni con i due tipi precedenti. Si tratta di fibre che si contraggono velocemente e che hanno una ben sviluppata capacità ossidativa ed una certa resistenza alla fatica. Il combustibile utilizzato dalle fibre muscolari varia oltre che per il tipo particolare di fibre anche secondo l'intensità dell'esercizio.

Alle fibre muscolari ad elevato potenziale ossidativo, negli esercizi di lieve intensità, la maggior parte dell'energia è fornita dai grassi e diversamente negli esercizi assai intensi la richiesta energetica è soddisfatta quasi totalmente dai carboidrati (glicogeno muscolare).

A livelli modesti di carichi di lavoro (camminare, nuotare, correre, andare in bicicletta) gran parte della forza sviluppata è dovuta al reclutamento di fibre anaerobiche a contrazione lenta. Con l'aumento dello sforzo vengono reclutate in proporzioni crescenti fibre anaerobiche a scossa rapida.

L'ingresso degli acidi grassi liberi (NEFA) del plasma nelle fibrocellule muscolari è probabilmente passivo nell'attività fisica aerobica e aumenta parallelamente all'incremento dell'apporto sanguigno al muscolo (attività fisica aerobica) mentre in un esercizio sopramassimale (attività fisica anaerobica) il passaggio degli acidi grassi liberi dal plasma nelle fibrocellule muscolari verrebbe inibito dagli elevati livelli plasmatici di lattato con risparmio del grasso di deposito.

Durante l'esecuzione di esercizi particolarmente intensi l'apporto di ossigeno e nutrienti con il sangue può risultare insufficiente a soddisfare la richiesta energetica. Per tale motivo le contrazioni veloci come gli scatti richiedono il reclutamento di fibre anaerobiche a scossa rapida (forniscono ATP) a velocità molto elevata mediante la glicogenolisi anaerobica utilizzando i depositi di glicogeno muscolare.

Nell'uomo i tre tipi di fibre costituiscono una sorta di sistema a tre marce che consente una migliore utilizzazione del combustibile ai vari livelli di attività muscolare. La suddivisione delle fibre è chiaramente artificiosa coesistendo in pratica nello stesso muscolo i tre tipi e presentando una graduazione di proprietà all'interno di ciascun tipo di fibre muscolari.

L'attività fisica deve essere mantenuta sotto i livelli agonistici per prevenire gli stati di stress ossidativo metabolico a livello mitocondriale e conseguentemente l'eccessiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno.

Inoltre, l'esercizio fisico, dovrebbe avere anche scopi rieducativi con particolare riguardo alla circolazione venolinfatica declive e alla mobilità articolare.

Il vissuto psichico

Si valuta:

- se si è soddisfatti del proprio status;
- la presenza di stimoli sessuali;
- la presenza di turbe dello stato cognitivo, affettivo e comportamentali;
- la facile adattabilità o meno agli ambienti nuovi o a nuove persone.

Il Sonno

La qualità e la quantità del sonno vanno indagate perché spesso permettono di risalire ad alcune cattive abitudini (bere caffè , tè, bevande con caffeina la sera, bere alcolici, fare cene luculliane, ecc.) o a situazioni patologiche (stress, insufficienza respiratoria, depressione, ...) .

Il regolare riposo notturno è di fondamentale importanza fisiologica e in modo frenetico come quello moderno assume significati rilevanti di cui dovrebbe tenere conto la progettazione urbanistica moderna (urbanistica del silenzio).

Il sonno è un momento magico , è un momento in cui non esiste più un legame con la vita ma la vita continua anche se si dorme. Quando dormiamo portiamo con noi la vita di tutti i giorni , le nostre esperienze, la nostra personalità. Il sonno è uno specchio significativo di quello che siamo. Quando indaghiamo il sonno non possiamo prescindere dalla veglia. È un errore indagare sulla tipologia del sonno senza indagare la tipologia della veglia. Un insonne che dorme durante il giorno è un insonne relativo o addirittura un ipersonne.

Il sonno viene distinto in REM (presenza di movimenti oculari rapidi : rapid eye movements) e non-REM (assenza di movimenti oculari rapidi). Il sonno non-REM è più rappresentato nella prima parte della notte mentre il sonno REM nella seconda . Il rapporto non-REM/REM passa dal

90/10 della prima metà della notte all'85/15 della seconda metà. L'insieme del primo periodo di sonno non-REM e di sonno REM costituiscono il primo ciclo (90 minuti di sonno non-REM e 10 minuti di sonno REM). Durante una notte di sonno si succedono 4-5 cicli da 100 minuti.

Il sonno non-REM o sonno lento è la fase in cui si realizza il recupero metabolico, la ricostruzione proteica (è in tale fase che vengono prodotti il Growth Hormon e la melatonina che assicurano il recupero immunitario stimolando la produzione di timopentina).

In questa fase vengono prodotti altri ormoni quali il cortisolo (top level al mattino), la prolattina, il testosterone.

Il sonno non REM è distinto in quattro stadi:

1° stadio

L'attività EEG non è differente dallo stato di veglia (ritmo alfa di alta frequenza e basso voltaggio frammisto a scoppi di attività theta). E' lo stadio del sonno leggero , dell'assopimento , del risveglio facile senza ricordo. Ha una durata di 10-15 minuti ed è lo stadio delle immagini ipnagogiche (figure complesse, variopinte, suoni ossessivi).

2° stadio

Il ritmo theta prevale diffusamente mentre compaiono i fusi del sonno (gli splindles, complessi elettrici rapidi) e complessi K (costituiti da una breve onda seguita da un'onda più lenta) che si sovrappongono ad una attività di base a basso voltaggio. È lo stadio del sonno assai profondo che si realizza dopo 10 minuti dall'addormentamento e dura circa 20 minuti. Non si ha risveglio con la luce ma con i forti rumori.

3° stadio

È lo stadio del sonno molto profondo. I fusi si sovrappongono ad onde di base lente ed ampie (le delta che hanno una frequenza di 1-2 Hz ed un'ampiezza di 100 microvolt), tendono a scomparire sia i fusi che i complessi K. Si presenta dopo 30 minuti dall'addormentamento. Si ha dissoluzione della coscienza, caduta della temperatura corporea, caduta della pressione arteriosa, rallentamento del polso, del respiro, nessuna percezione. È difficile il risveglio e si osservano sporadici movimenti oculari lenti.

4° stadio

L'EEG presenta solo onde lente ad alto voltaggio del tipo delta. In questa fase si eleva la soglia del risveglio. È la fase del sonno molto profondo. Alla fase non-REM segue quindi quella REM.

Nella fase REM si realizza il recupero psicologico, la rimozione delle situazioni di irritabilità, di ansia, di depressione, la ricostruzione del metabolismo cerebrale, il ripristino delle capacità di apprendimento e dell'attenzione, la ricostruzione della memoria, il restauro dei sistemi regolatori delle emozioni e dell'autocontrollo. Secondo una teoria neurofisiologica il sonno REM sarebbe una valvola di sicurezza per evitare l'ingorgo di informazioni al cervello e facilitarne invece l'adattamento plastico agli stimoli. In questa direzione andrebbe anche l'elevata bizzarria dei sogni contrapposta alla normalità ideativa della veglia. Le onde EEG sono a maggiore frequenza e minore voltaggio. Aumenta la frequenza cardiaca e respiratoria e compaiono movimenti oculari rapidi e movimenti del corpo che si attuano sulla base di un diminuito tono muscolare. Il cambiamento di posizione si accompagna ad interruzione del sonno. Il sonno nella fase REM è profondo e in netta discordanza con l'attività elettrica cerebrale (ritmo alfa ad elevata frequenza e basso voltaggio come in uno stato di veglia) ecco perché si parla di sonno paradossale e di tracciato desincronizzato).

La fase REM è quella dell'attività onirica. Si tratta di sogni lucidi o d'angoscia. È la fase del pavor (ci si sveglia sudati, tachicardici,...) . è in questa fase che si realizzano i sogni erotici. Il soggetto che sogna nella fase REM è il primo personaggio del sogno, il protagonista, partecipa alla scena mentre nella fase non-REM è spettatore. Ogni notte sogniamo a lungo, per circa mezz'ora e per 4-5 volte e tutto viene dimenticato a meno che il risveglio non avvenga in fase REM. Esiste una filogenesi del sogno, una scala che vede al fondo i rettili e in cima i mammiferi o meglio i neonati dei mammiferi. Anche gli insetti sognano anche se il loro sonno REM non arriva all'1%.

Tutto il mondo animale dorme anche se in modi diversi, gli uccelli dormono in posizione eretta e in equilibrio, i bovini con

gli occhi aperti, i cani e i gatti con una bassa soglia per il risveglio: hanno un'alta facilità al sonno diurno.

Cenni sulle basi anatomofisiologiche del sonno

Lo stato di veglia e di sonno sono governati da due sistemi cerebrali fra di loro antagonisti. Il sonno non è semplice assenza di veglia (uno stato passivo) ma uno stato attivo.

Durante il sonno un sistema specifico entra in attività ed inibisce il sistema di veglia e viceversa: dall'alternanza dei due sistemi antagonisti nasce il ritmo nictemerale. I due sistemi antagonisti sono prevalentemente situati nel tronco encefalico:

- il sistema reticolare ascendente mesencefalo-pontino di Moruzzi-Magoun detto anche attivante (desincronizzante l'EEG) che tende a produrre il risveglio e a mantenere la veglia;
- il sistema antagonista sincronizzante l'EEG, ipnogeno, localizzato prevalentemente nella parte inferiore del tronco dell'encefalo (bulbo).

Due centri antagonisti si trovano anche fuori dal tronco: i centri del sonno localizzati nell'ipotalamo anteriore e i centri della veglia localizzati nell'ipotalamo posteriore.

Il risveglio e il mantenimento dello stato di veglia sarebbero consequenziali ad un incessante bombardamento di impulsi afferenti che attraverso il sistema reticolare ascendente (che è in connessione bilaterale con la corteccia attraverso i nuclei a proiezione diffusa del talamo) giungono a tutto il cervello mantenendo lo stato di veglia.

Quando questo bombardamento centripeto (stimoli attivatori) si attenua (depressione dell'attività del sistema reticolare ascendente) riemergono le funzioni di importanti neuroormoni (la serotonina e la melatonina) mascherate sino a quel momento dalla pioggia di noradrenalina e dopamina dello stato di veglia. Nella produzione del sonno comunque non è esclusa la corteccia cerebrale. Basti pensare al pianto di un bambino che sveglia la madre che dorme tranquillamente durante un temporale.

Se si tiene conto che, sperimentalmente, la privazione del sonno REM causa aumento dell'ansia, della tensione nervosa, dei disturbi della coordinazione motoria, una esaltata risposta

psicomotoria con allucinazioni , aggressività onirica, ipersessualità, tachicardia, reazioni di fuga e che la privazione del sonno non-REM causa scarsa aggressività, disagio, manifestazioni ipocondriache si ha un'idea di quanto il sonno e le sue eventuali alterazioni possano condizionare lo status psicologico.

Il comportamento cosmetico

Nel questionario anamnestico una serie di domande specifiche ci permetterà di risalire, in modo orientativo, al biotipo cutaneo e alla corretta o meno gestione cosmetica della cute.

Su queste basi distingueremo:

- Pelle seborroica (Pelle untuosa, lucida, con osti follicolari dilatati e comedoni)
- Pelle seborroica disidratata (Pelle untuosa, lucida, con osti follicolari dilatati, comedoni, con sensazione di pelle che "tira e bruciore)
- Pelle seborroica disidratata e sensibile (Pelle untuosa, lucida, con osti follicolari dilatati, comedoni, con sensazione di pelle che "tira, bruciore e fastidio alle aggressioni atmosferiche)
- Pelle disidratata (Pelle che "tira, prurito e desquamazione)
- Pelle disidratata sensibile (Pelle che "tira, prurito, desquamazione e fastidio alle aggressioni atmosferiche)
- Pelle sensibile (Pelle con fastidio alle aggressioni atmosferiche e tendenza all'eritrosi)

Successivamente si passerà alla valutazione del livello di stato funzionale del corpo del paziente (età biologica) e al rapporto dello stesso alla sua età anagrafica. Le valutazioni funzionali si esplicheranno soprattutto in:

- * valutazione antropometrica;
- * valutazione della capacità fisica;
- * valutazione cutanea;
- * valutazione ematochimica;
- * valutazione psicologica;
- * visita medica generale (sistema cardiocircolatorio, sistema respiratorio, sistema gastrointestinale, sistema urogenitale, sistema sensoriale)

VALUTAZIONE ANTROPOMETRICA

Dovrà prevedere la misura del peso, dell'altezza e dello spessore delle pliche del soggetto con il successivo calcolo, dopo aver applicato le correzioni relative all'età, del BMI, della massa magra e della massa adiposa.

Con l'età diminuisce la massa magra, diminuisce il contenuto di calcio nelle ossa e cresce la massa adiposa. In particolare il tessuto adiposo che normalmente costituisce il 15% del peso corporeo, aumenta di circa il 6,3% per ogni decade di vita dai 30 ai 60 anni, per poi ridursi del 2-3% per ogni decade successiva.

il peso corporeo

Il peso corporeo è la variabile antropometrica più comunemente rilevata e l'accuratezza della sua misurazione è in generale buona. Tale valutazione va effettuata una volta la settimana e sempre con la stessa bilancia. Il soggetto da pesare deve mantenere una posizione eretta e indossare abiti leggeri, non deve calzare scarpe e i suoi piedi devono essere posizionati al centro della piattaforma. Sarebbe opportuno standardizzare il vestiario.

la statura

La statura si valuta impiegando un altimetro e secondo il piano di Francoforte: margine superiore del trago dell'orecchio sinistro in linea con il punto più basso dell'orbita sinistra.

il BMI

Dividendo il peso per il quadrato dell'altezza si ottiene il Body Mass Index che consente di valutare la presenza o meno di un rapporto peso/altezza adeguato.

Il BMI è un indice di morbilità nei confronti di malattie cardiovascolari, osteoarticolari, di dislipidemie, del diabete mellito e non può essere considerato per programmare un dimagrimento.

Il BMI non valuta l'eccesso ponderale attribuibile alla massa grassa ma alla massa corporea del soggetto comprensiva quindi delle parti magre. Il dimagrimento deve essere impostato sulla massa magra. Valori normali sono compresi tra 18,7 e 23,8 per le donne e tra 20,01 e 25 per gli uomini.

Valori superiori indicano un sovrappeso , un'obesità di 1° grado (medio grado), un'obesità di 2° grado (alto grado).

Il BMI per l'anziano richiede una correzione nel valore dell'altezza e cioè:

$h = [(età - 20) * 0.06]$ per l'uomo

$h = [(età - 30) * 0.12]$ per la donna

la plicometria

Le pliche cutanee sono rilevabili con un apposito strumento chiamato plicometro. I più noti ed usati sono quelli di Holtain, di Tanner-Whitehouse, di Harpender e Lange. Quello da noi prescelto per il suo alto grado di affidabilità e per la semplicità nella taratura è quello di Holtain.

I plicometri sono essenzialmente costituiti da una molla calibrata la cui estensione o compressione determina lo spostamento di un indice su una scala circolare o lineare proporzionalmente allo spostamento delle branche del calibro che esercitano una pressione costante sulla plica cutanea (10 g/mm²). La tecnica della misurazione deve essere accurata per evitare errori di rilevamento.

La plica va presa tra indice e pollice. La lettura eseguita direttamente in millimetri va effettuata dopo tre secondi (per comodità operativa si conta 1001 – 1002 – 1003) senza aver lasciato la presa della plica per evitare che un'applicazione troppo prolungata delle branche del calibro possa determinare una lenta deformazione (per compressione) della plica stessa. Poiché possono esserci differenze tra gli emisomi del corpo è consigliabile, per ridurre il più possibile l'imprecisione della valutazione , misurare le pliche o da entrambi i lati o ripetendo la misurazione sul lato non dominante (solitamente il sinistro). È opportuno eseguire sempre tre rilevamenti sullo stesso punto e utilizzare poi la media. Il paziente è in posizione eretta, rilassato, con le braccia ai lati del corpo.

Si misurano gli spessori di 4 pliche cutanee:

- la bicipitale (al punto medio della faccia anteriore del braccio);
- la tricipitale (al punto medio della parte posteriore del braccio);
- la sottoscapolare (passa trasversalmente sotto l'angolo

inferiore della scapola: viene sollevata con una inclinazione infero-laterale formante un angolo di circa 45° con il piano orizzontale passante appena sotto l'angolo inferiore della scapola);

- la sovrailiaca (viene presa sopra la linea medioascellare appena sopra la cresta iliaca: viene sollevata appena posteriormente alla linea medio-ascellare ed è inclinata infero-medialmente di 45° rispetto al piano orizzontale).

Con questa valutazione si calcola la massa grassa, la massa magra, il peso ideale. Vengono adottati gli schemi plicometrici di Durnin. Misurati gli spessori delle pliche bicipitale, tricipitale, sottoscapolare e sovrailiaca si commuta il totale , espresso in millimetri, nel valore percentuale della massa grassa riportato sulla colonna corrispondente al sesso e all'età del soggetto.

Per calcolare la massa grassa (MG) o Fat Mass (FAT) espressa in Kg si applica la seguente formula

$MG (Kg) = \% \text{ di Grasso} \times \text{Peso} / 100.$

La percentuale di grasso viene moltiplicata per il peso attuale del soggetto e si divide per 100.

Quindi si calcola la massa magra (MM) o Fat Free Mass (FFM) sottraendo al peso assoluto la massa grassa :

$MM (Kg) = \text{Peso} - MG.$

A questo punto si calcola il peso ideale (PI). Si applica la seguente formula :

$PI = 100 / (100 - \% \text{ Grasso Normale}) \times \text{Massa Magra}.$

È possibile , inoltre, calcolare il grasso in eccesso (GE) sottraendo al peso attuale il peso ideale :

$GE = P - PI = Kg$

L'area muscolare del braccio

Applicando una formula specifica si calcola l'area muscolare del braccio (AMA). MAC è la circonferenza mediana del braccio , PB il valore della plica bicipitale, PT quello della plica tricipitale. Tale formula permette di sottrarre all'area totale del braccio l'area della porzione adiposa ottenendo la superficie relativa al muscolo e all'osso. Correlazioni tra valori medi della popolazione maschile e femminile con misurazioni assolute (RMN) permettono di rapportare il risultato alla massa muscolare totale e di valutare il trofismo

muscolare totale del soggetto. Questo esame deve essere completato da una semeiotica diretta dello stato della muscolatura osservando il paziente sia in posizione ortostatica che clinostatica al fine di evidenziare cedimenti di tessuto conseguenti alla gravità. In soggetti sani dai 20 ai 70 anni i valori di AMA devono tendere dai 60 ai 68 cm² negli uomini e dai 30 ai 35 cm² nelle donne.

T.B.W.

Per calcolare il T.B.W. potrebbe avere significato l'applicazione della seguente equazione dove 140 significa il dosaggio normale del sodio in mE/l:

$$T B W = \text{Peso ideale} \times 0,6 \times 140 / \text{Natriemia}$$

La prova della diluizione

La prova della diluizione serve per individuare una condizione di ritenzione idrica.

Nella notte precedente il paziente non deve bere. La mattina, a digiuno, svuota la vescica e gli si dà da bere 1 litro di acqua da consumare in 15 minuti. Quindi si raccolgono le urine ogni mezz'ora nelle 4 ore successive. Nel soggetto normale buona parte dell'acqua viene eliminata entro 1 ora. Dopo 2 ore l'eliminazione ha raggiunto i 2/3 di quella ingerita. Dopo 4 ore è completa.

Una eliminazione del 90% deve ancora considerarsi normale. Se le urine sono inferiori a 900 cc significano una condizione di ritenzione idrica.

VALUTAZIONE DELLA CAPACITA' FISICA

Prevede la determinazione del VO₂ con lo "step test" e della mobilità articolare con asta e compasso.

Sulla base dei risultati ottenuti si procederà alla istituzione di un programma di attività fisica con fini di aumento della capacità respiratoria, di potenziamento muscolare o di mobilità articolare.

Il massimo consumo di ossigeno

Il massimo consumo di ossigeno è la più elevata quantità di ossigeno che l'individuo utilizza durante il lavoro fisico mentre respira aria a livello del mare. Tale valutazione non può essere fatta con mezzi diretti che prevedono apparecchiature troppo costose né con test massimali che, in

soggetti non adeguatamente allenati potrebbero risultare controproducenti o rischiosi. Si utilizza il nomogramma di Astrand che collega linearmente la frequenza cardiaca con il VO₂.

La prova consiste nel salire e scendere per 3 minuti su uno scalino (di 40 cm di altezza per gli uomini e di 30 cm di altezza per le donne) al ritmo di 30 salite e discese complete al minuto. Contemporaneamente si misura con un cardiografometro la frequenza cardiaca alla fine del 3° minuto quando questa si è stabilizzata.

Si cerca sulla scala relativa (degli uomini o delle donne) il peso del soggetto, si legge su quella del VO₂ (a destra) il valore del normale consumo del VO₂. Si traccia poi una linea di congiunzione con la frequenza cardiaca rilevata intersecando il valore del VO₂ max (sulla scala intermedia).

Il valore trovato va poi corretto con un fattore relativo all'età del soggetto. Una buona physical fitness in un soggetto non allenato è di 40 ml di O₂, K⁻¹ m⁻¹ se per le donne si utilizza lo stesso gradino degli uomini occorre utilizzare la stessa scala degli uomini. Se si dispone di un cicloergometro l'esecuzione del test è ancora più facile. Basta far fare al soggetto uno sforzo di una intensità tale da mantenersi entro le frequenze cardiache indicate (120-150 battiti/minuto) quindi a 50-100-150 watt, secondo l'età.

Nel caso del cicloergometro viene considerata con le modalità precedenti la scala relativa (disposta a sinistra). Se la frequenza di 30 salite al minuto è troppo elevata come nel caso di alcuni soggetti sedentari (la frequenza cardiaca supera i 150-160 battiti al minuto) si può ridurre la frequenza di salita. In questo caso nell'usare il nomogramma di Astrand si deve ricorrere ad un artificio. Occorre ridurre il peso del soggetto proporzionalmente alla riduzione della frequenza di salita sullo scalino.

Nel caso di un soggetto di 60 Kg che sale 15 volte al minuto sul gradino la frequenza delle salite è ridotta del 50%. Si può fare finta di avere a che fare con un paziente di 30 Kg che sale ad una frequenza di 30 volte al minuto. Se lo stesso soggetto sale 20 volte al minuto consideriamo l'individuo di 40 Kg che sale 30 volte al minuto (abbiamo ridotto di 1/3 il

peso del soggetto proporzionalmente alla riduzione della frequenza delle salite che era infatti in questo caso di 1/3).

È buona norma eseguire il test 2 volte a carichi diversi e fare una media dei due VO2 max trovati.

La flessibilità o mobilità articolare

La flessibilità o mobilità articolare è la capacità di compiere gesti con l'impiego dell'escursione articolare più ampia possibile . la valutazione della flessibilità può essere effettuata attraverso la misura dell'ampiezza dell'escursione angolare delle diverse articolazioni.

Le più importanti articolazioni da studiare sono:

- il cingolo scapolo-omerale;
- la cerniera lombo-sacrale;
- la coxo-femorale.

La mobilità del cingolo scapolo-omerale si studia facendo impugnare una bacchette graduata (si tratta di un'asta graduata che raggiunge i 50 cm da ogni lato partendo da uno zero centrale) e facendo effettuare una circonduzione con le braccia tese a vari livelli di impugnatura. La cerniera lombo-sacrale si valuta con un banchetto graduato; il soggetto, seduto in terra poggia i piedi al banchetto e si allunga con le mani sino a raggiungere la misura massima possibile.

L'articolazione coxo-femorale si misura facendo allargare , al soggetto seduto per terra con le spalle poggiate al muro, le gambe al massimo di apertura e valutando l'angolo con un goniometro.

VALUTAZIONE CUTANEA

La valutazione cutanea inizia stabilendo il fototipo. Vengono considerati tre aspetti:

- * se il paziente va incontro ad eritema nei primi 20 minuti di esposizione al sole (la dose eritematogena minima è appunto di 20 minuti);
- * se fa efelidi;
- * se si abbronzava.

Si utilizza come riferimento la classificazione del fototipo di Cesarini .

Fototipo	Colore capelli	Colore pelle	Efelidi	Eritema
Abbronzatura		(inverno)		
0 (albino) esposizione	Bianco 0	Roseo	0	Ad ogni
I esposizione	Rosso Leggera	Lattescente	+++	Ad ogni
II esposizione	Dorato Leggera	Chiaro	++	Ad ogni
III esposizione	Castano Media	Chiaro	++	Ad ogni
IV esposizione	Biondo Media	Chiaro	0	Ad ogni
V abbronzatura	Castano scuro Intensa	Scuro	0	Prima dell'
VI Intensa	Bruno	Scuro	0	0
Negroide	Nero	Nero	0	0

Classificazione del fototipo secondo Cesarini.

Esame obiettivo cutaneo distrettuale

Ispezione

Si effettua una valutazione ad occhio nudo, con luce fredda e lente di ingrandimento e con luce di Wood e lente di ingrandimento di tutta la pelle ma con attenzioni particolari al viso.

Con l'ispezione a vista si valutano:

- * il colorito della pelle;
- * la luminosità della pelle;
- * la presenza di inestetismi vari: possono essere presenti discromie (ipermelaniche e ipomelaniche), couperose, rughe,

papule, angiomi, eritrosi, desquamazioni, milio, telengectasie, rosacea, cicatrici acneiche, cisti, lentigo simplex, efelidi, peluria accentuata, nevi, fibromi penduli.

Il colorito della pelle

Il colorito della pelle normalmente varia dal roseo pallido al roseo accentuato, al brunoastro. E' determinato dalla vascolarizzazione, dal grado di irrorazione dei capillari cutanei (componente rosa), dal contenuto del sangue in globuli rossi, dal contenuto dei globuli rossi in ossiemoglobina (HbO₂) che conferisce la tonalità rosa, dallo spessore dello strato corneo (componente grigia), dalla pigmentazione melanica (componente bruna).

Le principali variazioni patologiche del colorito della pelle possono essere:

- * il pallido dei soggetti anemici (le mucose possono denunciare un pallore ancora più accentuato come a livello congiuntivale. Variazioni del colorito pallido sono: il clorotico che è un pallido tendente al verdognolo, il cachettico che è un pallido paglierino, il cera vecchia che è un pallido con sfumature giallognole e che si riscontra nell'anemia perniciosa);

- * il rosso per aumento dei globuli rossi e dell'emoglobina (come nel morbo di Vaquez) o per vasodilatazione cutanea (ipertono vago-vagale);

- * il giallo (itterico) che esprime un aumento della bilirubina nel sangue oltre i gr 2% (a seconda della sua intensità si passa dal subittero alle sclere e al frenulo della lingua all'ittero franco con possibili sfumature verdiniche, oro, brunastre nelle forme di tipo colostatico cronico);

- * il bronzino (nella malattia di Addison: si ha una melanodermia per abbondante deposito di melanina, da iperfunzione ipofisaria; nella emocromatosi o diabete bronzino o cirrosi pigmentaria: si ha deposizione nella cute di emosiderina);

- * Il cianotico: si tratta di un colorito bluastro della cute e delle mucose.

Nella cianosi, indipendentemente dai valori di ossiemoglobina, nei capillari scorrono emazie con elevate concentrazioni di emoglobina ridotta (HbH). Il sangue

arterioso perde allora il suo colore rosso vivo acquistando tonalità cromatica blu.

La concentrazione ematica assoluta capace di determinare cianosi è pari a gr 0,5% di HbH.

L'intensità della cianosi non è necessariamente proporzionale alla concentrazione dell'emoglobina ridotta.

Il valore soglia è relativo alle situazioni di anemia o di poliglobulia: è difficilmente evidenziabile nell'anemico mentre al contrario nel caso di una poliglobulia si può verificare anche se la PaO₂ è normale.

La cianosi può essere distinta in:

- * centrale: è espressione di diminuzione della PaO₂ dell'aria atmosferica, ipoventilazione polmonare, alterata diffusione dell'ossigeno, alterazione del rapporto ventilazione/perfusione, ipertensione polmonare, fistole artero-venose polmonari, shunts intrapolmonari multiple, emoglobina a bassa affinità per l'O₂, da aumentata concentrazione di metaemoglobina come nel caso di agenti ossidanti quali nitriti, nitrati, sulfamidici, anilina, fenacetina, da aumentata concentrazione di sulfoemoglobina, da metemalbuminemia,...);

- * periferica: è espressione del rallentamento del flusso sanguigno come nel caso di una insufficienza cardiaca, di una insufficienza venosa cronica. In pratica si realizza una maggiore estrazione di O₂ da parte dei tessuti con un forte aumento della emoglobina ridotta (HbH).

Clinicamente non è facile distinguere una cianosi centrale da una cianosi periferica perché anche quest'ultima può essere generalizzata. In corso di cianosi periferica sistemica possono essere utili criteri differenziali quali il non interessamento della lingua e le modificazioni del colore del lobo auricolare dopo massaggio.

Il colorito cianotico interessa inizialmente delle zone dell'ultimo tratto vascolare (le mani, i piedi, le orecchie) e il seno che rispetta le stesse regole flebostatiche di gravità.

La PaO₂ è normale nella cianosi periferica e ridotta in quella centrale (emogasanalisi).

Con luce fredda e lente di ingrandimento si valutano:

- * la presenza di osti follicolari dilatati;

* la tessitura della pelle (a grana fina o grossolana);
 * le discromie non altrimenti evidenziabili ad occhio nudo.
 Con luce di Wood (ultravioletta) e lente di ingrandimento si valutano:

* la presenza di osti follicolari dilatati;
 * la presenza di comedoni di colorito giallo o arancione (a seconda lo stato di ossidazione del sebo);
 * se una discromia ipermelanica ha una localizzazione solo epidermica o anche dermica: le discromie ipermelaniche dermiche diventano meno evidenti quando vengono illuminate con la luce di Wood viceversa quelle epidermiche appaiono più evidenti.

In dermatologia la luce di Wood viene impiegata per porre diagnosi di micosi e psoriasi (colore argenteo della squama).

Palpazione

Si valutano:

* la levigatezza;
 * l'untuosità;
 * la granulosità;
 * la ruvidità;
 * lo spessore;
 * l'elasticità (si prende una plica cutanea e si effettua una leggera torsione e si valuta la rapidità del recupero morfologico).

La termometria cutanea

Si usa un termometro specifico per la valutazione delle temperature esterne. Il valore trovato è naturalmente in funzione della temperatura ambiente e dello stato della circolazione capillare cutanea.

Zone	Temp. ambiente 22°	Temp. ambiente 27 °
	Temp. ambiente 30°	
Gambe	30,8	32,8
		34,9
Fondoschiene	32,5	34,3
		35,7
Spalle	32,8	34,9
		36

Petto	33,1	34,7
		35,9
Addome	33,3	34,7
		35,9
Braccio	32,3	34,5
		35,9
Testa	34,1	34,5
		35,9
Piedi	27,9	28,8
		34,5
Mani	30,4	33,3
		35

Valori normali di termometria.

La corneometria

La corneometria serve per la valutazione dell'idratazione della pelle. Si impiega un apparecchio denominato corneometro che misura il passaggio di corrente attraverso lo strato corneo, ovviamente proporzionale all'idratazione di questo. Esiste un rapporto diretto tra lo stato di idratazione del corneo e quello del derma. I rilievi vengono effettuati al centro della fronte, sul regione frontale destra, sulla regione frontale sinistra, sullo zigomo destro, sullo zigomo sinistro, sulla regione preauricolare destra, sulla regione preauricolare sinistra, sull'ala del naso destra, sull'ala del naso sinistra, sul mento. Una corneometria normale è pari a 100.

La sebometria

Per sebometria si intende la misurazione gravimetrica dei lipidi di superficie.

Si impiega un apparecchio denominato sebometro costituito da un nastro scorrevole situato all'estremità di un supporto che viene premuto sulla superficie cutanea.

Al contatto con la cute il nastro si impregna di sebo ed acquista una trasparenza che è proporzionale alla quantità di sebo. Una volta assorbito il sebo cutaneo, il nastro scorrevole all'estremo del supporto viene inserito in un apparecchio che misura la riduzione del passaggio di luce attraverso il nastro stesso.

Un apposito microprocessore converte poi i valori di trasparenza in valori gravimetrici. I rilievi vengono effettuati nelle stesse regioni previste per la valutazione corneometrica. La sebometria oltre che per effettuare una corretta diagnostica del biotipo cutaneo è utile per monitorare l'effetto di alcuni farmaci come gli estroprogestinici, i retinoidi e per valutare l'effetto dei cosmetici che si propongono per interferire con i livelli dei lipidi di superficie.

Zone	Valori
Fronte	95-235
Guancia	80-200
Nuca	20-60

Valori normali di sebometria.

La pHmetria

La pH-metria serve per valutare il pH della pelle: si impiega il pHmetro che è costituito da un elettrodo collegato ad una unità centrale e funziona ponendo a contatto con la superficie cutanea l'estremità dell'elettrodo. Il valore del pH della pelle deve essere acido. Nelle pelli grasse si ha la tendenza alla basicità. Sulla base dei risultati di questa valutazione si possono impiegare cosmetici pH-regolatori e si può valutare l'effetto dei prodotti cosmetici capaci di modificare il pH cutaneo (saponi, shampoo, deodoranti).

I valori del pH variano a seconda i diversi distretti cutanei.

Zone	Valori medi del pH
Cuoio capelluto	4
Viso	4,7
Ascelle	6,5
Pieghe mammarie	6
Tronco	4,7
Cosce e gambe	4,5

Il test di sensibilità

Il test di sensibilità messo a punto da Bartoletti e Ramette serve per la valutazione della sensibilità cutanea.

Si impiega acido lattico al 15%. Senza informare il paziente si bagna un batuffolo di cotone (o una garza) con della fisiologica e un altro batuffolo di cotone con dell'acido lattico al 15%.

Quindi si passa su una delle guance il batuffolo imbibito di fisiologica e sull'altra guancia quello imbibito di acido lattico al 15% contemporaneamente.

Si effettua la lettura del test (chiedendo al paziente le sensazioni soggettive quali pizzicore, bruciore, lieve senso di fastidio, nessuna sensazione) e si osserva la presenza o meno di una lievissima irritazione rosea nell'area dove è stato applicato l'acido lattico al 15% , a 20 secondi, a 2 minuti, a 5 minuti. La positività di tale test è indicativa di pelle sensibile.

Il dermografismo

IL dermografismo permette di stabilire se una pelle è disposta a subire insulti: è rappresentato dalle reazioni vasomotorie capillari alla stimolazione meccanica. Si provoca strisciando una punta smussa sulla pelle.

Si può avere un dermografismo bianco o un dermografismo rosso. Il primo si manifesta con pressioni leggere e predomina nell'addome mentre è meno evidente agli arti e al torace e si riscontra più facilmente negli uomini. Il secondo si manifesta per stimolazioni più energiche e predomina al torace, alla faccia mentre è meno evidente all'addome e agli arti e si riscontra più facilmente nelle donne.

Il dermografismo bianco è costituito dalla formazione di una stria bianca lungo la linea di cute strisciata ed è dovuto alla vasocostrizione capillare. Il dermografismo rosso è rappresentato da una stria rossa lungo la linea di cute sottoposta a sollecitazione meccanica ed è dovuta a vasodilatazione dei capillari (liberazione di sostanze istaminosimili o di amine vasoattive).

Abitualmente negli individui normali con una stimolazione di media intensità si ha dapprima una fugace stria bianca seguita da una rossa con delle varianti nell'uno e nell'altro senso a seconda della sede, del sesso, dell'intensità dello

stimolo. La persistenza della stria bianca si verifica in condizioni di situazioni vagotoniche. La comparsa di una stria rossa che permane a lungo è segno di situazioni di spiccata reattività vasomotoria.

La valutazione del biotipo cutaneo

La pelle può essere:

- * normale;
- * seborroica;
- * secca (disidratata o asteatosica);
- * sensibile;
- * invecchiata.

La pelle normale

Per convenzione la pelle è normale se i dati ottenibili con le valutazioni anamnestiche , l'ispezione, la palpazione, le misurazioni varie (corneometria, pH-metria, sebometria, termometria, test di sensibilità) descrivono una pelle in equilibrio (corneometria normale, pHmetria normale, sebometria normale, termometria normale, test di sensibilità negativo).

Una pelle normale si presenta chiara con sfumature rosee, è trasparente, luminosa. All'ispezione diretta, con lente e luce fredda, con lente e luce di Wood non presenta osti follicolari dilatati, comedoni, discromie ipermelaniche o ipomelaniche, microcisti, asperità, couperose, rughe, screpolature. Alla palpazione si presenta liscia, lubrificata, elastica , non ispessita, con estensibilità normale (se è aumentata l'estensibilità della pelle è perché si è verificato uno scollamento tra i piani cutanei), con un giusto turgor (un turgore eccessivo potrebbe essere causato da un disturbo circolatorio linfatico e potrebbe rivelarsi maggiormente al mattino).

La pelle seborroica

Una pelle seborroica si presenta all'ispezione con un colorito grigiastro perché ispessita (ipercheratosi dello strato corneo), opaco, lucida sulla T facciale (il trucco non tiene bene), con osti follicolari dilatati. Si possono notare microcisti.

La luce di Wood evidenzia comedoni di colore giallo o arancio a seconda dello stato di ossidazione del sebo. Alla palpazione si evidenzia l'aumento di spessore, la presenza di microcisti.

La sebometria è aumentata ma potrebbe essere diminuita per eventuali trattamenti delipidizzanti, impiego di anticoncezionali, trascuratezza, menopausa, cattivo funzionamento dell'apparecchio rilevatore.

La corneometria può essere normale ma non infrequentemente può essere diminuita per disidratazione dovuta alla non abitudine mattutina all'idratazione per il timore di rendere la pelle ancora più lucida e che tenga ancora meno il trucco.

La pelle seborroica va idratata con un cosmetico idratante per pelli grasse: si impiegano a tale scopo cosmetici evanescenti olio in acqua (O/A) e con eccipiente non robusto.

Il pH può essere normale ma a volte basico per la fermentazione della flora batterica. In tal caso è opportuno usare cosmetici pH regolatori per acidificare la pelle. Il cosmetico pH regolatore va utilizzato con parsimonia perché potrebbe diventare irritante. La pelle seborroica può diventare sensibile e fragile se disidratata o sottoposta a trattamenti aggressivi.

Il test di sensibilità è solitamente negativo ma può diventare positivo se la pelle seborroica è disidratata. Il sebo è il primo antirughe naturale: il film idro-lipidico è una emulsione acqua in olio (A/O). I danni da fotoesposizione non saranno mai rilevanti per la pelle seborroica che è una pelle ispessita che tende alla desquamazione e va facilmente incontro a dermatofitosi e a situazioni di dermatite seborroica.

La secrezione sebacea non sarebbe alterata solo dal punto di vista quantitativo ma anche dal punto di vista qualitativo. Si verificherebbe un difetto intrinseco nelle vie deputate alla biosintesi lipidica.

Ad un'analisi biochimica il sebo in tali casi rivela:

- * un aumento della quota assoluta dei lipidi di superficie;
- * un aumento relativo delle quote di colesterolo libero, trigliceridi, paraffine;
- * una diminuzione relativa di squalene, cere, acidi grassi liberi con rapporto acidi grassi saturi/ acidi grassi insaturi aumentato.

La riduzione dello squalene e delle cere costituisce un indice diretto della modificata composizione del sebo cui farebbe seguito una variazione delle sue caratteristiche fisiche.

In particolare un aumento della fluidità del sebo comporterebbe una sua maggiore fuoriuscita dalla ghiandola sebacea e una sua aumentata dispersione sulla superficie cutanea: verrebbe meno di conseguenza il grado di tensione superficiale che secondo la free back theory risulta essere uno dei principali fattori inibitori dell'escrezione sebacea. La modificata composizione del sebo gioca un ruolo fondamentale nella selezione della flora microbica cutanea: è infatti risaputa l'importanza degli acidi grassi insaturi come batteriostatici e fungistatici.

Gli acidi grassi saturi costituiscono uno dei principali substrati per la crescita del pityrosporum orbicolare.

L'anomala crescita di questo lievito sarebbe quindi da riferire alla presenza di un substrato ideale e alla mancata inibizione competitiva da parte di altre specie che si possono sviluppare solo in presenza di concentrazioni adeguate di acidi grassi insaturi.

La pelle secca

Fattori esterni ed interni possono provocare stati più o meno accentuati di disidratazione cutanea. Tra i fattori esterni si citano:

- * le aggressioni climatiche e ambientali;
- * le aggressioni chimiche.

Vento, freddo, umidità relativa dell'ambiente quando intervengono separatamente o congiuntamente possono provocare disidratazione dello strato corneo con formazione di pelle secca, ruvida, desquamata, screpolata. Il contatto prolungato con l'acqua malgrado la protezione del film idrolipidico causa un impoverimento in NMF (fattore idratante cutaneo).

Il film idro-lipidico è il mantello acido che ricopre l'epidermide proteggendola. E' disposto in forma pressoché continua sulla superficie dello strato corneo ed è costituito da sostanze di provenienza diversa: prodotti di secrezione delle ghiandole sudoripare eccrine e delle ghiandole sebacee, aggregati polipeptidici provenienti dal disfacimento dei

corneociti, da sostanze di natura purinica e glucidica derivanti dalla enucleazione dei cheratinociti ed ai lipidi di natura cellulare (diversi quindi da quelli sebacei). Questa miscela ha il compito di proteggere la cute e mantenere idratato lo strato corneo.

I saponi alcalinizzano la pelle negativamente. Tensioattivi, solventi minano tale mantello protettivo. Tutti i detergenti emulsionando e solubilizzano la frazione lipidica.

Alcuni fattori interni possono ripercuotersi sullo stato di idratazione (superficiale e profonda) della pelle: lo shock emorragico, un sovraccarico di NaCl nelle zone extracellulari dell'organismo, l'invecchiamento del collagene con la sua diminuita capacità di ritenzione idrica, uno stato febbrile.

La pelle può essere secca perché disidratata o perché asteatosica. La diagnosi differenziale è possibile effettuarla con delle misurazioni quali la corneometria e la sebometria. La pelle secca è una pelle che presenta squame, è screpolata, rugosa, ruvida al tatto, soggettivamente tira, prude, pizzica. La pelle asteatosica è più facilmente aggredibile dai segni del tempo perché è povera di quell'antirughe naturale che è il sebo. La pelle disidratata è espressione di un aumento della perspiratio insensibilis.

La pelle sensibile

Esiste un tipo di pelle che diventa sensibile progressivamente e un tipo di pelle che diventa sensibile improvvisamente. La sensibilità progressiva prevede un'alterazione del film idrolipidico e compare in una pelle chiara, setosa. Un certo giorno diventa difficile la tollerabilità agli agenti atmosferici (freddo, vento, sole, caldo), ai cosmetici, ai farmaci. Una pelle seborroica sottoposta a trattamenti delipidizzanti può andare incontro ad una progressiva sensibilizzazione.

La normalizzazione del film idro-lipidico può rendere negativo il test di sensibilità.

Nella sensibilità improvvisa nell'arco di 48 ore compare eritema e desquamazione. Il test di sensibilità è intensamente positivo: diventa negativo normalizzando il film idro-lipidico.

La pelle invecchiata

La pelle invecchiata può essere espressione di un invecchiamento fisiologico per cui le rughe saranno sottili e conseguenti ad un rallentamento del turnover cellulare, ad una diminuzione del tessuto elastico, ad una diminuzione moderata e ad una minore capacità rigenerante dei vasi cutanei, alla biosintesi di un collagene non ben strutturato. Mentre l'elastina ha il suo zenit a 25 anni di vita il collagene aumenta fino alla vecchiaia (oltre i 60 anni). I più importanti tipi di collagene (tipo I e tipo III) presentano con l'età delle variazioni tipiche. Se in un giovane il rapporto tra il tipo I e il tipo III è di 1:3 nell'anziano è spostato a favore del tipo I ed è 1:1. L'aumento del collagene di tipo I non porta ad un grande intreccio trasversale delle fibrille in fibre più voluminose ma ad un reticolo irregolare intrecciato mediante proteoglicani e glicosaminoglicani. Nei casi di invecchiamento fotoindotto le rughe saranno profonde, di aspetto irregolare, a grana spessa e saranno conseguenti ad una produzione anarchica di tessuto elastico anomalo (elastosi), alla degradazione importante e alla perdita del collagene, ad una importante compromissione della capacità rigenerante dei vasi.

Si distinguono rughe lineari, glifiche, grinze (creases), increspature (crinkles), pieghe naso-geniene.

Le rughe lineari sono quelle tipiche: la disposizione dei solchi è determinata dalla contrazione dei muscoli mimici del viso secondo angolature perpendicolari alla muscolatura stessa (rughe frontali, linee di corrugamento, rughe peribuccali, zampe di gallina).

Le rughe glifiche sono il segno tipico del danno attinico. Si tratta di un'accentuazione della normale pieghettatura cutanea causata da processi di elastosi. Tali rughe decorrono obliquamente e perpendicolarmente agli altri tipi. Sono distribuite senza una geografia precisa.

Le grinze sono le pieghe del sonno. La loro distribuzione è determinata dalle posizioni assunte durante il sonno e decorrono perpendicolarmente attraverso le rughe lineari. Un esempio di questo tipo sono le rughe verticali della fronte.

Le increspature sono causate dal collasso delle fibre elastiche verticali subepidermiche e dalla conseguente mancata aderenza tra derma ed epidermide. Sono presenti negli anziani anche nelle aree fotoprotette.

Le pieghe naso-labiali delimitano i confini tra le maggiori masse muscolari del viso (soprattutto l'orbicolare della bocca e i masseteri). La cute in eccesso cade in senso gravitazionale.

Aspetti tipici dell'invecchiamento cutaneo fotoindotto sono l'ispessimento della cute, il colorito giallastro, la presenza di pieghe e rughe, le ipercromie, i rilassamenti, l'eritrosi, le teleangectasie a trama diffusa.

Il tricogramma

Il tricogramma consiste nel prelevare un campione di capelli e valutare il loro numero in rapporto ai differenti stadi del ciclo pilare.

Il follicolo pilifero una volta completato il suo sviluppo andrà incontro a periodi di crescita, di involuzione, di quiescenza. Questo ciclo vitale è distinto in 3 fasi: l'anagen che corrisponde alla crescita, il catagen che corrisponde alla involuzione e il telogen che corrisponde al riposo.

Quando il follicolo entra nella fase catagen il normale numero di mitosi che consente al capello di crescere diminuisce gradualmente fino ad arrestarsi. Dopo l'arresto delle mitosi il follicolo entra nella fase di involuzione che porterà alla scomparsa del suo segmento inferiore. Le strutture follicolari, in particolare la membrana vitrea e la guaina connettivale iniziano a corrugarsi retraendosi verso la superficie dermica. La guaina interna della radice si assottiglia e scompare. Le cellule della guaina esterna della radice formano una specie di sacchetto che giunge fino alla papilla dermica che perduta la sua vascolarizzazione si riduce di volume. Si entra così nella fase di riposo o telogen. In questa fase il pelo somigliante ad una clava infilata nel sacchetto connettivale rimane sino a quando non viene espulso dalla crescita di un nuovo pelo in quello stesso follicolo e cioè fino ad una nuova fase di anagen. In questa fase si riaccendono le mitosi nella matrice bulbare e per cui il bulbo proliferando torna a contatto con la papilla dermica. La vascolarizzazione si rende

nuovamente evidente e vengono ricostituite le strutture proprie del follicolo.

Le 3 fasi descritte seguono dei tempi di durata riconducibili alla regola del 3-3-3: la fase anagen dura 3 anni, la catagen 3 settimane, la telogen 3 mesi.

La tecnica del tricogramma

Il materiale usato per l'esame è dato da: un pettine, uno stiletto appuntito, una kocker con le mascelle ricoperte di gomma, dei vetrini porta e coprioggetto, della colla Eukitt, un microscopio ottico con visore.

Le modalità tecniche da effettuare sono le seguenti:

- 1) Si separano i capelli della zona da studiare con una scriminatura diritta;
- 2) Si isola e si allinea con la punta dello stiletto una fine ciocca;
- 3) Si dispongono le pinze di kocker il più vicino possibile alla radice dei capelli e si sradica con un movimento secco e rapido una ciocca di almeno 50 capelli;
- 4) Si dispongono i bulbi sul vetrino portaoggetti immergendoli nella colla e coprendoli con un vetrino coprioggetto evitando la formazione di bolle;
- 5) Si esaminano, identificano, contano i capelli nelle varie fasi.

Per un solo tricogramma sono necessari 3 prelievamenti. Il 1° parietale basso a cm 3 al di sopra la sommità del padiglione dell'orecchio. Il 2° frontale a cm 4 avanti il punto medio di una linea che unisce l'inserzione dei 2 padiglioni auricolari. Il 3°, occipitale alto, al vertice, sotto la bozza occipitale esterna. Il prelievo parietale basso serve come zona di riferimento. E' necessario fare passare un periodo di almeno 5 giorni dall'ultimo shampoo al fine di evitare risultati viziati per eliminazione dei capelli in telogen.

Il capello nello stadio anagen è caratterizzato da:

- * un bulbo piramidale pigmentato per l'attività melanocitaria circondato da una guaina traslucida;
- * una impronta papillare a proboscide;
- * persistenza del midollo a livello del fusto del pelo.

Il capello nello stadio di anagen si può presentare anche scolorito con bulbo affilato e senza guaina; questa forma

viene definita anagen nudo o secondo Braun-Falco e Grosshans distrofico tipo 1.

Quando il fusto del capello presenta una o più tacche (tacche di Pinkus) viene definito distrofico tipo 2.

Il capello distrofico è un capello che ha subito delle aggressioni.

Il capello nello stadio catagen si presenta con bulbo a coda di radice, fusto pilare non pigmentato, regressione e perdita di regolarità della guaina. Il capello nello stadio telogen si presenta con un bulbo a clava non pigmentato, assenza di pigmento nel fusto, assenza di guaina epiteliale. Sulla base dei lavori sul tricogramma compiuti da Kligman, Barman, Braun-Falco si considerano normali le seguenti percentuali:

- * anagen (85-90%);
- * catagen (1%);
- * telogen (9-14%);
- * distrofici (1-3%).

Il rapporto anagen/telogen è maggiore di 5.

I quadri patologici si possono distinguere in 3 tipi.

Il tricogramma telogen

Il tricogramma telogen è caratterizzato da un aumento dei capelli in telogen e da una diminuzione di quelli in anagen ed è quanto si osserva:

- * nelle alopecie androgenetiche maschili e femminili;
- * negli effluvi telogen come nell'alopecia post-partum, nelle malattie infettive, dopo interventi chirurgici o shock psicologici, nello stress, nelle sindromi depressive;
- * per cause tossiche o nel trattamento con androgeni o anticoagulanti.

Il tricogramma distrofico

Il tricogramma distrofico è caratterizzato da una diminuzione di capelli anagen normali e da un aumento di capelli anagen distrofici con un numero invariato di capelli telogen. Si riscontra:

- * nelle alopecie acute diffuse come quelle che accompagnano le nefropatie croniche e le enterocoliti;
- * nell'alopecia aerata e nella psoriasi;
- * nelle terapie con ciclofosfamide, antimicotici, vitamina A;
- * nella tricotillomania.

Il tricogramma telodistrofico

Il tricogramma telodistrofico è caratterizzato da diminuzione dei capelli anagen normali e aumento dei capelli telogen e anagen distrofici. Si riscontra:

- * nell'alopecia aerata e nella pseudo-area;
- * nelle alopecie diffuse gravi femminili;
- * nelle anomalie congenite del cuoio capelluto;
- * nelle cure cosmetiche aggressive come le cotonature, le tinture, le permanenti, gli shampoo frequenti e molto detergenti.

Il tricogramma presenta un valore diagnostico consentendo di conoscere la durata relativa degli stadi anagen e telogen. Fornisce una valutazione prognostica perché l'incremento del numero dei capelli telogen è funzione della gravità dell'alopecia, un numero elevato di capelli catagen indica una caduta imminente, permette di seguire obiettivamente un trattamento attivo per la caduta dei capelli e permette di eliminare le false alopecie che accusano i malati preoccupati a torto per la loro capigliatura.

Il tricogramma non fornisce una diagnosi etiologica precisa poiché non esprime altro che lo stato di alcune zone del cuoio capelluto in un momento preciso della loro evoluzione normale o patologica.

VALUTAZIONE EMATOCHIMICA

Gli esami di laboratorio che consigliamo di prescrivere per lo studio del livello dell'invecchiamento generale comprendono:

** IL TROMBOXANO*

E' possibile avere una misura del danno biologico da radicali liberi misurando i prodotti terminali di questo metabolismo ed in particolare la malonildialdeide e il tromboxano A2; l'aumento della concentrazione di questi prodotti e' indice di aumentato danno da radicali liberi. Secondo la teoria della "perossidazione da radicali liberi" l'invecchiamento e la morte non sarebbero altro che la conseguenza dello stress ossidativo mediato dai radicali liberi e l'invecchiamento inizierebbe perciò nel momento stesso della nascita e rappresenterebbe il risultato

dei danni cellulari subiti dall'organismo durante tutto l'arco della vita ad opera di tali prodotti intermedi dell'ossigeno. La vitamina E esplica la sua azione a livello delle membrane biologiche stabilizzandole mediante un legame diretto con gli acidi polinsaturi dei fosfolipidi. La vitamina E, bloccando i radicali liberi si trasforma a sua volta in un radicale e richiede la presenza della vitamina C per cedere a questa un atomo di idrogeno e trasformarsi di nuovo in vitamina nativa.

Nel Congresso Metals and Natural Antioxidant tenuto a Milano nel Novembre 1989 e' stato confermato il rapporto inverso che esiste tra il tromboxano e la vitamina E. Da qui l'importanza del dosaggio del Tromboxano A2 per programmare una corretta terapia antiossidante, di prevenzione dei processi di invecchiamento generale e cutaneo, senza incorrere in sovradosaggi. Oggi questo esame ha ridotto la sua importanza alla luce della riduzione con l'età dell'enzima delta-6-desaturasi indispensabile per la formazione del trombossano.

** ROM-s*

Gli elementi che sono i primi testimoni dell'ossidazione sono gli idroperossidi che si formano per l'azione di deidrogenazione e successiva perossidazione da parte del radicale OH[•] su una vasta gamma di composti tra cui proteine, lipidi, peptidi, alfa-aminoacidi, ecc.

Il test ROM-s, con una metodica semplice, riproducibile e veloce, dosa tutti gli idroperossidi presenti in un campione biologico.

Oltre che nell'invecchiamento cellulare le principali condizioni cliniche in cui è stato invocato il ruolo dei ROM-s sono: malattie infiammatorie e post-ischemiche, danni del SNC a seguito di incidenti vascolari o traumatici, aterosclerosi e le sue complicanze cardiache, alcuni tipi di danno renale, l'artrite reumatoide ed i danni da alcool in alcuni distretti dell'organismo.

*** LE POPOLAZIONI LINFOCITARIE**

Le relazioni tra processi neuroendocrini, comportamento e fenomeni immunitari hanno messo in evidenza la presenza di un flusso bidirezionale di informazioni tra il sistema neuro-endocrino e il sistema immunitario responsabile della mutua regolazione delle loro rispettive funzioni. In virtù di queste interazioni si è ammesso che fattori psicologici e neurologici possano influenzare il carattere della risposta immune e, di conseguenza, la capacità dell'organismo di reagire alle noxe patogene (infezioni, tumori). Anche i linfociti interferiscono direttamente (produzione di ormoni e neuropeptidi) e indirettamente (produzione di interleuchina 1 capace di stimolare l'attività ormonale ipotalamica) sull'attività del sistema neuro-endocrino.

L'invecchiamento e lo stress determinano una turbativa dell'asse psico-neuro-endocrino-immunitario con conseguente alterazione delle capacità omeostatiche dell'organismo. È possibile valutare, in modo semplice, detta funzionalità dosando le popolazioni linfocitarie (T helper, T suppressor, Natural killer) e, in caso di alterazioni delle percentuali normali, programmare correttamente un intervento immunomodulante.

*** IL GH (ORMONE DELLA CRESCITA)**

L'ormone della crescita (GH), principale determinante del processo di accrescimento corporeo ha anche notevoli proprietà metaboliche di tipo anabolizzante e, tramite la somatomedina C, di potenziamento dell'azione di altre tropine ipofisarie. La sua secrezione va riducendosi nel corso della vita. Ancora evidente in età adulta, è pressoché assente nella maggior parte dei soggetti anziani, nei quali la generazione di somatomedina C (IGF-I o insulin growth factor I) si riduce a livelli assai bassi e indistinguibili da quelli dei soggetti con deficit di GH. Analogamente a questi, gli anziani si caratterizzano per un aumento della massa grassa e una riduzione della massa magra, per un marcato deficit di forza e capacità di lavoro muscolare, per osteopenia.

Questo ha portato ad usare del GH biosintetico per normalizzare i livelli di IGF-I. L'identificazione di due differenti popolazioni di anziani, normo- e iposecretori, ha portato ad ipotizzare che l'insufficiente secrezione di GH possa essere legata ad alterazioni nutrizionali e/o a insufficiente esercizio fisico. Da ciò l'importanza del dosaggio di GH basale prima di programmare terapie integrative (arginina) o sostitutive (GH).

***OPPIOIDI ENDOGENI**

Gli oppioidi endogeni (endorfina, enkefalina, dinorfina) possono essere secreti in risposta a stress di varia natura ed hanno come preminente azione quella analgesica e sedativa a livello centrale.

Recenti evidenze hanno documentato un'azione di blocco a livello dell'istinto sessuale e un'azione facilitante sull'appetito. L'attività degli oppioidi, a livello dei centri dell'alimentazione, si inquadra in un affascinante modello di risposta allo stress. Sotto stimolo l'ipofisi secreta la pro-opiomelanocortina (POMC) capace di dare origine ad ACTH, beta-endorfina, alfa e beta MSH.

In risposta ad uno stress fisiologico e di breve durata viene attivata la via dell'ACTH con la conseguente cascata ormonale corticosurrenalica. Se lo stress è invece doloroso, prolungato, con forte componente ansiosa, si attiva la via endorfinica, con sedazione centrale e periferica, iperfagia e diminuzione della libido. Le beta-endorfine agiscono sul centro laterale ipotalamico della facilitazione alimentare determinando iperfagia (potrebbe rappresentare un meccanismo di compenso all'azione lipolitica periferica delle stesse) e provocando sedazione centrale e periferica; inoltre, agendo a livello dell'organo vescicoloso della lamina terminale e del nucleo soprachiasmatico ipotalamici, inibiscono la liberazione di GnRH, con quindi effetti negativi sulla funzione riproduttiva.

***LA MELATONINA**

La melatonina viene prodotta dalla epifisi o ghiandola pineale: il terzo occhio degli orientali.

Per quanto concerne la produzione della melatonina si realizza una regolazione da fattori fotoperiodici (percezione della luce e del buio): si verificano elevati livelli circolanti durante il periodo notturno; viene prodotta prevalentemente nella fase di sonno REM.

La melatonina esercita un effetto inibitorio sulla secrezione dell'ormone di liberazione dell'ACTH (il CRH o Corticotropin Releasing Hormon) dai neuroni ipotalamici e di conseguenza riduce la secrezione di ACTH, glucocorticoidi, alfa-MSH, beta-MSH nel periodo notturno.

La cascata di reazioni per la biosintesi della melatonina parte dall'aminoacido triptofano.

La melatonina viene inattivata nel fegato e quindi eliminata con le urine sottoforma di 6-sulfa-metoxi-melanina. La melatonina ha uno scopo fondamentale: sincronizzare i ritmi biologici.

È il sincronizzatore del ritmo sonno-veglia, di quello sessuale, del tono dell'umore.

È lo starter del nostro orologio biologico. Riduce il jet-lag cioè il malessere da cambiamento del fuso orario. Il sonno promosso dalla melatonina è un sonno fisiologico.

Le benzodiazepine inibiscono la secrezione di melatonina.

*** LA PROTIDEMIA ED IL PROTIDOGRAMMA**

Nel plasma esistono diverse centinaia di proteine dotate di funzioni diverse altamente specializzate: dai fattori della coagulazione, agli enzimi, alle immunoglobuline, agli ormoni. La denominazione di sieroproteine (o quadro sieroproteico) include comunemente un gruppo limitato di esse i cui reperti valutati rispetto al totale e nei loro reciproci rapporti possono fornire informazioni di rilevanza clinica soprattutto nei riguardi della funzionalità epatica, tenuto conto del loro metabolismo. Di queste proteine, infatti, alcune sono prodotte dal fegato (albumine, fibrinogeno, ecc.), altre in parte dal sistema linfatico-plasmacellulare (gamma globuline), in parte in altre sedi. La concentrazione plasmatica e' la risultante del rapporto sintesi/catabolismo; quindi, modificazioni possono avvenire sia per alterata produzione quali quantitativa da parte dei

vari organi produttori, sia per perdite tanto attraverso le normali vie (rene, mucosa gastrica) quanto per emorragie, ustioni, nonché per passaggio dal compartimento plasmatico a quello interstiziale o viceversa.

*** LA BILIRUBINEMIA TOTALE E DIRETTA**

La bilirubina e' un pigmento che si forma quale prodotto terminale della degradazione dell'emoglobina. Questa viene infatti scissa dai macrofagi del S.R.E. in ferro (che viene riutilizzato), globina (che degradata torna nel pool degli aminoacidi) e in protoporfirina il cui anello viene aperto dando luogo ad un composto organico formato dai quattro anelli pirrolici disposti ora a catena lineare, detto biliverdina, che ossidata da' luogo alla bilirubina. Trasportata mediante il sangue al fegato, legata all'albumina, giunge attraverso i sinusoidi negli epatociti dove viene separata dalla albumina e in parte coniugata con acido glicuronico. Si distinguono perciò due tipi: la bilirubina non coniugata o indiretta, non solubile in acqua, e la bilirubina coniugata o diretta, solubile in acqua.

Quest'ultima normalmente viene escreta con la bile nelle feci e nelle urine.

*** LE TRANSAMINASI**

Le transaminasi presiedono ai processi di transaminazione fondamentali nel metabolismo intermedio per la sintesi e la demolizione degli aminoacidi cellulari. Catalizzano il trasferimento di un gruppo aminico (-NH₂) da un aminoacido a un chetoacido. Hanno, inoltre parte importante nel provvedere aspartato per il ciclo dell'urea. La determinazione dell'AST, insieme a quella dell'ALT, trova fondamentale indicazione nelle diagnosi delle malattie del fegato.

*** LA GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASI (GAMMA-GT)**

Tipico enzima di membrana localizzato prevalentemente nel reticolo endoplasmatico di tutti gli organi ma in particolare a livello epatico. Le sue funzioni metaboliche sembrano identificate con il metabolismo del glutadione e dei suoi S-

derivati e nel sistema di trasporto intra e transcellulare degli aminoacidi. Rappresenta un indice estremamente sensibile di danno epatico, sia di lesioni di membrana che di citolisi, in particolare da farmaci e da tossici (alcol).

** IL COLESTEROLO TOTALE, HDL, LDL*

E' un alcool monovalente sterolico con struttura basata su un nucleo ciclopentanofenantrene, tappa della biosintesi di vari steroli quali gli acidi biliari e gli ormoni steroidei. Il suo interesse diagnostico e' legato al valore che gli viene attribuito come indice di presenza o di tendenza all'arteriosclerosi, in particolare come indice di rischio di malattia cardiovascolare, soprattutto se associata alla determinazione del colesterolo legato alle HDL.

Il colesterolo della dieta viene assorbito dalle cellule della parete intestinale, qui esterificato viene secreto nella linfa dalla quale passa in circolo associato, in piccola parte alle VLDL, per la massima parte ai chilomicroni; viene quindi per la maggior parte trattenuto dal fegato per essere rimesso in circolo legato alle LDL ed in piccola parte alle HDL e alle VLDL. Il colesterolo endogeno, sintetizzato principalmente dal fegato, viene in parte riversato in circolo dove viene veicolato in massima parte dalle LDL. Rappresenta la maggior parte del pool totale del colesterolo dell'organismo. Il colesterolo HDL, rapportato al colesterolo totale, sarebbe molto importante come fattore antirischio in quanto: a) stimolerebbe il processo di esterificazione del colesterolo che verrebbe così riassunto dalle cellule molto più lentamente; b) influenzerebbe la rimozione del colesterolo dal fegato, aumentandone la metabolizzazione e l'eliminazione; c) influenzerebbe la rimozione e il trasporto del colesterolo dalla parete arteriosa, prevenendone l'accumulo e quindi le alterazioni dell'intima. Il colesterolo HDL aumenta con l'esercizio fisico, con l'ingestione di piccole quantità di alcool; diminuisce col fumo di sigaretta.

** I TRIGLICERIDI*

Sono considerati i composti più rappresentativi dei lipidi, perché sono la forma sotto la quale i grassi si accumulano nel tessuto adiposo. I trigliceridi esogeni (dieta) giunti nel lume intestinale vengono idrolizzati in ac. grassi liberi e glicerolo; come tali assorbiti dalla parete intestinale.

Qui gli acidi grassi a catena lunga vengono riesterificati a trigliceridi che interagiscono con apolipoproteine e formano chilomicroni e lipoproteine a densità molto bassa (VDL); passano così nella linfa e attraverso il dotto toracico nel sangue venoso. Giunti nei capillari del tessuto adiposo e muscolare vengono rimossi dai chilomicroni, scissi di nuovo in acidi grassi e glicerolo per entrare nelle cellule dove sono utilizzati o immagazzinati. Gli acidi grassi a catena media o corta passano rapidamente nel sistema venoso portale e quindi nel fegato. Di qui immessi nel circolo sanguigno vi costituiscono la maggior parte dei lipidi che subiscono infine lo stesso destino dei chilomicroni.

** L'AZOTEMIA*

L'urea (c.d. azotemia) e' il prodotto terminale più importante della degradazione dei composti azotati. Liberamente diffusibile attraverso le membrane della maggior parte delle cellule, trova nel fegato e nel rene la sede per la sua sintesi e unicamente nel rene la sede della sua metabolizzazione e soprattutto eliminazione.

Per la corretta interpretazione del suo significato clinico occorre tenere presente che la concentrazione di urea nel sangue non dipende solo dalla filtrazione glomerulare, ma anche dallo stato di idratazione e quindi dal flusso urinario e dalla produzione di urea, quest'ultima molto variabile secondo l'apporto alimentare in protidi e il catabolismo proteico endogeno.

** L'URICEMIA*

L'acido urico proviene dagli alimenti (nucleoproteine) e dalla degradazione delle basi puriniche componenti di sostanze di rilevante importanza biologica quali l'ATP, il DPN, il coenzima A, gli acidi nucleici. Sede dell'uricogenesi e' il

fegato e dell'eliminazione il rene. E' l'unico dato disponibile per la diagnosi di gotta in cui l'uricemia e' pressoché costante (90-95% dei casi).

** LA CREATININEMIA*

E' una sostanza azotata proveniente dal metabolismo muscolare attraverso la degradazione della creatina. La sua produzione e' relativamente indipendente dalla dieta, dall'esercizio muscolare, dal grado di idratazione e dal metabolismo proteico. Filtrata liberamente dai glomeruli viene assai scarsamente riassorbita dai tubuli. E' test di funzionalità renale, prevalentemente glomerulare, più affidabile della c.d. azotemia.

** GLI ORMONI STEROIDEI*

Le ovaie sono la principale fonte di produzione degli estrogeni. In particolare l'estradiolo (E2) è il più potente estrogeno dell'organismo.

Mentre il 95 % della quota di E2 circolante è prodotta direttamente dall'ovaio, l'estrone (E1) viene prodotto in buona parte dalla conversione extraghiandola periferica del delta 4-androstenedione (il 30% nel muscolo, il 20% nel tessuto adiposo, il 4% nel fegato). In casi di aumentata conversione periferica dell'estrone (marcata obesità, iperandrogenismo) il rapporto E2/E1 si riduce sino ad invertirsi.

L'estriolo (E3) è il più abbondante estrogeno urinario: si forma solo alla periferia per idrossilazione dell'estradiolo e ha una scarsa attività biologica.

Il progesterone viene prodotto dal corpo luteo. In assenza di corpo luteo piccole quantità vengono prodotte dalle cellule della teca e della granulosa e rappresentano il 50% del progesterone circolante nella fase follicolare. L'altro 50% è di origine corticosurrenalica.

Gli androgeni sono sintetizzati nell'ovaio dalle cellule interstiziali e della teca interna. I principali androgeni sintetizzati a livello ovarico sono il delta 4-androstenedione, il testosterone e in misura minore il DHEA.

Il delta 4-androstenedione è prodotto in parti equivalenti dall'ovaio e dalla corticale surrenale. Si tratta di uno steroide che si lega scarsamente alla Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) e ha una potenza androgenica relativamente bassa: solo il 10% di quella del testosterone.

Il testosterone circolante è prodotto per il 50% dall'ovaio e dal surrene (25% ciascuno) e per il 50% per conversione periferica del delta 4-androstenedione.

Il DHEA è di origine ovarica solo per il 10% , il rimanente deriva dalla zona reticolare della corticale surrenale. Gli ormoni steroidi ovarici una volta in circolo si legano in grandissima parte alle proteine di trasporto (albumine e globuline). La loro quota libera oscilla tra l'1 e il 2% ad eccezione del delta 4-androstenedione che circola libero per il 95%. Il legame con le albumine è a bassa affinità e quindi facilmente dissociabile. Le globuline di trasporto con cui si legano gli steroidi circolanti sono diverse. Il progesterone si lega alla transcortina o Corticoid Binding Globulin (CBG), mentre l'estradiolo , il testosterone, il diidrotestosterone (DHT) alle SHBG. Le SHBG sono glicoproteine prodotte dal fegato e posseggono un sito di legame steroideo e un sito di legame per le membrane cellulari per cui possono attivare i recettori di membrana e mantenere contemporaneamente il legame con lo steroide.

Solo il testosterone e il diidrotestosterone hanno un'attività androgenica significativa. Tuttavia il DHEA e il delta 4-androstenedione possono essere trasformati negli androgeni più attivi (testosterone e diidrotestosterone) alla periferia , soprattutto a livello della unità pilosebacea.

L'acne su base ormonale è un'affezione androgeno-dipendente determinata da una maggiore sensibilità all'azione del 5-alfa-diidrotestosterone (un derivato del testosterone metabolicamente più attivo). In caso di acne ormonale si possono effettuare al 7°, 14° e 21° giorno dall'inizio del ciclo (con tre prelievi successivi) il dosaggio serico di FSH, LH, progesterone, testosterone libero, 17-beta-estradiolo, androstenedione Delta 4 (DHEA), DHEA'S, cortisolo, diidro-testosterone (DHT) e il dosaggio, nelle urine delle 24 ore, dei 17-chetosteroidi.

* TEST D'INTOLLERANZA ALIMENTARE

Indagare le intolleranze e le allergie alimentari è un aspetto che non va trascurato sia perché si possono verificare stati di malessere subclinico (in assenza di manifestazioni cliniche importanti quali orticaria, angioedema, dermatite, celiachia, ecc.), sia perché spesso si verificano espressioni cliniche sotto forma di dermatopatie. Si tratta di malattie in cui è evidente il rapporto tra la comparsa dei sintomi e l'ingestione di determinati alimenti. Il tipo di allergia può essere definito in base al meccanismo immunopatologico evidenziato. Se gli anticorpi verso gli allergeni alimentari sono della classe IgE si parla di allergia alimentare IgE-mediata. Analogamente possono venire dimostrati casi di allergia alimentare IgG-mediata. Gli alimenti responsabili dell'intolleranza e dell'allergia alimentare sono, in ordine di frequenza, il gruppo delle noci e dei semi (caffè, cacao, piselli, fagioli, lenticchie, fave, fagiolini, noci, nocciole, mandorle, arachidi, olive, soia, semi di girasole), il latte, e i suoi derivati, i cereali, l'uovo, il pesce, il maiale, il pollo, il coniglio, la carne bovina, la cipolla, i ribes, i lamponi, le more, l'uva, gli agrumi, le mele, le pere, le ciliegie, le pesche, insomma alimenti largamente rappresentati nell'alimentazione quotidiana. Il presupposto perché si verifichino sia l'immunizzazione che lo scatenamento è che gli antigeni alimentari attraversino integri la parete intestinale. In realtà il vecchio concetto che il tratto gastroenterico rappresenta una barriera impenetrabile al passaggio delle macromolecole si è rivelato falso. La digestione, in particolare delle proteine, è incompleta e pertanto, molecole ingerite arrivano nell'intestino e attraversano la parete utilizzando differenti vie di ingresso. Il passaggio di macromolecole integre dall'intestino nel sangue comporta una risposta immunitaria con produzione di anticorpi. Gli antigeni alimentari attraversano la parete intestinale in misura direttamente proporzionale alla quantità di alimento ingerito ed inversamente alla capacità digestiva. Gli allergeni alimentari, per poter scatenare una reazione clinica importante, devono superare la parete intestinale in quantità sufficientemente

grandi. La penetrazione può essere facilitata da forti quantitativi di alcolici o da processi infiammatori gastrici o intestinali. L'ingresso di piccole quantità porta alla loro rapida inattivazione da parte di anticorpi IgG con formazione di complessi immuni che vengono poi fagocitati dai macrofagi del SRE.

I test di valutazione delle allergie alimentari sono la cutireazione e il Rast. Poco attendibile e fastidiosa per il paziente la prima, ad alto costo e specifico solo per le IgE il secondo.

Da alcuni anni si effettuano dei test di facile esecuzione. Si prelevano 5 cc di sangue. Dal sangue centrifugato a basso numero di giri si preleva l'interfaccia tra corpuscolata e plasma sovranatante, in modo da ottenere un campione di plasma (anticorpi), piastrine, globuli bianchi ed emazie. Dieci microlitri di questo campione vengono messi a contatto con un pozzetto contenente antigeni alimentari adsorbiti. Si pone in incubazione, a 37°C, per 30 minuti e si legge al microscopio osservando l'eventuale presenza di espressioni indicative di una intolleranza all'alimento saggiato:

La degranolazione dei globuli bianchi;

L'aggregazione piastrinica;

I rouleaux delle emazie.

Gli antigeni alimentari reagiscono con gli anticorpi plasmatici formando complessi immuni IgE-antigene e IgG-antigene che vengono fagocitati dai macrofagi e dai microfagi (leucociti neutrofili) determinando degranolazione dei globuli bianchi. I complessi IgE-antigene si fissano su specifici recettori delle mastcellule determinando la liberazione di fattori attivi quali il PAF (Platelet Activating Factor) che inducono aggregazione piastrinica. I complessi IgG-antigene attivano il complemento: le frazioni C3a e C5a determinano degranolazione dei neutrofili e si legano ad appositi recettori cellulari delle piastrine e dei globuli rossi determinando aggregazione delle prime e impilamento dei secondi. All'esame microscopico si rilevano leucociti alterati, piastrine agglutinate e rouleaux di emazie.

Pseudoallergie possono essere causate da una eccessiva assunzione di alimenti che contengono elevate quantità di

istamina o di altre amine vasoattive (serotonina, tiramina, fenilettilamina) o che siano in grado di rilasciare istamina. Tra gli alimenti ricchi di istamina vanno annoverati i formaggi fermentati (di pasta dura, il gorgonzola), le bevande fermentate (il vino, la birra), i cibi fermentati (crauti), gli insaccati. Quantità più basse di istamina sono contenute nel pane, nei biscotti, in alcune verdure (pomodori, spinaci), in alcuni cibi in scatola (tonno, alici, bottarga, carni), in pesci e crostacei freschi e surgelati (sardine, salmone), nelle aringhe, nei frutti di mare. Alimenti ricchi di serotonina sono il pomodoro, l'ananas, le banane; la fenilettilamina è contenuta nel cioccolato, la tiramina nel cioccolato, nel formaggio fermentato, nel lievito di birra, nello yogurt, in varie verdure (fave, patate, pomodori), in alcuni frutti (uva, fichi, avocado, lamponi), nei salumi, nelle aringhe, nel pesce in scatola, nel vino.

Gli alimenti liberatori di istamina sono le fragole, i pomodori, il cioccolato, l'ananas, la fecola di patate, le noci, le mandorle, le arachidi, il latte, il bianco d'uovo, il caffè, le lenticchie, le fave, il pesce.

LA VALUTAZIONE PSICOLOGICA

Si inserisce nella valutazione anamnestiche che rileva:

- se si è soddisfatti del proprio status;
- la presenza di stimoli sessuali;
- la presenza di turbe cognitivo-affettivo-comportamentali;
- la facile adattabilità o meno agli ambienti nuovi o a nuove persone.

Con la valutazione psicologica vengono indagate:

- le variazioni della sfera cognitiva (memoria, capacità di concentrazione);
- le variazioni della sfera affettiva (sonno, tono dell'umore);
- le variazioni della sfera comportamentale (adattamento ambientale, stress).

La Valutazione dello Stato Cognitivo

Per valutazione dello stato cognitivo si effettuano dei test per la memoria e per la capacità di concentrazione:

- registrazione verbale da M.M.S. (Mini Mental State): vengono nominate tre parole (es. casa, pane, carta) e si

fanno ripetere immediatamente. Si attribuisce il punteggio uno per ogni parola ripetuta in modo corretto;

- richiamo verbale da M. M. S: dopo aver eseguito altri test si chiede al paziente di ripetere le tre parole;
- registrazione visiva da Gerontecology: si visionano 20 foto di visi umani. Si mostra un collage di 14 foto (otto di quelle già viste e sei nuove). Un punto per ogni risposta giusta;
- un collegamento visivo-verbale da Gerontecology: si fa visionare un collage di 20 foto con il relativo nome scritto. Si mostrano 14 foto (otto di quelle già viste e sei nuove). Il paziente deve riconoscere quelle già viste e dire il nome. Un punto per ogni risposta esatta;
- attenzione da M.M.S.: si chiede di sillabare al contrario una parola di cinque lettere (es. carne, pesce, tasto). Un punto per ogni risposta giusta;
- capacità di calcolo da M.M.S.: si sottrae un numero (es. 7, 4, 9) dal valore 100 per cinque volte. Un punto per ogni risposta giusta.

I punteggi non hanno valore assoluto ma vengono utilizzati come parametro di riferimento e di controllo dopo un eventuale trattamento.

La Valutazione dello Stato Affettivo

Per la valutazione dello stato affettivo si indagano:

- il sonno;
- il tono dell'umore.

I DISTURBI DEL SONNO

Il sonno fisiologico può essere alterato da molteplici fattori o patologie.

Secondo l'Association of Sleep Disorders Center (ASDC) americana, i disturbi del sonno possono essere classificati in quattro categorie:

- 1) disturbi dell'inizio e del mantenimento del sonno o insonnie;
- 2) disturbi da eccessiva sonnolenza o ipersonnie;
- 3) disturbi del ritmo sonno-veglia;
- 4) disturbi associati al sonno, a stadi del sonno o a risvegli parziali, complessivamente chiamati parasonnie.

I disturbi dell'inizio e del mantenimento del sonno (

insonnie)

La caratteristica principale dell'insonnia è una difficoltà nell'addormentamento o nel mantenimento di un sonno continuato oppure la sensazione di non trarre ristoro da una notte di sonno.

Un sonno insufficiente, poco ristoratore determina un calo nel rendimento lavorativo, aumenta le tensioni emotive, la reattività in ambito familiare e lavorativo, può danneggiare lo stato di salute.

È inoltre importante stabilire da quanto tempo è presente; una transitoria alterazione del ritmo sonno-veglia può essere legata a particolari condizioni fisiche o psichiche, (una grave malattia organica oppure una tensione emotiva o un lutto). Se il disturbo persiste per oltre tre settimane è necessario un'accurata raccolta di informazioni sul sonno del paziente: quantità, durata, orari, comparsa di fenomeni quali, ad esempio, il russamento, l'uso di farmaci, alcolici, caffeina.

L'importanza di un'adeguata anamnesi sul ritmo sonno-veglia consente di individuare più facilmente la causa del disturbo. L'insonnia, non è una malattia, ma un sintomo di diverse condizioni patologiche, psichiche o fisiche, oppure di una alterazione di un equilibrio ambientale o situazionale.

Si verificano difficoltà ad addormentarsi, frequenti risvegli nel corso della notte, risveglio mattutino anticipato alle prime ore dell'alba e, in una parte dei pazienti, sonnolenza e affaticabilità diurna, superficialità del sonno con facilità ad avvertire rumori disturbanti, oppure semplicemente la sensazione di dormire troppo poco.

La maggior parte degli insonni ha profili di personalità in cui spiccano tratti depressivi, ipocondriaci e isterici. L'insonnia si evidenzia soprattutto nelle prime ore della notte, indipendentemente dall'età, mentre il tempo trascorso in veglia nelle ore finali della notte aumenta con il passare degli anni sia negli insonni che nei normali dormitori.

Il profilo tipico dell'insonne cronico è caratterizzato da:

- difficoltà di addormentamento;
- maggiore quantità di risvegli;
- sonno più superficiale;
- maggiore quantità di veglia intrasonno e di veglia totale

durante la notte;

- qualità ed efficienza di sonno variabili da una notte all'altra;
- elevata attività del sistema neurovegetativo sia prima che durante il sonno.

L'insonnia può essere scatenata da cause diverse: psichiche, somatiche, ambientali; è polimorfa nelle manifestazioni cliniche ma assume, in alcune patologie, caratteristiche peculiari.

La classificazione delle insonnie secondo la ASDC è la seguente:

- 1) Insonnia psicofisiologica.
- 2) Insonnia associata a disturbi psichiatrici.
- 3) Insonnia associata all'uso di farmaci , sostanze stupefacenti e alcool.
- 4) Insonnia associata a disturbi respiratori indotti dal sonno.
- 5) Insonnia associata a mioclono notturno e a sindrome delle gambe senza riposo.
- 6) Insonnia associata a malattie , a intossicazioni e a condizioni ambientali sfavorevoli.
- 7) Insonnia a esordio nell'infanzia.
- 8) Insonnia con quadro polisonnografico inusuale.
- 9) Pseudoinsonnia (brevi dormitori).
- 10) Insonnia soggettiva senza riscontro polisonnografico.

Insonnia psicofisiologica

L'insonnia psicofisiologica è riconducibile ad una causa scatenante; quando viene a mancare l'evento causale cessa anche il disturbo del sonno. Tipica è l'insonnia di uno studente prima di un esame.

Disturbi del ritmo sonno-veglia associati a disturbi mentali

L'insonnia e, meno frequentemente, l'ipersonnia sono sintomi ubiquitari nei disordini mentali e del tutto specifici. Il 35% dei pazienti che lamentano insonnia cronica e si recano in un laboratorio del sonno per gli opportuni accertamenti diagnostici riceve una diagnosi principale di disturbo psichiatrico. Nel disturbo d'ansia si verificano un aumento del numero di risvegli infrasonno , la perdita di sonno lento (stadi 3 e 4), l'aumento degli stadi 1 e 2. Non sembrano presenti variazioni del sonno REM. Circa il 90% dei pazienti

depressi presenta disturbi del sonno verificabili all'EEG.

Le anomalie più diffuse comprendono:

- un disturbo della continuità di sonno (latenza di sonno prolungata, risvegli notturni frequenti, risveglio precoce mattutino);
- diminuzione del sonno lento (stadi 3 e 4) , con uno spostamento dell'attività elettrica lenta dal primo al secondo periodo di sonno non-REM;
- un accorciamento del primo periodo non-REM determinato dalla precoce comparsa del primo periodo REM (anticipato rispetto all'inizio del sonno ma non rispetto all'orologio interno);
- un'alterata distribuzione nel corso della notte del sonno REM con aumento del tempo trascorso in fase REM e una anticipazione dei cicli REM nella prima parte della notte.

In questo caso il disturbo del sonno è solo un sintomo della malattia depressiva. La risoluzione dell'episodio depressivo può portare al ristabilimento di un sonno regolato.

Alterazioni del sonno in corso di schizofrenia sono frequenti; più spesso si tratta di insonnia con difficoltà di addormentamento, riduzione degli stadi di sonno lento, accorciamento della latenza di REM. Spesso i disturbi sono solamente dati da un'inversione del ciclo notte/giorno.

Sono stati inoltre condotti vari studi attorno a un'ipotesi affascinante che vuole il delirio come una sorta di sogno ad occhi aperti ; per avallare questa teoria si è pensato che la riduzione di sonno REM, a volte presente nei pazienti schizofrenici, potesse essere compensata dal sogno diurno, il delirio.

Disturbi associati all'uso di farmaci e di sostanze stimolanti

L'insonnia è un sintomo costantemente presente nell'alcoolismo cronico.

L'alcool ha inizialmente un effetto facilitante il sonno, con un aumento degli stadi 3 e 4, tanto da essere addirittura utilizzato per questo scopo da solo o associato a ipnoinduttori.

Con il passare del tempo provoca però una grave alterazione dell'architettura del sonno: il REM viene frammentato da frequenti risvegli e diminuisce in quantità; tale

frammentazione si estende poi a tutte le fasi. La sospensione brusca di alcool provoca un rebound di sonno REM, presente soprattutto nei casi più gravi e più a rischio per sviluppare un delirium tremens e un ulteriore calo del sonno lento.

Insonnia associata a disturbi respiratori indotti dal sonno

È caratterizzata dalla presenza di apnee durante il sonno , di durata sempre maggiore, di origine periferica ostruttiva, legate alla conformazione anatomica dei muscoli digastrici che rilassandosi durante il sonno provocano un'ostruzione delle vie aeree superiori, o di origine centrale per alterazioni a livello dei centri regolatori del respiro. Tale disturbo provoca il brusco risveglio del paziente ad ogni apnea , tanto da impedire l'approfondimento del sonno.

Un segno predittivo di questa patologia è il russamento.

Insonnia associata a mioclono notturno e a sindrome delle gambe senza riposo

Il mioclono notturno è una patologia che comporta brusche contrazioni cloniche agli arti inferiori , ripetute con frequenza variabile , solitamente a intervalli di 30 secondi circa.

Le continue contrazioni provocano ripetuti risvegli con grave frammentazione della continuità del sonno. La sindrome delle gambe senza riposo è piuttosto rara e si distingue per la comparsa di un fastidio simile ai crampi, ma molto meno doloroso, che scompare solo se si alza e cammina oppure si massaggia gli arti. Ovviamente anche in questo caso il sonno viene interrotto e disturbato.

Insonnia associata a malattie, ad intossicazioni e a condizioni ambientali sfavorevoli

Sono comprese in questa categoria tutte le situazioni in cui venga in qualche modo alterato il ritmo del sonno: ad esempio, i viaggi transcontinentali in aereo, i turni di lavoro notturno . inoltre, la presenza di malattie infettive, cardiocircolatorie, endocrine, del sistema respiratorio, le sindromi algiche di qualunque natura, i casi di intossicazione da sostanze o medicinali.

Disturbi da eccessiva sonnolenza

Si tratta di disturbi che si manifestano con una grave sonnolenza durante le ore diurne o con dei veri e propri attacchi di sonno che impediscono al paziente di avere una

vita sociale lavorativa efficiente. La sonnolenza diurna è naturalmente associata a tutte le insonnie; inoltre è presente in altre patologie e può essere episodica e continuata. È presente in maniera episodica nella sindrome di Kleine-Levin (ipersonnia episodica con iperfagia durante i risvegli, per giorni o anche settimane poi scompare del tutto fino a un nuovo episodio; si ritrova in particolare in maschi di giovane età e viene ricollegata ad un'alterazione ipotalamica e limbica) e, in corso di disturbi dell'umore. L'ipersonnia si presenta invece in modo continuativo in corso di narcolessia. La narcolessia è una patologia che compare in giovane età ed è caratterizzata da attacchi di sonno durante il giorno della durata di una trentina di minuti, a volte talmente improvvisi ed incontrollabili da provocare seri problemi anche con grave pericolo per il malato (è frequente ad esempio il verificarsi di incidenti automobilistici per attacchi di sonno alla guida della vettura).

Disturbi del ritmo sonno-veglia

Questi disturbi sono caratterizzati da una incompatibilità fra il ritmo individuale circadiano che alterna il sonno e la veglia e il ritmo luce-buio, giorno-notte, che normalmente regola l'orologio circadiano.

Parasonnie

Si intendono per parasonnie delle manifestazioni episodiche. Si riconoscono in questa categoria il sonnambulismo, il pavor del bambino e l'incubo, l'enuresi, il sonniloquio, il bruxismo.

Tutti questi disturbi hanno in comune la prevalenza nei maschi giovani, spesso coesistono nello stesso soggetto, hanno prevalente distribuzione familiare, sono caratterizzati da una superficializzazione del sonno non- REM e compaiono una volta sola nel corso della notte , e non sono associati a particolari stati psicopatologici, scompaiono quasi sempre al termine dell'adolescenza.

IL TONO DELL'UMORE

Una valutazione del tono dell'umore si può realizzare applicando la Yesavage Geriatric Depression Scale . un punteggio uguale o maggiore di 15 denuncia l'esistenza di uno stato depressivo.

Il punteggio si calcola dando prima le risposte alla Yesavage Geriatric Depression Scale. Il numero del punteggio sarà dato dal numero delle risposte della Yesavage Geriatric Depression Scale coincidenti con le risposte dell'Avage Geriatric Depression Scale.

Un certo grado di malinconia deve essere considerato un normale turbamento dell'umore, ma scade nella d. quando non è più possibile ripristinare un adeguato equilibrio affettivo. Esistono diverse forme di d., in parte differenziabili sulla base delle diverse possibili cause o concause. Accanto alla tristezza, alla disistima, al disinteresse e alla scarsa capacità di iniziativa, sono spesso presenti nel depresso sentimenti di insicurezza, senso di indegnità, irrequietezza, ansia; quasi costanti l'insonnia (risvegli precoci), la diminuzione del desiderio sessuale, l'affaticabilità; frequenti i disturbi neurovegetativi (mal di testa, vertigini, turbe funzionali cardiovascolari). Spesso, specie nelle forme maggiori, si accompagna a fantasie autolesive che possono sfociare in tentativi di suicidio. Una classificazione delle d. permette di distinguere forme maggiori (d. endogena) e forme minori (d.nevrotiche e reattive). Le prime rientrano nell'ambito delle psicosi e sono caratterizzate da un andamento ad accessi, con episodi depressivi di durata variabile, che possono intercorrere più volte nella vita del paziente: l'angoscia di questi depressi è disperata, incomprensibile e non riconducibile a un evento esistenziale penoso (anche se talvolta esiste un fattore scatenante), sono presenti un senso di dolore e di vuoto interiore ineluttabile, coesistono convinzioni deliranti e autoaccusatorie, rimorso e bisogno di espiazione. Il rischio del suicidio in questi casi è molto elevato. Viceversa, le forme minori sono sempre riconducibili a conflittualità interiori del paziente, ovvero a difficoltà di adattamento a vicissitudini esistenziali: il malessere non raggiunge mai il livello psicotico di vera e propria alienazione, tutto appare ancorato a eventi della vita che rendono i sintomi della d. relativamente comprensibili; prevalgono scontento, irritabilità, lamentosità, pessimismo. Alcune condizioni si sono rivelate capaci di scatenare d. con una certa frequenza: il climaterio (probabilmente per una

sorta di declino del proprio ruolo socio-familiare o delle proprie capacità di performance), l'età avanzata (almeno in parte per effetto dell'isolamento e della perdita di una finalità esistenziale identificata in un ruolo), la gravidanza o il periodo del puerperio e dell'allattamento (per una duplice componente biologica e psicologica).

In tutte le forme gli analisti riconoscono un ruolo determinante alla "perdita", riferita a un vasto numero di oggetti di investimento affettivo (la perdita può dunque essere una separazione, una rottura di legami, una proibizione, ecc.): la psicanalisi sottolinea l'importanza di lutti inconsci infantili o precoci, la cui mancata elaborazione può costituire la premessa della d. adulta clinicamente manifesta. Il trattamento della d. si basa sulla psicoterapia, sulla psicanalisi e su terapie farmacologiche (che mirano a incrementare la quantità di neurotrasmettitori utilizzabili dai recettori cerebrali, secondo l'ipotesi che un deficit di queste sostanze sia alla base della depressione).

La depressione si può manifestare in tutte l'età. Lo stato depressivo si manifesta più frequentemente in relazione a cambiamenti come il passaggio da un'età all'altra che va ad alterare l'equilibrio precedente, cosa che si può verificare all'inizio della scuola, durante l'adolescenza, al momento del matrimonio, alla nascita del primo figlio, alla mezza età, al pensionamento.

L'ansia e la depressione sono fattori debilitanti del sistema immunitario mentre l'aggressività stimolerebbe le cellule NK che aumenterebbero di numero ed avrebbero un'azione di potenziamento delle difese dell'organismo.

LA VISITA MEDICA

Sara' articolata in un completo ed accurato esame obiettivo del corpo del paziente al fine di individuare eventuali situazioni patologiche in atto. Ed in particolare:

- * sistema cardiocircolatorio
- * sistema respiratorio
- * sistema gastrointestinale ed epatico
- * sistema genito-urinario
- * sistema endocrino

- * sistema nervoso
- * mammella
- * sensorio

NORME DI IGIENE DI VITA E COMPORTAMENTALI

ALIMENTAZIONE

L'individuo anziano non dovrebbe aver bisogno di prescrizioni dietetiche particolari, in quanto l'alimentazione di un anziano in buona salute non differisce significativamente da quella di un giovane purché le calorie introdotte siano proporzionali a quelle consumate. L'età influenza il fabbisogno energetico in quattro modi:

- a) per diminuzione della massa muscolare attiva e della sua efficienza;
- b) per diminuzione del metabolismo di base che si riduce di circa il 20% dai 25 ai 65 anni;
- c) per progressivo declino delle attività fisiche.

E' particolarmente importante che l'anziano raggiunga un peso corporeo il più vicino possibile al peso ideale, in quanto l'eccesso di peso e' fattore favorente le lesioni degenerative, le alterazioni delle articolazioni importanti e i disturbi del metabolismo glucidico e lipidico. Si correggerà l'eventuale eccesso quantitativo responsabile di un introito calorico eccedente rispetto il dispendio e, di conseguenza, di un sovrappeso. Stessa cura si avrà per i modi con i quali vengono introdotti gli alimenti. Mangiucchiamenti o accessi bulimici indicano un problema psicologico che viene compensato con assunzioni, continue o in grandi quantità, di alimenti. L'abbinamento dell'assunzione del cibo ad altre attività (televisione, lettura) determinano una non comprensione dell'atto dell'alimentazione e un ritardo del senso di sazietà; inoltre vengono, a volte, instaurati dei meccanismi di associazione involontaria per i quali il ripetersi di un'azione (vedere la televisione) stimola il comportamento ad essa abbinato (mangiare). Ancora, una non corretta masticazione determina dei tempi di digestione più lunghi con conseguente ritardo della soglia glicemica e del senso di sazietà.

Lo studio della composizione qualitativa degli alimenti assunti richiede un'analisi più accurata che, se si vuole effettuare in modo corretto, richiede l'introduzione dei dati provenienti da un diario alimentare settimanale in un computer che successivamente elabora le quantità per qualità di alimento introdotto evidenziando eventuali carenze ed eccessi. Questi risultati ci permetteranno non solo di riequilibrare l'alimentazione del paziente ma, anche, di programmare un supporto integrativo alla stessa. Un corretto apporto proteico e' richiesto perché gli aminoacidi sono i mattoni con i quali viene costruito il nostro corpo ed in particolare la struttura portante di questo: i muscoli e le ossa.

Riarmonizzare sul piano muscolare un corpo, migliorare la produzione di fibre elastiche del derma, stimolare le capacità anticorpali dell'organismo e moltissime altre funzioni di interesse medico estetico non daranno risultato senza una corretta introduzione di proteine.

Il fabbisogno proteico deve sopperire oltre alle necessità plastiche alla frequente ipoalbuminemia con diminuito rapporto A/G, alla carenza di colina e al maggior fabbisogno di metionina e lisina, aminoacidi essenziali non sintetizzabili dopo i 50 anni.

Raccomandabile, anche a scopo preventivo un'alimentazione lievemente iperproteica e, in ogni caso, non si dovrà scendere sotto gli 1,1-1,4 gr./kg.

Preferibili gli alimenti contenenti proteine ad elevato valore biologico (carne, pesce, uova, formaggi e latte).

Bisogna assumere un quantitativo di proteine in grammi almeno pari al proprio peso ideale in chili. Cioè un soggetto con peso ideale di 50 kg deve assumere 50 gr. di proteine.

Gli alimenti che ingeriamo contengono le seguenti percentuali di proteine:

* carne	25%	- latticini
20%		
* pesce	20%	- uova, legumi
15%		

A fine giornata sulla base delle quantità di cibo ingerito determinare la quantità di proteine assunta e, se carente integrare con un lisato proteico.

Esempio:

Peso ideale 50 kg

Assunti 100 gr di carne (25%) e 100 gr di pesce (20%).

$100/4 = 25$ gr con la carne

$100/5 = 20$ gr con il pesce

Integrare i 45 gr di proteine con 5 gr. di lisato proteico.

Attualmente il prodotto meglio accettato dal paziente come palatabilità e verificato clinicamente dal Dott. Giuseppe Castaldo presso il Centro di Nutrizione Clinica dell'Azienda Ospedaliera "G. Moscati" di Avellino è rappresentato da una proteina in polvere ottenuta mediante microfiltrazione, scambio ionico ed idrolisi dal siero del latte. Il risultato è quello di un prodotto costituito da lattoglobuline, lattoalbumine ed immunoglobuline con un alta concentrazione in aminoacidi ramificati (leucina, isoleucina e valina) ed un arricchimento in L-glutamina.

Un corretto apporto lipidico e' necessario soprattutto per permettere l'assorbimento di vitamine liposolubili quali la A e la E, la vitamina F, importante per la cute e' essa stessa costituita da grassi. La quota dei grassi nella dieta non dovrebbe superare il 20-25% delle calorie totali, pari a circa 75 gr. di lipidi.

Il 60% della quota energetica deve essere coperta da glicidi evitando un consumo elevato di disaccaridi come il saccarosio. E' importante non superare questa quota percentuale perché con l'età diminuisce la tolleranza glicidica.

E' importante anche curare il fabbisogno idrico, infatti nell'età senile si assiste ad una diminuzione del contenuto dell'acqua totale dell'organismo a spese, soprattutto, dello spazio intracellulare.

Il fabbisogno minerale deve prevedere l'uso di alimenti ricchi di calcio (latte) e di ferro (carne e legumi) per evitare deficit da diete squilibrate o da difetti di assorbimento. In ogni caso le eventuali carenze di sali e/o vitamine potranno

essere meglio individuate con delle valutazioni ematochimiche.

Un'alimentazione normale e variata dovrebbe fornire le quantità di vitamine, sali minerali ed oligoelementi necessari alla vita delle nostre cellule. Volutamente abbiamo detto "dovrebbe" perché oggi i cibi che normalmente assumiamo sono cibi conservati, trattati e raffinati con procedimenti che determinano la perdita della maggior parte delle sostanze su dette. Inoltre lo stesso processo di preparazione del cibo tramite cottura determina un'ulteriore perdita di principi attivi.

Da ciò si arriva al paradosso che pur essendo la nostra alimentazione spesso eccedente sul piano quantitativo diviene carente sul piano qualitativo per quanto detto.

Ne consegue la necessità di un'assunzione integrativa di queste sostanze.

INTEGRAZIONE

L'industria farmaceutica e le erboristerie ci forniscono numerose preparazioni di vitamine e minerali atte ad integrare la nostra alimentazione e ad impedire gli stati di carenza.

Ricordiamo alcune funzioni di questi integratori:

ZINCO

E' componente essenziale di più di 80 metalloenzimi dei quali il più studiato e' l'anidrasi carbonica. La sua presenza e' importante per:

- * la mobilizzazione della vitamina A dal fegato e le reazioni di ossidoriduzione del retinolo;
- * la sintesi del collagene;
- * la formazione di vari metallo-enzimi tra cui la superossido dismutasi (SOD);
- * l'immagazzinamento dell'insulina;
- * l'attività immunitaria. La timomodulina è attiva solo quando è legata allo zinco;
- * la sintesi degli acidi nucleici;
- * la stabilizzazione delle membrane cellulari e dei poliribosomi;
- * mantiene la funzionalità della barriera ematoencefalica.

RAME

Costituisce parte integrante di enzimi:

- * alcuni a prevalente attività ossido-riduttasica quali la citocromo-ossidasi componente indispensabile della catena respiratoria e quindi della produzione di ATP attraverso la fosforilazione ossidativa;
- * la lisil-ossidasi necessaria per la formazione dei legami crociati nel collagene maturo e nell'elastina;
- * la tirosinasi interessata nella sintesi della melanina;
- * infine come componente strutturale della superossido dismutasi (SOD).

MAGNESIO

E' un cofattore indispensabile in tutte le reazioni che utilizzano l'ATP come substrato.

Svolge un'azione stabilizzante a livello delle membrane biologiche legandosi alla fosfadiiserina costituente del foglietto interno.

Regola l'attività delle pompe Na/K e Na/Ca oltre a competere con il calcio frenandone l'ingresso intracellulare e deprimendo la trasmissione nervosa (recettore NMDA).

Svolge un ruolo come cofattore per la sintesi di dopamina.

Regola la sintesi proteica permettendo l'aggregazione delle subunità costituenti il ribosoma.

SODIO

E' il principale catione extracellulare e a lui spetta, in massima parte, la regolazione del volume dei liquidi extracellulari fondata sulla sua attività osmotica. L'aumento del sodio nei liquidi extracellulari comporta, quasi senza eccezione, un proporzionale aumento di acqua.

POTASSIO

E' il principale catione intracellulare: all'interno delle cellule esso non solo interviene nell'equilibrio osmotico tra ambiente intra ed extracellulare, ma influenza attivamente il metabolismo come cofattore di molte reazioni enzimatiche. Regola, inoltre, l'equilibrio acido-base, lo stato elettrico, l'automatismo cardiaco e l'equilibrio delle membrane cellulari.

CALCIO

E' il maggior costituente delle ossa che ne contengono, infatti, in forma di fosfato e carbonato il 99% di tutto l'organismo. Il calcio delle ossa e' in continuo scambio con quello alimentare. La calcemia e' regolata dall'ormone paratiroideo che favorisce la scissione e il riassorbimento ed escrezione (aumento della calcemia) e dalla calcitonina che favorisce la deposizione del Ca nelle ossa (diminuzione della calcemia). La carenza di calcio da scarso apporto o da deficit di vit.D può portare nell'infanzia a disturbi della dentizione, tetania, rachitismo; nell'adulto ad osteoporosi.

FOSFORO

L'80% e' contenuto nelle ossa dove, assieme al calcio, e' il maggior costituente. Esercita: a) funzione plastica come costituente del tessuto osseo e dei fosfolipidi presenti in tutte le cellule e specie nel tessuto nervoso; b) ha un ruolo importantissimo in molti processi biologici: entra, infatti, nella molecola delle nucleoproteine, nella struttura dell'ATP e dell'ADP; c) funziona da sistema tampone sotto forma di fosfato mono e bisodico, concorrendo a mantenere l'equilibrio acidobasico nell'organismo.

*** IL FERRO**

Il ferro e' un elemento indispensabile all'uomo. Il ferro introdotto con l'alimentazione viene assorbito come ferro bivalente e viene in genere ionizzato ad opera dell'acido cloridrico gastrico. Dopo il suo assorbimento il ferro passa nel sangue portale e di qui nella circolazione generale. Nel sangue circola legato ad un beta-1-globulina, la transferrina. Non tutta la transferrina del plasma e' saturata di ferro; si distinguono pertanto una frazione saturata ed una frazione insatura. La transferrina cede il ferro alle cellule emopoietiche. Tale cessione avviene in parte tramite le cellule del sistema istiocitario che immagazzinano il metallo nel loro citoplasma sotto forma di ferritina. La ferritina e' la forma più comune sotto cui il ferro si deposita; essa e' costituita da un supporto proteico (apoferritina) cui sono legate micelle colloidali di ossido di ferro idrato e ferro fosfato. Il ferro viene utilizzato per la sintesi

dell'emoglobina e degli altri composti eminici e cioè della mioglobina (pigmento respiratorio muscolare) delle catalasi (enzimi trasportatori di ossigeno molecolare) e dei citocromi (pigmenti respiratori trasportatori di elettroni). Inoltre sotto forma di composti non eminici il ferro entra nella composizione di numerosi enzimi.

VITAMINA E

La vitamina E esplica la sua azione a livello delle membrane biologiche stabilizzandole mediante un legame diretto con gli acidi polinsaturi dei fosfolipidi.

La vitamina E, bloccando i radicali liberi si trasforma a sua volta in un radicale e richiede la presenza della vitamina C per cedere a questa un atomo di idrogeno e trasformarsi di nuovo in vitamina nativa. La vitamina C (acido ascorbico) si trasforma così in acido monodeidroascorbico che successivamente cede il suo idrogeno al NAD⁺ riattivandosi. La vitamina E rappresenta l'80% del pool di antiossidanti cellulari.

VITAMINA C

Tra le vitamine idrosolubili è quella il cui apporto è più frequentemente carente. I motivi vanno ricercati nella facilità con cui l'acido ascorbico viene distrutto dall'ossidazione e dalla cottura prolungata, specie se si elimina l'acqua di cottura. La funzione principale della vitamina C è quella di fungere da sistema regolatore dei potenziali di ossidoriduzione intracellulari con trasferimento di ioni H, inoltre facilita la conversione dell'acido folico in acido folinico e favorisce l'assorbimento intestinale del ferro. Inoltre partecipa al processo di conversione della prolina in idrossiprolina (collagene), alla idrossilazione della tirosina (dopamina e norepinefrina) e del colesterolo (steroidi).

VITAMINA D

La scarsa esposizione al sole, la diminuita conversione a livello renale del calciferolo a 1-25 diidrocalfiferolo associati al diminuito assorbimento intestinale ed al frequente inadeguato apporto dietetico di calcio, possono produrre osteomalacia che è responsabile di circa il 30% delle fratture di femore dell'anziano.

VITAMINA B12

Questa vitamina è presente nei tessuti animali ma non nei vegetali, diete vegetariane rendono possibile l'istaurarsi di una carenza. A questo si aggiunge un possibile malassorbimento per lesioni gastriche o intestinali. La diminuzione dei livelli circolanti di vitamina B12 può determinare confusione mentale, apatia, depressione e deterioramento mentale.

ACIDO FOLICO

Viene introdotto per via alimentare con i vegetali a foglia verde, la frutta e il fegato sotto forma di acido pteroilglutammico. I processi di cottura determinano una notevole riduzione del contenuto di folati degli alimenti.

L'alcool inibisce la folico reduttasi, enzima che riduce l'acido deidrofólico a tetraidrofólico, forma biologicamente attiva. La carenza di acido folico è responsabile di stati depressivi.

VITAMINA A

La vitamina A è un alcool a lunga catena liposolubile. Svolge un importante ruolo, insieme ai fosfolipidi e alle proteine, nel mantenere l'integrità sia morfologica che funzionale delle membrane cellulari. Secondo alcuni autori sarebbe un costituente delle membrane cellulari in quanto si interporrebbe tra lo strato proteico e quello lipidico, è importante che ogni cellula abbia una adeguata quantità di vitamina A al di sopra o al di sotto della quale la stabilità della membrana verrebbe alterata. Risulta fondamentale, perciò il dosaggio ematico di questa vitamina. Inoltre, impedendo l'ossidazione dei gruppi tiolici, è essenziale per il mantenimento del normale epitelio degli occhi, del tratto gastro-intestinale, del tratto respiratorio superiore e per lo sviluppo delle ossa e dello smalto dei denti.

VITAMINA B6

E' assorbita facilmente dalla mucosa intestinale e trasformata in piridossalfosfato, sua forma attiva. Partecipa a numerosissime reazioni del metabolismo degli aminoacidi ed in particolare ai processi di decarbossilazione, deaminazione, transaminazione ed idrossilazione. Risulta quindi fondamentale per il normale metabolismo di sintesi

dei neurotrasmettitori (dopamina, norepinefrina, serotonina, GABA).

Il prodotto che attualmente utilizziamo presenta delle caratteristiche peculiari rispetto ad altri. In particolare tendiamo ad utilizzarlo per il processo di chelazione con aminoacidi al quale sono sottoposti i minerali e gli oligoelementi.

Infatti quando assumiamo dei minerali, il corpo deve sottoporli ad un complesso processo digestivo rallentato dalle interazioni fra i vari elementi e ad un successivo processo di trasporto tramite proteine specifiche e/o aspecifiche. Tutto ciò può determinare un'irregolare assunzione di questi principi attivi indipendente dalle quantità assunte oralmente. La chelazione dei minerali agli aminoacidi consente di bypassare ambedue questi problemi permettendo ai minerali di essere assorbiti direttamente insieme agli aminoacidi, di arrivare con questi ultimi direttamente all'interno delle cellule e di essere qui utilizzati.

Altre regole da mantenere sono:

- bere almeno due litri di acqua al giorno scegliendo le acque non gassate e senza un eccessivo contenuto in sali, se non si hanno problemi di digestione si può bere anche durante i pasti;

- come schema alimentare assumere:

- * una buona colazione al mattino;

- * due break con frutta e latte a metà mattina e metà pomeriggio

- * un primo di pasta o riso e verdura a pranzo

- * un secondo di carne o pesce e verdura a cena;

- evitare di associare la carne ed il pesce con la pasta, con la frutta ed i dolci, con il latte ed i formaggi, con i grassi cotti perché alterano l'attività digestiva;

- usare olio di oliva extravergine a crudo;

- mangiare lentamente, masticando a lungo, senza leggere o guardare la televisione e, possibilmente, in compagnia;

- se nelle ore successive ai pasti compaiono dolori di testa, senso di malessere, gonfiore diffusi è utile effettuare un test di valutazione della tolleranza agli alimenti.

COSMETICA

Il primo punto da tener presente nel programma di prevenzione cosmetica della cute è la protezione del viso, delle mani e del décolleté dai raggi UV.

NOTE DI IGIENE COMPORTAMENTALE VERSO L'IRRADIAZIONE SOLARE

I raggi solari sono potenzialmente dannosi per la cute umana. Per sfruttarne le proprietà benefiche occorre conoscere i tempi e i modi per una corretta esposizione. Innanzitutto è bene considerare il proprio fototipo; con ciò si intende precisare il tipo di risposta della cute quando viene fotoesposta. Vengono normalmente riconosciuti sei fototipi.

I soggetti che appartengono al fototipo I si caratterizzano per il fatto che quando si espongono al sole sviluppano solitamente un intenso eritema fino all'ustione solare e successivamente non sviluppano pigmentazione cutanea.

I soggetti che appartengono al fototipo II durante l'esposizione al sole reagiscono con lo sviluppo di un eritema cui successivamente segue una scarsa risposta pigmentaria.

Il fototipo III caratterizza soggetti che non si scottano facilmente e sono in grado di sviluppare una pigmentazione fino al marrone chiaro.

Il soggetto a fototipo IV si scotta difficilmente e pigmenta facilmente fino al marrone.

Il fototipo V si scotta raramente anche in seguito ad esposizioni incongrue e pigmenta fino al marrone scuro.

Infine il fototipo VI non si scotta mai e pigmenta in modo rapido e molto intenso.

Questa prima considerazione è molto importante perché tutto ciò che segue ne dipende in maniera diretta e proporzionale (ad es. il corretto impiego degli schermi solari). Quanto più la cute dimostra in partenza di essere sensibile alla luce solare, tanto più lo schermo dovrà offrire un adeguato indice di protezione. Gli schermi solari si caratterizzano per la capacità di filtrare o di riflettere la radiazione luminosa. Mentre l'azione riflettente e di blocco viene richiesta quando si vuole escludere completamente la radiazione luminosa (ossido di zinco, ossido di titanio) quella di filtro permette di modulare la radiazione in arrivo (benzofenone, benzilidene-canfora,

acido para-aminobenzoico, cinnamati). Al di là delle caratteristiche degli schermi solari è necessario, per poter contare su un'efficace azione di protezione, rinnovare continuamente la loro applicazione. Infatti la sudorazione, i bagni, la sabbia favoriscono la scomparsa del filtro.

Una volta considerato il fototipo e scelto correttamente lo schermo solare, occorre in ogni caso esporsi al sole tenendo in considerazione alcuni fattori climatici ed ambientali affinché le note di igiene comportamentale verso l'irradiazione solare possano dirsi complete.

Si deve scegliere il momento migliore della giornata per iniziare l'esposizione. In ogni caso è sconsigliabile esporsi fra le 11 e le 14. In questo periodo della giornata il sole si trova in una posizione di verticalità tale per cui la radiazione in arrivo è dotata della massima energia. A ciò va aggiunta la pericolosità di questa radiazione in arrivo che percorre la via più breve attraverso la fascia di ozono che ha l'importantissima funzione di bloccare la radiazione ultravioletta B e C. Inoltre in queste poche ore della giornata giunge sulla superficie terrestre più del 50% della radiazione di tutta la giornata. I criteri per una corretta esposizione solare non dovrebbero cambiare sostanzialmente anche in condizioni di tempo nuvoloso. Infatti più del 90% della radiazione ultravioletta attraversa indisturbata le nuvole contrariamente alla radiazione infrarossa. Ciò spiega perché, mancando l'effetto termico, ci si possa scottare anche con tempo nuvoloso. Parlando di nubi vengono alla mente le cime dei monti e quindi l'altezza; quest'ultima è un fattore da considerare quando ci si espone al sole. Si stima che la radiazione ultravioletta abbia un decremento del 4% ogni 300 metri d'altezza verso il suolo. Inoltre occorre considerare l'effetto riflettente della neve. Più dell'80% della radiazione ultravioletta che colpisce la neve viene riflessa con il risultato di aumentare considerevolmente l'intensità dell'esposizione solare. Oltre all'altitudine un altro fattore che non può essere trascurato è la latitudine. Ad es. quando ci si trova a 3000 metri di altezza sulle Alpi i raggi solari obliqui portano al suolo tante calorie quante i raggi verticali nelle zone intertropicali a livello del mare. Altro fattore importante è

l'umidità atmosferica. Più l'aria è secca tanto più è trasparente alla radiazione solare. Questo fatto aggrava i rischi di esposizione in montagna poiché a 3000 metri d'altitudine l'umidità assoluta è un terzo di quella misurabile a livello del mare. La sabbia del mare riflette la radiazione in arrivo (oltre il 25%), aumenta così la quantità di radiazione cui viene esposta la cute. Ripararsi sotto ombrelloni e tende non offre sicura protezione. In queste condizioni raggiunge la cute per via riflessa il 50% della radiazione ultravioletta che giunge sulla spiaggia. Muoversi sulla spiaggia consente di allungare i tempi di esposizione. Nuotare non comporta sostanziali modificazioni. Oltre il 95% della radiazione ultravioletta attraversa l'acqua per i primi 50 centimetri di profondità. Infine, a causa del progressivo sommarsi degli effetti dannosi che non si sono voluti o potuti evitare, è opportuno sottolineare la necessità, con il trascorrere delle decadi, di ridurre l'esposizione al sole proporzionalmente al fotodanno in atto. Questo al di là dei fattori fisiologici e biologici che rendono la cute dell'anziano da un lato più sensibile alla radiazione luminosa (come la cute del bambino) dall'altro meno pronta a ripararne i danni subiti.

Una protezione utile per un fototipo non a rischio è rappresentata da una crema schermante i raggi UVB che determinano comparsa di eritema, permettendo il passaggio dei raggi UVA che stimolano la pigmentazione.

In caso di diversa protezione solare applicare, sotto la stessa, una sostanza che blocchi i radicali liberi prodotti dagli UVA (ad esempio Vitamina C, o SOD + Catalasi). Anche per l'uso dei lettini UVA vale la stessa indicazione perché possono filtrare raggi UVB.

Assumere per via generale una preparazione endofarmacologica a base di tirosina, rame, zinco ed istidina, per stimolare la pigmentazione cutanea.

Altre indicazioni di prevenzione cosmetica sono:

- detergere il viso con un latte ed il corpo con un olio e risciacquare con acque minerali;
- usare cosmetici utili per il proprio biotipo cutaneo.

E' possibile determinare il proprio biotipo cutaneo sulla base delle caratteristiche della propria pelle e dalle indagini

strumentali della valutazione cutanea. Una valutazione di massima segue il seguente schema:

a) Pelle seborroica

Presenta le caratteristiche di pelle untuosa, lucida, con osti follicolari dilatati e comedoni.

b) Pelle seborroica disidratata

Presenta le caratteristiche di pelle untuosa, lucida, con osti follicolari dilatati, comedoni, con sensazione di pelle che "tira e bruciore.

c) Pelle seborroica disidratata e sensibile

Presenta le caratteristiche di pelle untuosa, lucida, con osti follicolari dilatati, comedoni, con sensazione di pelle che "tira, bruciore e fastidio alle aggressioni atmosferiche.

d) Pelle disidratata

Presenta le caratteristiche di pelle che "tira, prurito e desquamazione.

e) Pelle disidratata sensibile

Presenta le caratteristiche di pelle che "tira, prurito, desquamazione e fastidio alle aggressioni atmosferiche.

f) Pelle sensibile

Presenta le caratteristiche di pelle con fastidio alle aggressioni atmosferiche e tendenza all'eritrosi.

- effettuare una biostimolazione cutanea (iniezioni intradermiche al viso con fattori di crescita e precursori biologici) a fini preventivi ogni 30 giorni.

- assumere per via generale una preparazione endofarmacologica contenente precursori del sebo, del collagene, dell'elastina e dei GAG, per stimolare il metabolismo cutaneo.

Cosmetica applicata

L'uso dei cosmetici è divenuto, negli ultimi anni, sempre più un'operatività medica e questo perché i nuovi cosmetici sono formulati e verificati nelle loro azioni in ambiente medico.

Recenti studi hanno dimostrato che i principi attivi e gli eccipienti contenuti nei cosmetici penetrano nella nostra cute raggiungendo anche distretti inferiori (a volte sino alla fascia muscolare). Tutto ciò comporterebbe una revisione della normativa sui cosmetici: infatti un prodotto per essere definito come tale deve restare nello strato più esterno della

cute (l'epidermide) e non penetrare all'interno del nostro organismo, altrimenti dovrebbe essere compreso tra i farmaci.

Mantenendoci quindi nel concetto proprio del cosmetico dobbiamo considerarlo un prodotto utile per la pulizia della cute, per la protezione della stessa da parte degli agenti atmosferici e per l'abbellimento. Prenderemo in considerazione solo i primi due punti lasciando all'estetica pura l'abbellimento della cute.

La detergenza

La pulizia della cute è un'importante operazione che se non eseguita correttamente può determinare alterazioni della fisiologia cutanea.

Un'adeguata pulizia cutanea deve:

- * eliminare i residui cellulari che si accumulano sulla superficie cutanea favorendone il distacco;
- * eliminare l'eccesso di secrezione sebacea permettendo il normale flusso di sebo sull'epidermide e gli annessi piliferi;
- * eliminare i prodotti di ristagno delle secrezioni apocrine ed eccrine che si alterano per l'azione dei batteri e degli agenti ambientali esterni;
- * ridurre la flora batterica cutanea per evitarne l'eccessiva diffusione nei contatti sociali e personali;
- * allontanare lo sporco not-self di origine esterna, solido e oleoso, depositato sulla pelle o applicato col trucco;
- * ristabilire le condizioni di acidità cutanea alterata dall'abbigliamento personale e dalle condizioni occlusive in cui si trovano le regioni corporee durante le ore di lavoro e di tempo libero;
- * prevenire, nelle pelli seborroiche o asfittiche, l'occlusione dei dotti sebacei;
- * facilitare i processi di scambio fra epidermide ed ambiente.

Queste funzioni debbono essere ottenute senza alterare eccessivamente il film idrolipidico, senza provocare variazioni notevoli dell'acidità naturale presente, senza eliminare in profondità i fattori che plasticizzando ed idratando l'epidermide, ne permettono le funzioni meccaniche superficiali di resistenza plastica, morbidezza, elasticità e

quelle fisiologiche di regolazione termica, idrica e di protezione contro agenti tossici.

La deterzione riguarda le mani, il corpo, il contorno perioculare, le mucose genitali esterne con esigenze funzionali, igieniche, estetiche, di allontanamento del trucco, eliminazione degli odori corporei ed effetto antiforfora.

Le sostanze tensioattive sono le materie prime destinate a favorire il distacco dello sporco di natura grassa dalle superfici cutanee, i peli e i capelli.

Queste presentano la caratteristica di essere dotate di un gruppo polare (solubile in acqua) e di un gruppo apolare (solubile nel sebo) ottenendo una solubilità sia nella fase acquosa che in quella lipidica.

I tensioattivi debbono avere le seguenti proprietà:

- * azione emulsionante o solubilizzante: la prima consente di rendere omogenee due fasi che normalmente sono immiscibili, l'acqua e il sebo; la seconda è caratterizzata dalla capacità di formare micelle di varie dimensioni che permettono di conglomerare una fase diversa (il sebo) nella fase liquida che compone il detergente;

- * azione bagnante, che permette di far aderire perfettamente il detergente alla cute.

L'azione detergente prevede quindi la distribuzione del tensioattivo sulla cute, il legame delle particelle di sporco ai gruppi polari o apolari, la formazione di particelle sferiche che vengono successivamente eliminate nel risciacquo.

I prodotti per la pulizia della cute si possono suddividere in:

- * emulsioni olio in acqua (utili per le pelli grasse)
- * emulsioni acqua in olio (utili per le pelli secche)
- * oli
- * gel
- * saponette
- * syndet
- * scrubbing

La protezione

L'effetto di protezione sulla cute da parte del cosmetico prevede:

- * la protezione dai raggi solari;
- * il mantenimento dell'omeostasi cutanea.

La moderna cosmetologia offre vari prodotti per la protezione solare:

- * filtri UVA e/o UVB

- * sun block

- * sostanze pigmentanti.

I filtri solari sono sostanze trasparenti alla luce, capaci di eccitarsi in modo reversibile per l'incidenza di un raggio di energia UV della stessa grandezza dell'energia di risonanza delle molecole chimiche che li compongono. Ne consegue che, ultimata l'utilizzazione energetica, si esauriscono e debbono essere rinnovati continuamente.

I filtri selettivi UVB comprendono varie sostanze chimiche: acido paraminobenzoico, benimidazolo, benzofenone, benzossazolo, canfora, cumarina, acido gallico, acido ortoidrossibenzoico, acido cinnamico, sali dell'acido salicilico.

I filtri selettivi UVA sono dati principalmente dal dibenzoilmetano.

Tutte queste sostanze sono potenzialmente irritanti.

I sun block comprendono delle sostanze minerali opache in elevata misura, tra queste le più usate sono l'ossido di zinco ed il biossido di titanio, che, facilmente micronizzabili, diventano trasparenti avviando all'ineestetico effetto maschera. Queste sostanze svolgono un'azione di specchio per i raggi solari.

Le sostanze abbronzanti si dividono in:

- * autoabbronzanti, come il diidrossiacetone, l'alloxano, la glicerinaldeide che determinano una reazione tra la cheratina e i gruppi chetoalcolici dando una colorazione fittizia e priva di potere protettivo;

- * rafforzanti l'abbronzatura, come la tirosina e la lattoflavina che stimolano la produzione di melanina e quindi migliorano l'abbronzatura. (vedi capitolo Endocosmesi)

Il mantenimento dell'omeostasi cutanea viene ottenuto con varie sostanze ad azione idratante, emolliente, circolatoria ed antiradicalica.

L'idratazione si ottiene riducendo la TEWL, aumentando l'igroscopia superficiale e migliorando l'idratazione profonda.

Tra i principi attivi ad azione idratante ricordiamo: l'NMF, gli

aminoacidi e le proteine, gli estratti biologici, le mucillagini vegetali, i glicosaminglicani, l'acido ialuronico.

L'emollienza si ottiene mediante un corretto apporto lipidico con trigliceridi e oli e grassi vegetali e/o animali. Tra i tanti ricordiamo: l'avocado, il germe di grano, la jojoba, l'olio di oliva, le lecitine, i fosfolipidi.

L'azione di attivazione sul microcircolo si ottiene con prodotti quali: gli estratti dell'ippocastano, le ruscogenine e l'acido glicirretico.

La protezione dal danno da radicali liberi prevede l'utilizzazione di scavengers quali la vitamina E, la vitamina C e chelanti del ferro quali l'istidina.

La pelle secca

La pelle secca, disidratata e/o alipica, deve essere trattata con forme cosmetiche che:

- * puliscano senza sgrassare violentemente;
- * tonifichino senza l'intervento delipificante dell'alcool;
- * proteggano con un consistente apporto idratante;
- * normalizzino con azione emolliente e restitutiva sebomimile.

La pulizia con risciacquo va limitata al mattino con sola acqua o acqua con poco sapone surgrassato (con aggiunta di grasso, che se riduce il potere sgrassante lascia un film protettivo e antifrizione) o syndet equilibrato dalla presenza di insaponificabili e polipeptidi. La sera la pelle va pulita con latte o crema detergente non alcalina. Il tonico da usare dopo la pulizia deve essere analcolico e contenere sostanze ammorbidenti o estratti di piante ricche di mucillagini (aloe, malva, calendula).

La crema protettiva deve svolgere azione idratante ed emolliente. La cosmesi funzionale ha ricostituito l'NMF, vengono impiegati anche biopolimeri (tropocollagene, proteoglicani) come molecole filmanti.

La preparazione normalizzante (tipo A/O o A/O/A) deve contenere trigliceridi vegetali o animali (olio di oliva, avocado, germe di grano), acidi insaturi, squalano, steroli o fitosteroli, fosfolipidi o liposomi.

Utile l'applicazione periodica di maschere emollienti e restitutive. Preferire un fondotinta a reazione acida (non

contenente saponi) arricchito in fattore idratante e corpi emollienti.

La pelle grassa

Il trattamento della pelle grassa di tipo asfittico, ipercheratosico, con punti neri e comedoni, predisposta all'acne, deve prevedere:

- * al mattino pulizia con l'impiego di syndets a pH acido contenenti zolfo, oli essenziali, estratti vegetali di bardana, tormentilla o timo e risciacquo. La tonificazione va eseguita con una lozione analcolica o idroalcolica con acqua distillata di hamamelis, rose e contenente estratti vegetali di bardana, viola, farfara, cetriolo, limone, salvia, rosmarino, timo, tormentilla, lichene islandico, zolfo solubile e/o zolfo organico. Prima di uscire applicare una crema opacante protettiva;
- * durante il giorno una crema di tipo evanescente, opacante, non grassa a reazione acida, contenente acidi insaturi, steroli, estratti vegetali, sostanze purificanti;
- * la sera pulizia con latte detergente senza risciacquo a reazione acida e privo di oli minerali; utili le emulsioni di oli vegetali, estratti vegetali, oli essenziali con azione dermopurificante (elicriso, salvia, mirra, cipresso, mirto, artemisia). Quindi applicare una crema normalizzante semigrassa (priva di vaselina) a base di acidi grassi insaturi, insaponificabili e zolfo organico (cisteina, cisteamina, carbossimetilcisteinato di lisina, tiazolidincarbossilato di lisina, benziltioetilamina);
- * periodicamente una maschera di tipo asciugante, assorbente, moderatamente astringente.

La aging skin

Il trattamento cosmetico della pelle invecchiata e con rughe dobbiamo ricordare che:

- * nella detersione il tradizionale sapone e syndets drastici sono poco indicati: anche se lo strato corneo è ancora robusto e conserva il valore di barriera cornea, riceve comunque un apporto minore di cheratinociti a causa del rallentamento del ritmo mitotico. Sostanze alcaline (saponi) o sostanze aggressive (alchilsolfati) debbono essere evitate. Impiegare tensioattivi anionici (saponi interrotti), anfoteri betainici ed

imidazolinici, non ionici derivati da glucosio e saccarosio. Indicate per la pulizia serale creme e latti detergenti formulati in assenza di emulsionanti alcalini e lipidi minerali;

* nelle creme da giorno vanno introdotti filtri UV (dosaggi 1-2%) per evitare il danno attinico. Debbono contenere, inoltre, fattori idratanti, lipidi emollienti, steroli, insaponificabili, collagene;

* la pelle dell'anziano presenta una minor disponibilità di NMF e sebo. Per mantenere l'epidermide morbida ed idratata sono utili creme O/A contenenti NMF ricostituito, collagene, proteoglicani, glicoproteine (agenti filmogeni non occlusivi);

* la sera vanno utilizzate emulsioni A/O o A/O/A in cui sono veicolati principi funzionali di natura lipofila;

* possono essere utili maschere periodiche in forma emulsionata contenenti sostanze lipofile (vit. E, lipoidi embrionali, insaponificabili) ed idrofile (estratti vegetali, collagene);

* i cosmetici ad azione profonda (antirughe, rassodanti, etc.) debbono agire a livello dermico. Azioni così profonde presuppongono un veicolo con alta capacità di cessione, le sostanze attive debbono superare la barriera cornea o lo shunt follicolare, attraversare l'epidermide vitale, non entrare in circolo ed agire specificatamente sul connettivo.

I capelli

I prodotti che si usano per i capelli sono essenzialmente: shampoo e balsamo.

Gli shampoo si presentano in forma liquida, cremosa o in polvere, sono costituiti da basi detergenti saponose o di sintesi ed additivi.

Uno shampoo ideale deve:

* essere dotato di potere schiumogeno;

* rimuovere lo sporco, il sebo in eccesso, le desquamazioni del cuoio capelluto senza sgrassare completamente o seccare il capello;

* consentire un facile risciacquo;

* evitare untuosità o sensazione di sporco;

* consentire una buona bagnabilità e pettinabilità a secco, eliminando l'arruffamento del capello;

* eliminare o ridurre notevolmente gli effetti statici che rendono svolazzanti i capelli;

* lasciare i capelli morbidi, voluminosi, brillanti e facili da trattare;

* dare sensazione di pulizia e freschezza;

* essere tollerato dai capelli e dalla cute;

* non essere irritante sulla zona oculare.

Shampoo particolari sono destinati al trattamento della forfora ed alla pulizia dei capelli grassi. Contengono batteriostatici a largo spettro, capaci di controllare la proliferazione di germi produttori di lipasi (*Pityrosporum ovale*) che liberano acidi grassi, la cui ossidazione causa formazione di composti irritanti (aldeidi) per il cuoio capelluto, capaci di indurre paracheratosi (origine della forfora).

I balsami rappresentano delle forme cosmetiche di consistenza cremosa costituite da quaternari di ammonio e sostanze condizionanti.

Questi prodotti conferiscono al capello morbidezza, sofficià, migliorano i trattamenti di acconciatura e la pettinabilità ad umido e secco; agiscono grazie alla sostantività dei cationici per i siti della cheratina, depositando lungo lo stelo dei capelli un film sottile non occlusivo.

Le interazioni chimiche dispongono più ordinatamente le scaglie delle cuticole con aumento della lucentezza e sofficià dei capelli; esercitano un'azione riparatrice incollando le "doppie punte" e proteggono il capello da danni meccanici e chimici.

Il basso pH facilita l'aderenza delle tegole cheratiniche, impedendo l'imbibizione di acqua ed il rigonfiamento del capello.

ATTIVITÀ FISICA

Una regolare attività fisica permetterà:

- di regolare dell'attività respiratoria e cardiocircolatoria;

- di stimolare il dispendio energetico e migliorare il rendimento metabolico;

- di attivare la circolazione venolinfatica degli arti inferiori;

- di aiutare l'eliminazione delle tossine attraverso il sudore;
 - di mantenere l'elasticità e la funzionalità delle articolazioni;
 - di migliorare la funzionalità intestinale;
 - di rilassare e tonificare psicologicamente;
- inoltre, sul piano metabolico:
- di aumentare gli scambi con l'ossigeno;
 - di diminuire l'insulinemia;
 - di aumentare la frazione HDL del colesterolo.

Va ricordato che ogni eccesso di attività fisica porta ad un incremento nella produzione di radicali liberi con maggior possibilità di danneggiamento cellulare e più precoce invecchiamento. Esperimenti su di laboratorio hanno dimostrato che le mosche private delle ali e quindi con minor dispendio energetico vivevano più a lungo.

Da ciò si deduce che l'attività fisica dovrà essere regolare, continua e aerobica. Sarà consigliabile lo svolgimento di esercizi per la mobilità articolare e il potenziamento muscolare giornalieri o almeno tre volte la settimana senza raggiungere frequenze o carichi tali da ingenerare sforzo.

Uno schema pratico prevede:

Cingolo scapolare

- 1) Da posizione eretta, gambe leggermente divaricate, effettuare delle rotazioni delle braccia sul piano frontale.
- 2) Da posizione eretta, piedi uniti, eseguire delle rotazioni delle braccia sul piano sagittale alternativamente verso l'avanti e verso l'indietro.
- 3) Da posizione eretta, gambe divaricate, braccia in fuori in posizione orizzontale, eseguire delle circonduzioni sul piano sagittale: cinque in avanti e cinque in dietro.
- 4) Da posizione eretta, piedi uniti, eseguire degli slanci delle braccia verso l'alto e verso l'indietro.

Fascia addominale

- 1) Da sdraiato in posizione supina, portarsi alla posizione seduta.

- 2) Da sdraiato in posizione supina, poggiando le mani ad un sostegno, sollevare leggermente gli arti inferiori. Quindi muovere le gambe alternativamente portando un arto verso l'alto mentre l'altro si muove verso il basso.
- 3) Da sdraiato in posizione supina, portarsi in posizione seduta avvicinando il più possibile le ginocchia al petto.

Arti inferiori

- 1) Da posizione eretta appoggiando le braccia ad un sostegno posto all'altezza delle spalle, col busto sempre eretto abbassare il bacino flettendo le gambe, fin dove è consentito senza sollevare i talloni.
- 2) Da posizione eretta flettere le gambe fino a sedersi sui talloni e ritornare alla posizione di partenza.
- 3) Da posizione eretta appoggiandosi ad un eventuale sostegno, sollevare alternativamente le gambe verso la posizione orizzontale con l'arto esteso.
- 4) Da posizione eretta con un sostegno posto all'altezza delle spalle, portare alternativamente il ginocchio verso il petto mentre la gamba a terra si solleva sulla punta del piede.

Durante l'esecuzione degli esercizi evitare sforzi eccessivi. Come metodo di controllo si suggerisce il rilievo della frequenza cardiaca, che non deve superare durante l'esercizio il valore di 170 meno i propri anni (es.: anni 40 = pulsazioni max. 130)

FUNZIONI PSICHICHE

E' abbastanza difficoltoso dare delle indicazioni di carattere preventivo che possano aiutare il mantenimento di un corretto equilibrio psichico del paziente. Infatti quando le norme comportamentali sono alterate in questo settore, quasi mai lo sono per scelta cosciente del paziente. In ogni caso possiamo sempre inserirci su due punti fondamentali che sono il sonno e la capacità di rilassarsi in momenti di stress.

SONNO

Abbiamo visto l'importanza di un periodo di sonno regolare e caratterizzato dalla giusta durata di fasi REM e non REM, al fine di ottenere un corretto recupero sia metabolico che psichico. Da ciò consigliamo di:

- 1) Dormire tra le sei e le otto ore al giorno.
- 2) Dormire durante la notte e sempre nello stesso intervallo orario (es. dalle 23 alle 7).
- 3) Evitare l'assunzione di tonici prima di coricarsi (caffè, tè, coca-cola, fumo, ecc.).
- 4) Coricarsi almeno due ore dopo il pasto serale.
- 5) Verificare l'igiene dell'ambiente nel quale si dorme (luci, suoni, letto).
- 6) Nel caso si rilevino variazioni del sonno parlarne con il medico.

Tecniche Di Rilassamento

E' opportuno dedicare, una volta al giorno, un poco di tempo al rilassamento.

Questo esercizio può essere fatto da seduti o sdraiati.

- 1) Iniziare a respirare con regolarità e profondamente.
- 2) Chiudere gli occhi ed iniziare ad "ascoltare" il proprio corpo in tutte le sue parti, iniziando dal contatto dei piedi o, se sdraiati, del tallone sul pavimento. Prima a destra poi a sinistra.
- 3) Iniziare a salire percorrendo i polpacci, le ginocchia, le cosce e le natiche con il loro appoggio sulla sedia o sul pavimento.
- 4) Continuare a salire lungo la zona lombare, la schiena, le scapole, le spalle, le braccia, i gomiti, le mani e le dita. Sempre "ascoltando" e verificando la loro presenza.
- 5) Passare poi anteriormente la pube, il ventre, i fianchi, lo stomaco, il torace "ascoltando" il ritmico espandersi di questo con la respirazione.
- 6) Continuare poi con le clavicole, il collo, la nuca, il mento, le labbra, il palato, le mandibole, la lingua, gli zigomi, gli occhi, le sopracciglia, la fronte e il cuoio capelluto con i capelli.

Abbiamo compiuto un primo passaggio nel nostro corpo prendendo coscienza di questo e liberando la mente dalla sua attività abituale.

Iniziamo un secondo passaggio cercando di individuare i punti del nostro corpo soggetti a tensione. Quando li troviamo ci soffermiamo un tempo maggiore e miglioriamo la nostra respirazione per allentare la tensione.

Torniamo ancora con un nuovo passaggio (il terzo), questa volta più mentale cercando di immaginare il nostro corpo come una cavità vuota che respira ampliandosi e contraendosi ad ogni respiro.

Molto importante è cercare di regolare il respiro e di rilassarsi.

A volte può succedere di addormentarsi prima di terminare il rilassamento.

TRATTAMENTI RESTITUTIVI

L'ENDOFARMACOLOGIA

Il trattamento terapeutico classico della medicina allopatrica prevede l'introduzione di sostanze farmacologiche utili a risolvere il problema nosologico in atto (ESOFARMACOLOGIA). Spesso questa impostazione terapeutica può portare a delle temporanee soluzioni del problema che, però, nel tempo rilevano controindicazioni più negative del problema iniziale. Questo avviene quando in situazioni di insufficienza metabolica effettuiamo terapie sostitutive di ormoni o neurotrasmettitori variando artificialmente le concentrazioni di questi e determinando, nel tempo, un riassetto biologico da carenza.

Gli ormoni ed i neurotrasmettitori sono delle sostanze normalmente prodotte dal nostro organismo e con importanti funzioni metaboliche. Esistono dei complessi meccanismi di regolazione che permettono di temperare le risposte a queste sostanze.

I più semplici sono il così detto feed-back e l'internalizzazione recettoriale.

Nel primo caso, il feed-back, l'eccesso di concentrazione di un ormone, una volta saturati tutti i recettori specifici, agisce sulla produzione dell'ormone responsabile del suo stimolo

produttivo, bloccandola. La riduzione della concentrazione dell'ormone di stimolo determina ovviamente anche una riduzione della concentrazione dell'ormone stimolato con regolazione dell'effetto di questo.

Nel secondo caso, l'internalizzazione recettoriale, se aumenta la concentrazione di un neurotrasmettitore la cellula ricevente, iperstimolata, regola la concentrazione dei suoi recettori di membrana internalizzandone una parte e riducendo, così, lo stimolo eccitatorio in eccesso.

Questi meccanismi di regolazione possono essere attivati anche incrementando dall'esterno la concentrazione di un ormone o di un neurotrasmettitore. L'organismo si riassetta biologicamente su queste nuove condizioni artificialmente indotte e si trova, però, impreparato al momento della cessazione della somministrazione farmacologica. Un esempio per tutti è quello conseguente alla somministrazione di testosterone nell'uomo per aumentare il desiderio sessuale. L'aumentata concentrazione ematica determina un feed-back negativo sulla produzione di LH, ormone deputato alla stimolazione delle cellule di Leydig del testicolo con conseguente atrofia testicolare e incapacità del soggetto a produrre testosterone dopo cessazione del supporto farmacologico.

Oggi tutto questo può essere ovviato con una nuova branca della farmacologia: la ENDOFARMACOLOGIA.

La chimica biologica ci viene in aiuto per comprendere questi nuovi principi. Le reazioni biologiche che avvengono nel nostro organismo sono delle reazioni enzimatiche, cioè reazioni dove una sostanza si unisce ad un enzima per essere trasformata in un prodotto di reazione. La concentrazione del prodotto di reazione è dipendente dalla velocità con la quale questo si forma: più veloce è la reazione biologica e maggiore è la quantità di sostanza che posso ottenere.

Secondo la legge di Michelis-Menten la velocità di una reazione biologica è direttamente proporzionale alla concentrazione sia dell'enzima che del substrato di partenza. Ciò vuol dire che se io aumento notevolmente la concentrazione dell'enzima e del substrato otterrò

obbligatoriamente un'alta concentrazione del prodotto di reazione. Questo è il principio base dell'endofarmacologia.

Da ciò se io voglio, non incrementare, ma ottimizzare la concentrazione di un ormone o di un neurotrasmettitore non somministro le sostanze in oggetto ma alte concentrazioni dei loro precursori in modo da accelerare al massimo la reazione di formazione del prodotto che mi necessita. Così, in maniera naturale, ottimizzo la funzione. Un esempio può essere quello della stimolazione della serotonina neurotrasmettitore importante per regolare il sonno, la fame ed il tono dell'umore. Anziché utilizzare farmaci serotoninergici che incrementano artificialmente la concentrazione della serotonina rischiando un riassetto recettoriale sulle cellule bersaglio preferiamo somministrare del triptofano, un aminoacido precursore della serotonina, e vitamina B6, sito attivo dell'enzima idrossilasi, meglio se in presenza di un poco di zucchero che attivando l'insulina mi incorpora gli altri aminoacidi nel muscolo facilitando l'utilizzazione metabolica del triptofano verso la serotonina.

Tutto questo sembra un discorso difficile e complicato che prevede studi ed intuizioni scientifiche particolari, ma in realtà non rappresenta altro che il razionale scientifico di uno dei tanti rimedi naturali tramandati di generazione in generazione. Abbiamo infatti detto che una delle funzioni della serotonina è l'induzione del sonno e, se ricordiamo, prima dell'uso degli ipnoinduttori, i nostri nonni per addormentarsi prendevano un bel bicchiere di latte e zucchero: guarda caso, il latte contiene alte concentrazioni di triptofano e vitamine del complesso B e lo zucchero, come già detto, migliora l'utilizzazione metabolica del triptofano verso la serotonina.

L'endofarmacologia si dimostra così una farmacologia naturale dalle origini antiche ma che, come tutte le scienze degne di questo nome nel mondo attuale, riconosce dei razionali scientifici che ce ne fanno comprendere il significato e l'importanza.

Va precisato in chiusura di questa dissertazione che il termine endofarmacologia è usato anche da altri Autori ma per

indicare la *supplementazione esogena* di sostanze che il nostro organismo forma normalmente (ormoni, neurotrasmettitori, antiradicali, ecc.). Tutto questo non ha nulla a che vedere con la ENDOFARMACOLOGIA sec. Ceccarelli.

LE FORMULAZIONI

Esistono in commercio (Erbosan 06/39.74.98.69) delle preparazioni già pronte delle formulazioni che di seguito riportiamo. Altra possibilità è quella di farle preparare galenicamente in farmacia.

1) Nome: ENDO-SLEEP

TRIPTOFANO	250 mg
NIACINA	10 mg
PIRIDOSSINA	2 mg
VITAMINA C	90 mg
MAGNESIO OSSIDO	50 mg
ZUCCHERO	q.b.

Assumere la sera lontano dai pasti.

Stimola la sintesi di SEROTONINA e quindi agire sull'induzione del sonno. Il triptofano per azione della piridossina si trasforma in serotonina, questa reazione è condizionata dal livello locale di niacina. Infatti se la concentrazione di quest'ultima diminuisce il triptofano viene utilizzato per la sua produzione rallentando la via di sintesi della serotonina. E' importante, perciò, aggiungere anche della niacina al fine di stabilizzarne la concentrazione. L'ulteriore aggiunta di vitamina C facilita la formazione di serotonina.

La supplementazione va effettuata lontano dai pasti proteici, quindi si preferisce somministrare a stomaco vuoto (45 minuti prima di andare a dormire). Gli zuccheri presenti nelle compresse stimolano l'insulina che facilita l'utilizzazione degli altri aminoacidi da parte del muscolo riducendo la competizione con il triptofano e facilitando la formazione di serotonina. Il magnesio regola il flusso di ioni calcio nei recettori NMDA riducendo l'eccitabilità neuronale e rilassando il paziente.

2) Nome: ENDO-HERPES

LISINA	500 mg
--------	--------

VITAMINA C	90 mg
ORNITINA	500 mg
ZINCO SOLFATO	15 mg
VITAMINA B6	2 mg

Assumere la sera lontano dai pasti.

L'Organizzazione contro l'Herpes del Regno Unito consiglia una terapia a base di lisina e di vitamina C sulla base degli studi condotti dal Dr. Kagan del Cedars of Lebanon Hospital di Los Angeles.

L'ornitina stimola la produzione di GH. La vitamina B6 partecipa ai processi di idrossilazione degli aminoacidi. Il GH stimola il sistema immunocompetente attraverso l'incremento di timopentina. Lo zinco migliora la funzione del sistema immunitario.

3) Nome: ENDO-HUNGER

TRIPTOFANO	250 mg
NIACINA	20 mg
PIRIDOSSINA	2 mg
VITAMINA C	90 mg
FENILALANINA	250 mg
CARNITINA	100 mg
METIONINA	100 mg
COLINA	100 mg
INOSITOLE	100 mg
VALINA	100 mg
TREONINA	100 mg
CROMO PICOL.	5 mg

Assumere 30 minuti prima dei pasti principali

Il triptofano è utile per stimolare la sintesi di SEROTONINA e quindi agire sul centro della sazietà stimolandolo. Il triptofano per azione della piridossina si trasforma in serotonina, questa reazione è condizionata dal livello locale di niacina. Infatti se la concentrazione di quest'ultima diminuisce il triptofano viene utilizzato per la sua produzione rallentando la via di sintesi della serotonina. E' importante, perciò, aggiungere anche della niacina al fine di stabilizzarne la concentrazione. L'ulteriore aggiunta di vitamina C facilita la formazione di serotonina. La fenilalanina agisce sul controllo dell'appetito favorendo la

liberazione di COLECISTOCHININA (CCK) che induce sazietà agendo sia sullo svuotamento gastrico sia che sul centro della fame. La valina si associa alla fenilalanina nello stimolo della CCK. La carnitina agisce sul metabolismo dei grassi con un'azione di carrier per gli acidi grassi permettendo il loro ingresso nei mitocondri ed attivando il loro catabolismo. Metionina, colina e inositolo sono dei fattori lipotropi che facilitano la formazione di lecitina da parte dell'organismo e quindi il metabolismo del colesterolo. La treonina previene l'accumulo di grasso nel fegato (steatosi) situazione che si accompagna spesso al trattamento dietetico. Il cromo picolinato potenzia l'effetto dell'insulina e migliora il rapporto colesterolo HDL/LDL.

4) Nome: ENDO-AGE

ARGININA	500 mg
ORNITINA	500 mg
VITAMINA B6	2 mg
MANGANESE SOLFATO	5 mg
ZINCO SOLFATO	15 mg

Assumere la sera lontano dai pasti

L'arginina e l'ornitina si trasformano in GH per effetto della vitamina B6 (idrossilasi con sito attivo il manganese). Il GH stimola durante la notte tutti i processi anabolici e di ricostruzione organica delle alterazioni avvenute durante il giorno. Inoltre il GH stimola il sistema immunocompetente attraverso l'incremento di timopentina. Lo zinco migliora la funzione del sistema immunitario.

5) Nome: ENDO-MIND

FENILALANINA	500 mg
PIRIDOSSINA	2 mg
GLICINA	50 mg
ACIDO GLUTAMMICO	100 mg
COLINA	100 mg
ARGININA	100 mg
MAGNESIO OSSIDO	50 mg
LECITINA DI SOIA	100 mg
GINKGO BILOBA	50 mg

Assumere la mattina e la sera lontano dal pasto.

La fenilalanina viene trasformata per intervento della piridossina in norepinefrina sostanza che dà tono mentale, prontezza di riflessi, chiarezza di pensiero. La glicina entra nella funzionalità del recettore NMDA, importante per il potenziale postsinaptico a lungo termine e per il consolidamento dell'informazione. L'acido glutammico rappresenta il principale neurotrasmettitore eccitatorio ed è importante per la stimolazione dei recettori AMPA, NMDA e metabolotropici e per la formazione del GABA: tutti importanti per una corretta memorizzazione delle informazioni apprese. La colina entra nel metabolismo dell'acetil-colina, importante neurotrasmettitore, responsabile dello stimolo di rinforzo. L'arginina si trasforma in citrullina per mezzo dell'enzima NO-sintetasi producendo NO importante nel potenziamento della produzione dell'acido glutammico. Il magnesio regola l'attività dei recettori NMDA importanti per il processo di memorizzazione. La lecitina di soia contiene fosfolipidi importanti per la neosinaptogenesi. Il Ginkgo biloba migliora la microcircolazione cerebrale.

6) Nome: ENDO-BRAIN

TRIPTOFANO	100 mg
FENILALANINA	100 mg
ACIDO GLUTAMMICO	100 mg
COLINA	100 mg
GLICINA	50 mg
ARGININA	50 mg
ISTIDINA	50 mg
TAURINA	50 mg
TREONINA	50 mg
MAGNESIO OSSIDO	25 mg
ZINCO SOLFATO	15 mg
PIRIDOSSINA	2 mg
NIACINA	10 mg
LECITINA DI SOIA	100 mg
GINKGO BILOBA	50 mg

Assumere la sera lontano dal pasto.

Il triptofano è utile per stimolare la sintesi di serotonina responsabile per un corretto tono dell'umore. Il triptofano per

azione della piridossina si trasforma in serotonina, questa reazione è condizionata dal livello locale di niacina. Infatti se la concentrazione di quest'ultima diminuisce il triptofano viene utilizzato per la sua produzione rallentando la via di sintesi della serotonina. E' importante, perciò, aggiungere anche della niacina al fine di stabilizzarne la concentrazione. La fenilalanina viene trasformata per intervento della piridossina in norepinefrina sostanza che dà tono mentale, prontezza di riflessi, chiarezza di pensiero. L'acido glutammico rappresenta il principale neurotrasmettitore eccitatorio ed è importante per la stimolazione dei recettori AMPA, NMDA e metabolotropici e per la formazione del GABA: tutti importanti per una corretta memorizzazione delle informazioni apprese. La colina entra nel metabolismo dell'acetil-colina, importante neurotrasmettitore, responsabile dello stimolo di rinforzo.

L'arginina si trasforma in citrullina per mezzo dell'enzima NO-sintetasi producendo NO importante nel potenziamento della produzione dell'acido glutammico. L'istidina è fondamentale per il mantenimento della guaina mielinica. La taurina è un neurotrasmettitore ad attività neuroinibitrice (come la glicina e il GABA). La treonina è un aminoacido essenziale la cui carenza determina irritabilità e disturbi della personalità. Il magnesio regola l'attività dei recettori NMDA importanti per il processo di memorizzazione. Lo zinco entra nella regolazione del recettore NMDA. La lecitina di soia contiene fosfolipidi importanti per la neosinaptogenesi. Il Ginkgo biloba migliora la microcircolazione cerebrale.

7) Nome: ENDO-SKIN

PROLINA	100 mg
VALINA	100 mg
LEUCINA	100 mg
ISOLEUCINA	100 mg
ARGININA	50 mg
ORNITINA	50 mg
ZINCO SOLFATO	15 mg
MANGANESE SOLFATO	5 mg
PIRIDOSSINA	2 mg

NICOTINAMIDE	10 mg
VITAMINA C	30 mg

Assumere la sera lontano dal pasto.

La prolina è importante per la sintesi del collagene cutaneo. Lo zinco, come sito attivo dell'anidraasi carbonica, e la vitamina C facilitano la formazione del collagene. La valina, la leucina e l'isoleucina si trasformano in acido isovalerianico, acido 2-metil butirrico e acido isobutirrico, acidi grassi omega 6 che non sono introdotti per via alimentare e sono fondamentali per la sintesi del sebo e per il mantenimento dell'idratazione cutanea.

L'arginina e l'ornitina si trasformano in GH per affetto della vitamina B6 (idrossilasi con sito attivo il manganese). Il GH stimola durante la notte tutti i processi anabolici e di ricostruzione organica delle alterazioni cutanee avvenute durante il giorno. La nicotinamide deve essere supplementata perché la somministrazione di leucina può indurre carenza.

8) Nome: ENDO-TANNING

TIROSINA	100 mg
RAME SOLFATO	2 mg
PIRIDOSSINA	2 mg
ZINCO SOLFATO	15 mg
CISTEINA	50 mg
VITAMINA E	10 U.I.
VITAMINA C	90 mg
ISTIDINA	100 mg

Assumere la mattina prima di esporsi al sole.

Una buona abbronzatura deve prevedere la giusta produzione di melanina e una giusta protezione dai danni dei raggi ultravioletti. La melanina viene sintetizzata a partire dalla TIROSINA per azione degli UV che attivano la tirosinasi una idrossilasi (B6) contenente RAME; questa trasforma la tirosina in DOPA e successivamente in dopachinone; quest'ultimo segue due vie: la prima per mezzo di ioni ZINCO porta alla formazione di idrossindolo e poi di eumelanina, la seconda unendosi con la CISTEINA porta alla formazione di feomelanina. Per la protezione dai danni da ultravioletti dobbiamo programmare una corretta esposizione e una giusta protezione topica (UVB), a questo

aggiungiamo una supplementazione di vitamina E e vitamina C per prevenire i danni da radicali liberi indotti dagli UVA (340-400 nm) e di istidina per stimolare la sintesi di acido urocanico, sostanza naturale che assorbe i raggi UVB (290-320 nm).

9) Nome: ENDO-MAN

ISTIDINA	500 mg
ARGININA	100 mg
ZINCO SOLFATO	15 mg
CARNITINA	100 mg
PIRIDOSSINA	2 mg
NIACINA	20 mg

Assumere la sera lontano dal pasto.

La secrezione di istamina da parte dell'organismo è una condizione indispensabile per l'eccitazione sessuale e, pertanto, la somministrazione di istidina (con niacina e piridossina, necessarie per la trasformazione dell'istidina in istamina) può essere utile nel trattamento dei problemi sessuali. L'arginina, la carnitina e lo zinco sono importanti per una corretta spermatogenesi.

10) Nome: ENDO-MUSCLE

ARGININA	500 mg
VALINA	100 mg
ISOLEUCINA	100 mg
LEUCINA	100 mg
ORNITINA	500 mg
CREATINA	500 mg
MANGANESE	5 mg
PIRIDOSSINA	2 mg

L'arginina e l'ornitina si trasformano in GH per effetto della vitamina B6 (idrossilasi con sito attivo il manganese). Il GH stimola durante la notte tutti i processi anabolici e di ricostruzione organica. Gli aminoacidi ramificati vengono direttamente

Gli aminoacidi a catena ramificata, leucina, isoleucina e valina, favoriscono la sintesi proteica muscolare e a differenza degli altri aminoacidi non vengono captati dal fegato ma direttamente dal muscolo. Qui oltre ad una funzione anabolica rivestono una funzione energetica

producendo, per un processo di ossidazione, l'alanina, precursore della gluconeogenesi, mantenendo costante il tasso glicemico.

La c. è contenuta in prevalenza nel tessuto muscolare dei Mammiferi, dove, sotto forma di creatinfosfato o fosfagene, svolge un ruolo importante nel fenomeno della contrazione dei muscoli. La forma fosforilata della c., la fosfocreatina, rappresenta un'importante riserva di fosfati ad alta energia per l'organismo. Infatti, il legame guanidinfosfato della fosfocreatina è un legame ricco di energia come quello dell'ATP; quando i depositi di ATP diventano insufficienti a fornire energia, come nel caso di intensa attività muscolare, vengono allora utilizzati i depositi di fosfocreatina, di cui il muscolo è molto ricco.

11) Nome: ENDO-CELL

ARGININA	50 mg
ORNITINA	50 mg
GLUCOSAMINA	30 mg
LISINA	100 mg
BIOFLAVONOIDI	50 mg
GINKGO BILOBA	50 mg
RUTINA	30 mg
DIOGENINA	20 mg
MANGANESE	5 mg
PIRIDOSSINA	2 mg

L'arginina e l'ornitina si trasformano in GH per effetto della vitamina B6 (idrossilasi con sito attivo il manganese). Il GH stimola durante la notte tutti i processi anabolici e di ricostruzione organica. La glucosamina è il precursore dei glicosaminglicani che compongono il connettivo perivasale ed aumenta la consistenza della parete dei vasi. La lisina è precursore dell'elastina responsabile dell'elasticità della parete vasale. Il ginkgo, i bioflavonoidi e la rutina agiscono sulla parete del vaso migliorandone la funzione. La diosgenina è un precursore naturale del pregnenolone a sua volta precursore del progesterone, quest'ultimo svolge un'importante azione antiedemigena periferica.

12) Nome: ENDO-CLIM

DIOGENINA	20 mg
-----------	-------

CALCIO	800 mg
MAGNESIO	300 mg
BORO	2 mg
FOSFORO	400 mg
ARGININA	100 mg
ORNITINA	100 mg
MANGANESE	5 mg
BETACAROTENE	20 mg
VITAMINA D	10 mg

La diosgenina è un precursore naturale del pregnenolone a sua volta precursore di tutti gli ormoni steroidei sia ovarici che surrenalici, nella donna in menopausa facilita il compenso surrenalico della cessata funzione ovarica. L'arginina e l'ornitina si trasformano in GH per effetto della vitamina B6 (idrossilasi con sito attivo il manganese). Il GH stimola durante la notte tutti i processi anabolici e di ricostruzione organica. Calcio, fosforo, boro, magnesio e vitamina D rallentano il processo osteoporotico. Il betacarotene permette un corretto apporto di vitamina A senza rischiare eccessi.

13) Nome: ENDO-PMS

DIOSGENINA	20 mg
MAGNESIO	300 mg
PIRIDOSSINA	2 mg
ANGELICA	100 mg
GINEPRO	50 mg
RURACEE	100 mg

La diosgenina è un precursore naturale del pregnenolone a sua volta precursore del progesterone, quest'ultimo svolge un'importante azione antiedemigena periferica. Il magnesio regola il flusso di ioni calcio nei recettori NMDA riducendo l'eccitabilità neuronale e rilassando il paziente. L'angelica sinensis è un estratto erbale che svolge un miglioramento dei livelli di estrogeni e della circolazione pelvica. Il ginepro agisce con un'azione diuretica a livello renale. Le ruracee sono delle erbe diuretiche.

14) Nome: ENDO-HAIR

PROLINA	100 mg
VALINA	100 mg

LEUCINA	100 mg
ISOLEUCINA	100 mg
ARGININA	50 mg
ORNITINA	50 mg
TIROSINA	100 mg
CISTEINA	50 mg
PABA	30 mg
ZINCO	15 mg
MANGANESE	5 mg
NICOTINAMIDE	10 mg
RAME	2 mg
VITAMINA C	90 mg
AC. PANTOTENICO	6 mg
PIRIDOSSINA	2 mg

La prolina è importante per la sintesi del collagene cutaneo. Lo zinco, come sito attivo dell'anidrasa carbonica, e la vitamina C facilitano la formazione del collagene. La valina, leucina e l'isoleucina si trasformano in acido isovalerianico, acido 2-metil butirrico e acido isobutirrico, acidi grassi omega 6 che non sono introdotti per via alimentare e sono fondamentali per la regolare sintesi del sebo. L'arginina e l'ornitina si trasformano in GH per effetto della vitamina B6 (idrossilasi con sito attivo il manganese). Il GH stimola durante la notte tutti i processi anabolici e di ricostruzione organica delle alterazioni cutanee avvenute durante il giorno. La nicotinamide deve essere supplementata perché la somministrazione di leucina può indurre carenza. Una corretta pigmentazione del pelo deve prevedere la giusta produzione di melanina. La melanina viene sintetizzata a partire dalla TIROSINA per azione della tirosinasi una idrossilasi (B6) contenente RAME; questa trasforma la tirosina in DOPA e successivamente in dopachinone; quest'ultimo segue due vie: la prima per mezzo di ioni ZINCO porta alla formazione di idrossindolo e poi di eumelanina, la seconda unendosi con la CISTEINA porta alla formazione di feomelanina. Il PABA e l'AC. PANTOTENICO hanno un effetto antigrioglio, importante per la colorazione dei capelli.

15) Nome: ENDO-STRESS

TRIPTOFANO	100 mg
------------	--------

FENILALANINA	100 mg
AC.GLUTAMMICO	100 mg
COLINA	100 mg
ARGININA	50 mg
ISTIDINA	50 mg
TAURINA	50 mg
TREONINA	50 mg
NIACINA	10 mg
MAGNESIO	25 mg
ZINCO	15 mg
PIRIDOSSINA	2 mg
LIEVITO DI BIRRA	50 mg
LECITINA DI SOIA	50 mg
GINSENG	30 mg
GINKGO BILOBA	50 mg

Il triptofano è utile per stimolare la sintesi di serotonina responsabile per un corretto tono dell'umore. Il triptofano per azione della piridossina si trasforma in serotonina, questa reazione è condizionata dal livello locale di niacina. Infatti se la concentrazione di quest'ultima diminuisce il triptofano viene utilizzato per la sua produzione rallentando la via di sintesi della serotonina. E' importante, perciò, aggiungere anche della niacina al fine di stabilizzarne la concentrazione. La fenilalanina viene trasformata per intervento della piridossina in norepinefrina sostanza che dà tono mentale, prontezza di riflessi, chiarezza di pensiero. L'acido glutammico rappresenta il principale neurotrasmettitore eccitatorio ed è importante per la stimolazione dei recettori AMPA, NMDA e metabolotropici e per la formazione del GABA: tutti importanti per una corretta memorizzazione delle informazioni apprese. La colina entra nel metabolismo dell'acetil-colina, importante neurotrasmettitore, responsabile dello stimolo di rinforzo.

L'arginina si trasforma in citrullina per mezzo dell'enzima NO-sintetasi producendo NO importante nel potenziamento della produzione dell'acido glutammico. L'istidina è fondamentale per il mantenimento della guaina mielinica. La taurina è un neurotrasmettitore ad attività neuroinibitrice (come la glicina e il GABA). La treonina è un

aminoacido essenziale la cui carenza determina irritabilità e disturbi della personalità. Il magnesio regola l'attività dei recettori NMDA importanti per il processo di memorizzazione. Lo zinco entra nella regolazione del recettore NMDA. La lecitina di soia contiene fosfolipidi importanti per la neosinaptogenesi. Il Ginkgo biloba migliora la microcircolazione cerebrale. Il lievito di birra contiene il complesso B dotato di azione neurotrofica. Il ginseng è un tonico generale che aiuta l'organismo a sostenere lo stress fisico, mentale ed ambientale.

16) Nome: ENDO-HEPAR

COLINA	200 mg
METIONINA	100 mg
INOSITOLO	150 mg
BOLDO	20 mg
PIRIDOSSINA	2 mg
LIPASI	30 mg
AMILASI	30 mg
PROTEASI	30 mg
LIEVITO DI BIRRA	100 mg

Metionina, colina e inositolo sono dei fattori lipotropi che facilitano la formazione di lecitina da parte dell'organismo e quindi il metabolismo del colesterolo. Lipasi, proteasi ed amilasi sono delle idrolasi che facilitano la digestione. Il lievito di birra riequilibra la flora batterica intestinale e fornisce un giusto apporto di vitamine del complesso B. Il boldo svolge un'azione colagoga regolando il flusso biliare.

LA RESTITUZIONE NELL'INVECCHIAMENTO CUTANEO

Gli interventi medici effettuati direttamente sulla cute dei nostri pazienti debbono iniziare con un'attivazione della funzionalità delle cellule che compongono la cute ed in modo particolare del fibroblasto. Questo si ottiene attraverso la:

BIOSTIMOLAZIONE CUTANEA

Da molti anni vengono utilizzati dei principi attivi introdotti per via intradermica (mesoterapia) al fine di migliorare lo stato biologico ed estetico della cute.

I prodotti che vengono inseriti nel derma appartengono a due categorie: sostanze ad azione farmacologica e sostanze riempitive con esclusivo fine estetico.

Il primo gruppo può essere ulteriormente suddiviso in sostanze ad attivazione metabolica, cioè sostanze che riconoscono un ruolo di stimolazione delle cellule della cute e sostanze con azione biologica passiva, cioè sostanze che migliorano direttamente il trofismo cutaneo.

A questo secondo gruppo appartengono i prodotti con struttura simile alle glicoproteine (i vecchi estratti placentari, le connettivine, gli acidi ialuronici ad alto peso molecolare, ecc.). E' nota l'azione igroscopica di questi prodotti e, perciò, l'introduzione intradermica degli stessi determina un aumento dell'idratazione cutanea con conseguente miglioramento della corneometria e del turgore della cute.

Diversa è l'azione delle sostanze del primo gruppo. In queste troviamo prodotti che stimolano specificatamente l'attività delle cellule cutanee, sia a livello dermico che epidermico.

Il prodotto più studiato e verificato clinicamente è rappresentato dai fattori di crescita ottenuti dagli estratti placentari.

Ma veniamo agli estratti placentari. L'uso della placenta come organo contenente principi attivi atti alla costruzione di un nuovo organismo nasce moltissimi anni fa' quando ancora il suo uso non riconosceva basi scientifiche teoriche .

Oggi il loro uso non e' solo giustificato dagli studi clinici effettuati in strutture Universitarie dove si e' dimostrata la

risposta clinica con misurazioni strumentali effettuate prima e dopo la somministrazione del prodotto; ma, soprattutto, e' possibile comprendere i meccanismi biologici alla base di questa risposta clinica.

Gli ultimi studi clinici sull'uso di estratti placentari per via intradermica prevedevano l'uso di prodotti di sicura sterilità' e privi di attività estrogena e/o gestagena, titolati chimicamente in PDRN (polidesossiribonucleotide) e biologicamente in UAC (unita' anticomplemento), contenenti aminoacidi collagenici e glucosaminoglicani. I risultati clinici venivano attribuiti alla capacità' di legare acqua dei glucosaminoglicani e alla neosintesi di collagene e matrice tessutale amorfa.

Oggi gli studi sui principi attivi contenuti negli estratti di placenta sono andati oltre e sono stati individuati dei peptidi e delle proteine capaci di stimolare i recettori dei fibroblasti al fine di attivare il metabolismo di questi.

Per comprendere meglio quanto sinora affermato dobbiamo entrare nei meccanismi di controllo della proliferazione e della differenziazione cellulare fondamentali per l'esistenza degli organismi multicellulari. Estese ricerche condotte negli ultimi decenni hanno portato all'isolamento, a partire da svariati organi (placenta) e liquidi biologici, di numerose molecole di natura polipeptidica, capaci di influenzare diversi aspetti della proliferazione e della differenziazione cellulare. Queste molecole denominate "fattori di crescita" sono note soprattutto per i loro effetti stimolatori, ma appare chiaro che alcuni di essi esercitano azioni inibitorie che potrebbero essere fondamentali per la prevenzione e il controllo delle proliferazioni aberranti.

Inoltre gli effetti di alcuni fattori sono di natura stimolatoria od inibitoria a seconda della cellula bersaglio. Alcuni fattori mostrano uno spettro di azione assai ampio e tra questi ricordiamo:

- * l'FGF, fibroblast growth factor (quello che interessa maggiormente nel nostro discorso);
- * l'EGF, epidermal growth factor;
- * il PDGF, platelet-derived growth factor;

altri ad elevato grado di specializzazione, al punto di essere attivi, in alcuni casi, esclusivamente su un tipo cellulare (fattori che controllano la proliferazione e la differenziazione di specifiche cellule emopoietiche).

Il fibroblastic growth factor consta di due specie molecolari distinte aventi un'omologia strutturale. Sembra che i due fattori siano secreti in associazione ad eparan-solfati: enzimi specifici, successivamente, determinerebbero la liberazione dei FGF. Entrambe le specie molecolari interagiscono con i medesimi recettori di membrana esercitando un'azione mitogena su cellule di origine mesodermica e neuroectodermica. Gli eventi intracellulari che fanno seguito all'interazione con il recettore sono essenzialmente dati dalla attivazione della protein-chinasi e la sintesi di proteine specifiche, tra queste in particolare la proliferina. Pensiamo importante, a questo punto, dare un ampliamento sui meccanismi molecolari di stimolazione cellulare.

Le cellule vengono stimulate da molecole attive che interagiscono con recettori di membrana, promuovendo la formazione di mediatori chimici intracellulari o l'apertura di canali di membrana permeabili a ioni mono- o bivalenti. Attraverso questi meccanismi si realizza la trasduzione del segnale extracellulare in una catena di reazioni intracellulari che modificano il metabolismo, l'eccitabilità di membrana e l'espressione del codice genetico.

In base ai meccanismi di trasduzione del segnale, i recettori di membrana possono essere classificati come metabolotropici e ionotropici. I recettori metabolotropici sono accoppiati ad enzimi di membrana che modulano la concentrazione di metaboliti intracellulari; i recettori ionotropici sono invece associati a canali ionici, di cui modulano la frequenza e il tempo di apertura.

I principali recettori metabolotropici utilizzano l'attivazione o l'inibizione dell'adenilato ciclasi o l'idrolisi dei fosfoinositidi come meccanismo di trasduzione del segnale.

L'adenilato ciclasi catalizza la trasformazione dell'ATP in AMP ciclico (AMP-c). L'AMP-c svolge un ruolo di primaria importanza nel metabolismo intracellulare promuovendo l'attivazione di una protein-chinasi specifica, la protein-

chinasi A. Tale enzima e' costituito da due subunità, una regolatrice ed una catalitica.

L'AMP-c, inoltre, agisce anche sui meccanismi cellulari di esocitosi e sull'espressione di geni specifici attraverso un'azione sui promoters. L'idrolisi dei fosfoinositidi (fosfolipidi presenti nello strato interno della membrana cellulare) determina liberazione dell'inositol-trifosfato il quale reagisce con specifici siti di riconoscimento localizzati sulle membrane del reticolo endoplasmatico promuovendo il rilascio di ioni calcio nel citoplasma solubile con successiva attivazione della protein-chinasi (vedi sopra).

Tutto ciò ci fa' comprendere il razionale scientifico dell'azione delle proteine e dei peptidi estratti dalla placenta sia a livello locale (mesoterapia) sia a livello generale (intramuscolari). Tra queste proteine alcune (quelle che migrano elettroforeticamente con la frazione alfa 2) appartengono alla categoria delle glicoproteine e sono capaci di fissare molecole di acqua e quindi di idratare il sottocute.

Da quanto detto, possiamo affermare che l'uso degli estratti placentari (proporremmo di abbandonare questo termine e di parlare di polipeptidi attivi sul metabolismo cellulare) nel trattamento preventivo dell'invecchiamento cutaneo riconosce sia un'azione diretta sul metabolismo del fibroblasto sia un'azione di idratazione passiva del derma.

Lo schema di trattamento proposto prevede la posologia caratteristica dei trattamenti mesoterapici e cioè una seduta ogni sette giorni (e' stato dimostrato ecograficamente che i farmaci introdotti per via mesoterapica vengono liberati gradualmente nell'arco di 5-6 giorni e risulta inutile una nuova reintroduzione prima di questo lasso di tempo) per le prime 4-5 sedute, poi una seduta ogni quindici giorni per altre 4-5 sedute, quindi un mantenimento terapeutico soggettivizzato alla situazione cutanea del paziente (15, 30 o 45 giorni). Va puntualizzato, però, che i risultati terapeutici sono diversi da paziente a paziente e, soprattutto, sono funzione dell'età biologica dello stesso. Il perché di questo può essere compreso considerando la diversa attività metabolica del fibroblasto in rapporto alle varie età della vita. I glucosaminoglicani e le fibre elastiche, la concentrazione

dei quali e' funzione della gioventù del tessuto cutaneo, vengono prodotti in quantità sufficiente solo nelle prime fasi della vita del fibroblasto; qualsiasi stimolazione effettuata su fibroblasti vecchi non darà luogo alla produzione di queste sostanze. Questo non toglie validità a detta terapia ma ce ne fa' comprendere i limiti e, conseguentemente, il momento di passare da un intervento curativo ad uno correttivo.

Recentemente il campo di utilizzazione dei prodotti ad azione metabolica è stato allargato ai substrati e agli enzimi precursori dei componenti biochimici della cute.

Questo allargamento si basa sul principio della Endofarmacologia e cioè sulla possibilità di ottenere l'ottimizzazione della concentrazione di un determinato componente aumentando la velocità di formazione dello stesso. La velocità delle reazioni biologiche, reazioni enzimatiche, è influenzata direttamente dalla concentrazione dei substrati e degli enzimi necessari alla formazione del prodotto finale.

Su questo principio (Costante di Michelis Menten) supplementando substrati ed enzimi si ottiene una concentrazione massimale del prodotto finito senza incorrere negli effetti negativi (feed-back, internalizzazioni recettoriali) della supplementazione diretta del prodotto finito.

Da ciò la possibilità di somministrare direttamente nel derma dei substrati precursori di importanti prodotti metabolici e coenzimi, siti attivi degli enzimi di trasformazione.

Alcuni esempi:

L-valina precursore dell'acido isovalerianico costituente di base del sebo;

L-leucina precursore dell'acido 2-metil butirrico costituente di base del sebo;

L-isoleucina precursore dell'acido isobutirrico costituente di base del sebo;

L-prolina precursore del collagene;

L-arginina precursore del growth hormon;

L-cisteina importante per la polimerizzazione del procollagene;

L-lisina precursore della desmosina;

L-fenilalanina precursore della melanina;

L-istidina precursore dell'acido urocanico e chelante del ferro;
Glucosamina precursore dei glicosaminglicani;

Piridossina importante coenzima del metabolismo degli aminoacidi;

L'introduzione per via intradermica (mesoterapia) consente una cessione di principi attivi rallentata nell'arco di cinque-sei giorni consentendo un rallentamento posologico ed una riduzione dei tempi di trattamento (una seduta ogni settimana).

I prodotti vengono tamponati con bicarbonato di sodio prima dell'introduzione nel derma, questo consente sia di ridurre la stimolazione delle fibre nocicettive da variazione di pH del mezzo, sia di rallentare la diffusione del principio attivo (i radicali acidi facilitano la diffusione dei farmaci).

LA TECNICA

Il preparato da iniettare viene preparato in questa maniera:

a) in una siringa da 10 ml. si raccolgono 5 cc di una soluzione di aminoacidi levogiri + una fiala di glucosamina solfato + una fiala di un preparato con vitamine e coenzimi in diluizione D5-D8;

b) in un'altra siringa da 10 ml. si prelevano 0,5 cc di anestetico locale all'1% + 0,5 cc di Bicarbonato di Sodio 10 mEq/10 ml + una fiala di fattori di crescita di derivazione placentare + 2 cc della soluzione preparata al punto a.

I punti di introduzione sono posti nelle zone centrali del viso, zone di partenza del sistema linfatico che con il suo flusso determina una circolazione in senso centrifugo del prodotto iniettato. In particolare si iniettano tra 0,2 e 0,5 cc per infissione, nelle seguenti zone:

- * glabella
- * periorbitarie inferolaterali
- * nasogeniene
- * sottomentoniera

A questi punti aggiungiamo degli altri punti posti in corrispondenza dei punti di stimolazione dell'agopuntura cinese per ottenere, oltre all'azione farmacologica, anche un'azione riflessa sul tono muscolare e sulla microcircolazione cutanea.

Questi punti sono:

* Grosso Intestino 18

Migliora la microcircolazione del viso.

Si trova sul bordo anteriore dello sternocleidomastoideo, nel punto di incrocio con l'orizzontale passante per il bordo superiore della cartilagine tiroidea.

* Stomaco 4

Tratta la pelle secca, le labbra sottili e gli edemi del volto.

Si trova all'incrocio della verticale passante per il centro della pupilla con l'orizzontale passante per la commissura labiale.

* Intestino tenue 19

Tratta la cute sensibile ed eritrosica ed il rilassamento cutaneo

Si trova anteriormente al trago dove si sente battere l'arteria temporale superficiale, nella depressione che si forma aprendo la bocca.

* Vescica biliare 1 Tratta le rughe a zampe di gallina. Si trova nel canto esterno dell'occhio.

* Triplice riscaldatore 23 Tratta gli occhi cerchiati, stanchi e gonfi. Si trova all'estremità esterna dell'arcata sopraccigliare.

Alcuni colleghi aggiungono un'infiltrazione di fattori di crescita in corrispondenza dell'emergenza dei rami nervosi superficiali.

I SOFT PEELING

L'asportazione degli strati più superficiali della cute al fine di ringiovanirne l'aspetto è una pratica che risale agli antichi Egizi.

Nei primi del novecento si iniziò ad usare il fenolo per il trattamento delle cicatrici da acne evidenziandone, anche, l'effetto di ringiovanimento del viso.

Nel 1961 Baker e Gordon elaborarono una particolare formula che univa al fenolo, il sapone e l'olio di croton. Contemporaneamente si svilupparono altre tecniche di peeling: la soluzione di Jessner, la pasta alla resorcina, il tricloroacetico. Con quest'ultimo inizia il trattamento di peeling superficiale che troverà negli anni 90 il suo massimo con l'uso degli acidi fruttati.

II PEELING CHIMICO

Rappresenta una tecnica di rinnovamento della struttura cutanea basata sull'uso di sostanze caustiche atte ad eliminare gli strati superficiali della cute.

Gli anglosassoni utilizzano due termini per indicare i possibili effetti del peeling:

- freshening quando otteniamo un'esfoliazione superficiale;

- rejuvenation quando il trattamento si spinge in maggior profondità permettendo l'attenuazione delle rughe, delle pigmentazioni e dei depositi di elastina.

A seconda della profondità del trattamento riusciremo a risolvere tutte le condizioni patologiche a sede epidermica trattando i disordini pigmentari, le cheratosi attiniche, le neoplasie in situ e l'acne in fase attiva.

La diversa profondità di trattamento prevede l'uso di sostanze diverse:

* con il TCA al 10-30%, la soluzione di Jessner, la pasta di Unna, gli alfa-idrossi acidi e l'acido retinoico raggiungiamo il derma papillare;

* con la soluzione di Jessner aggiunta al TCA al 35%, la CO₂ ed il TCA al 35%, il TCA al 35-50% raggiungiamo il derma reticolare superiore;

* con la formula di Baker-Gordon o il fenolo al 50-75% raggiungiamo il derma reticolare medio.

LA SELEZIONE DEL PAZIENTE

Per ottenere un buon risultato è fondamentale una corretta selezione del paziente da sottoporre al trattamento.

Il paziente ottimale deve avere una cute chiara (fototipo I-III), sottile e non steatosica. I fototipi alti debbono essere esclusi dal trattamento, specialmente se profondo, perché la cute risponde alle aggressioni chimiche sia con l'EGF che con la stimolazione dei melanociti e la pigmentazione della cute, questa, se in eccesso, può determinare macchie cutanee definitive.

GLI ALFA-IDROSSI ACIDI

Sono degli acidi organici che si ritrovano in natura, soprattutto nella frutta (acidi fruttati). Tra questi ricordiamo l'acido glicolico, l'acido lattico, l'acido malico, l'acido citrico e

l'acido tartarico. L'acido glicolico è quello che oggi ha avuto maggior diffusione sia per uso medico che per uso cosmetico. L'azione è funzione della concentrazione idrogenionica delle soluzioni e può andare da una diminuzione della coesione tra i cheratinociti sino all'epidermolisi.

E' necessario, prima di proseguire, effettuare dei ricordi di chimica per comprendere l'esatta azione dei vari prodotti che vengono proposti.

ACIDI E BASI

La prima definizione di acido e base dice:

si definiscono acidi tutte le sostanze la cui molecola contiene uno più atomi di idrogeno sostituibili da metalli; si definiscono basi tutte le sostanze la cui molecola contiene uno o più gruppi ossidrilici sostituibili da radicali acidi, intendendosi per radicale acido l'atomo, o l'aggruppamento atomico, che residua dopo l'allontanamento degli atomi di H responsabili della funzione acida.

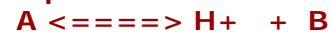
A meglio illuminare la natura e le proprietà di queste sostanze intervenne la teoria ionica, perfezionata da Svante Arrhenius. Secondo questa dottrina gli acidi e le basi sono sostanze le cui molecole, passando allo stato di soluzione vengono dissociate dal solvente in atomi o aggruppamenti atomici dotati di cariche elettriche di segno contrario (ioni): costituiscono perciò il gruppo dei così detti elettroliti.

Dissociandosi le molecole di tutti gli acidi liberano uno o più ioni positivi idrogeno (H⁺), idrogenioni; le molecole di tutte le basi liberano invece uno o più anioni ossidrilici (OH⁻), ossidrilioni.

In tempi piuttosto recenti, sulla base di dati sperimentali di nuova acquisizione, la definizione di acido e di base, dettata dalla classica teoria della dissociazione elettrolitica, ha dovuto essere sottoposta ad una revisione piuttosto profonda. Gli idrogenioni, secondo le moderne vedute sulla struttura atomica, altro non sono che atomi di idrogeno che hanno perduto il loro unico elettrone, ossia nuclei di H, o protoni. E' stato d'altra parte dimostrato che nelle soluzioni acquose degli acidi non si trovano mai protoni allo stato libero. Questi, se abbandonano un edificio molecolare, è perché

si trovano in presenza di altre molecole che sono capaci di annetterseli.

Questo fenomeno della cessione del protone da parte di una molecola e della sua annessione da parte di un'altra corrisponde, in effetti, a quello che si svolge quando una sostanza manifesta proprietà acide e un'altra proprietà basiche. Su questo assunto Bronstedt ha formulato una nuova teoria che dà al concetto di acido e di base una portata assai più generale delle precedenti. Essa si riassume nella seguente equazione:



dove A è un acido e B una base. Di qui una nuova definizione: gli acidi sono datori di protoni e le basi sono accettori di protoni.

Distinguiamo acidi e basi forti da acidi e basi deboli. Questo concetto va riferito alla capacità di queste sostanze di dissociarsi più o meno completamente una volta messi in soluzione.

Il fenomeno della dissociazione elettrolitica obbedisce alla legge di azione di massa, secondo la quale tra le molecole indissociate e gli ioni in soluzione si stabilisce un equilibrio dinamico determinato.

Nel caso di un acido questo equilibrio può essere rappresentato da:



dove K è una costante cui si dà il nome di costante di dissociazione. Il suo valore è caratteristico di ogni elettrolita e varia unicamente in funzione della temperatura della soluzione

SOLUZIONI TAMPONE

Si dà il nome di tamponi o di soluzioni tampone a quelle soluzioni naturali o artificiali capaci di opporsi, in certi limiti alle variazioni di pH causate dall'aggiunta o dalla produzione di acidi o di basi.

Le soluzioni tampone si usano in medicina per stabilizzare il pH di estratti terapeutici o di soluzioni di farmaci da iniettare. Un tampone è essenzialmente costituito da una soluzione di acido debole in presenza di un suo sale con una base forte o

da una soluzione di una base debole in presenza di un suo sale con un acido forte.

Il pH di un tampone formato da un acido debole e dal suo sale si può ricavare dalla formula di Henderson- Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log (\text{sale})/(\text{acido})$$

dove pK rappresenta il logaritmo dell'inverso della costante di dissociazione dell'acido e le concentrazioni del sale e dell'acido sono espresse in molarità. Essendo il valore di K costante in un largo campo di diluizione, è possibile calcolare il pH di una soluzione dalla concentrazione dei componenti del tampone e, viceversa, dalla determinazione del pH si può risalire al rapporto dei componenti. Il valore K varia con la temperatura (l'entità della variazione dipende dalla natura dell'acido) e quindi per uno stesso rapporto sale/acido si avranno valori lievemente diversi di pH al variare della temperatura.

In un tampone dobbiamo prendere in considerazione il campo di azione e la sua forza. Il campo di azione rappresenta la zona di pH entro la quale il tampone ha capacità tamponante: generalmente questa zona ha un valore di due unità di pH centrato attorno al valore di pK ($\text{pH} = \text{pK} \pm 1$). Ad esempio il tampone acido acetico/acetato stabilizza il pH di una soluzione solo in un campo che va da pH 3,7 a pH 5,7, essendo 4,75 il valore del pK dell'acido acetico.

La forza di un tampone è rappresentata dalla variazione di pH che si ottiene con l'aggiunta di una quantità unitaria di acido forte o base forte: ha maggior forza quel tampone che, a parità di condizione, mostra la minor variazione di pH.

Per uniformare il pH cutaneo nella fase di prepeeling possono utilizzarsi i seguenti sistemi tampone, a seconda del valore cutaneo repertato:

pH=4 8 cc di CH₃COOH 0,2 M + 2 cc CH₃COONa 0,2 M

pH=5 3 cc di CH₃COOH 0,2 M + 7 cc CH₃COONa 0,2 M

La soluzione di CH₃COOH 0,2 M si prepara sciogliendo (0,2 * PM) grammi di sostanza in un litro di acqua. PM = 64

La soluzione di CH₃COONa 0,2 M si prepara sciogliendo (0,2 * PM) grammi di sostanza in un litro di acqua. PM = 86

IL CONCETTO DI ELETTRONEGATIVITA'

I legami chimici tra atomi diversi hanno il fine di permettere agli atomi stessi il raggiungimento di una situazione di alta stabilità definita dall'aver l'ultimo orbitale elettronico completo in elettroni (ottetto completo).

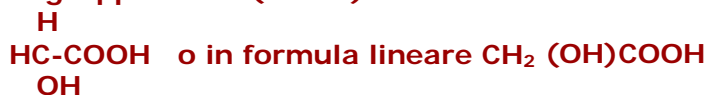
Nella formazione del legame chimico possiamo avere perdita ed acquisto di elettroni (legame ionico) o messa a comune di elettroni (legame covalente). Nel primo caso abbiamo la formazione di ioni caricati elettricamente per differenza di cariche atomiche; nel secondo caso abbiamo il mantenimento dell'equilibrio di carica dei singoli atomi (omeopolare).

In realtà anche nel legame covalente, se questo avviene tra atomi diversi, si viene a determinare una leggera differenza di carica elettrica (dipolo) perché la nube elettronica tende a ruotare più in prossimità dell'atomo a maggior affinità elettronica: questa caratteristica degli atomi viene definita elettronegatività. Esiste una scala di elettronegatività che esprime la maggiore o minore affinità elettronica dei vari atomi. L'atomo meno elettronegativo è l'idrogeno, una posizione intermedia l'hanno il carbonio e l'ossigeno, i più elettronegativi sono gli alogeni (cloro, iodio, bromo e fluoro).

L'ACIDO GLICOLICO

Fatte queste premesse di chimica generale possiamo andare ad approfondire la natura della sostanza che maggiormente viene utilizzata nel trattamento dei soft peeling: l'acido glicolico.

Questo è un alfa-idrossi-acido perché presenta un gruppo idrossilico (OH) legato al carbonio immediatamente adiacente al gruppo acido (COOH).



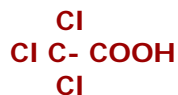
Deriva dall'acido acetico per sostituzione di un H con un OH.



questa sostituzione ne determina un aumento della forza acida perché, come già detto, l'ossigeno è più elettronegativo dell'idrogeno e richiamando verso di sé la nube elettronica

determina una facilitazione alla scissione del gruppo acido ed alla liberazione di ioni H⁺.

Quanto detto spiega anche perché l'acido tricloroacetico è un acido molto forte che deve essere usato con cautela e solo per peeling più profondi. Infatti la formula dell'acido tricloroacetico è:



vediamo che gli atomi di idrogeno dell'acido acetico sono stati sostituiti da ben tre atomi di cloro, alogeno ad alta elettronegatività, determinando il completo spostamento della nube elettronica di legame con cessione completa dello ione H⁺.

Tornando all'acido acetico, questo è un acido debole che si dissocia in soluzione secondo il seguente equilibrio di massa stabilito dalla sua costante di dissociazione:

$$K = (\text{CH}_2\text{OHCOO}^-) (\text{H}^+) / (\text{CH}_2\text{OHCOOH})$$

In questa formula i valori nelle parentesi sono delle quantità e non delle qualità. Poiché per ogni molecola di acido indissociato che si dissocia in soluzione noi abbiamo la stessa quantità di anione e di H⁺, possiamo scrivere:

$$(\text{CH}_2\text{OHCOO}^-) = (\text{H}^+)$$

e quindi: $K = (\text{H}^+)^2 / (\text{CH}_2\text{OHCOOH})$

ricavando che $(\text{H}^+) = \sqrt{K / (\text{CH}_2\text{OHCOOH})}$ dove il denominatore rappresenta la concentrazione di acido glicolico sciolto in soluzione. Possiamo quindi calcolarci facilmente il valore di pH dell'acido glicolico conoscendo il valore del K_{diss}.

Qui possiamo già comprendere la confusione che viene fatta dai produttori di acido glicolico quando ci parlano di concentrazioni (30-50-70%) e non di valori di pH delle soluzioni.

Se andiamo a sostituire il valore di concentrazione nell'ultima formula, ci accorgiamo che la concentrazione idrogenionica e, quindi, il valore di pH varia di pochi decimali tra il 30%, il 50% ed il 70%.

Possiamo dare ora il primo consiglio operativo: controllate sempre con una cartina al tornasole il valore di pH della

soluzione che state per utilizzare, indipendentemente dalla concentrazione riportata in etichetta.

Dobbiamo, perciò preoccuparci del valore di pH della soluzione che andiamo ad utilizzare per un peeling e questo perché sono gli idrogenioni che reagiscono con i ponti disolfuro e con le altre strutture biologiche modificandole oltre ad alterare i sistemi ossidoriduttivi tiolo-disolfuro importanti per le funzioni cellulari. E' ovvio che anche la quantità di acido disciolto in acqua è importante perché, a parità di forza dell'acido, condiziona la concentrazione idrogenionica.

La concentrazione dell'acido diviene, però, importante più che per il tipo di danno, per l'entità del danno. Infatti nel produrre l'alterazione biologica gli ioni H⁺ si consumano e per determinare una lesione intensa debbono essere presenti in quantità considerevole.

Come abbiamo visto trattando delle soluzioni tampone, è possibile preparare delle soluzioni ad un pH stabilito per ottenere un'aggressione meno importante sulla cute. Questo avviene in molte preparazioni di acido glicolico che sono, in realtà, costituite da acido glicolico e glicolato di ammonio. Questo permette di variare il valore di pH a seconda delle concentrazioni di acido e di sale. Infatti nella formula:

$$K = (\text{H}^+) (\text{CH}_2\text{OHCOO}^-) / (\text{CH}_2\text{OHCOOH})$$

possiamo sostituire a $(\text{CH}_2\text{OHCCOH})$ il valore della concentrazione dell'acido nella soluzione tampone (Acido) e questo perché essendo l'acido glicolico un acido debole è quasi completamente formato dall'acido aggiunto in soluzione.

Al $(\text{CH}_2\text{OHCOO}^-)$ possiamo sostituire il valore della concentrazione del sale nella soluzione tampone (Sale) e questo perché essendo un sale formato da un acido debole unito ad una base forte, in soluzione, è completamente dissociato.

Otteniamo:

$$K = (\text{H}^+) (\text{Sale}) / (\text{Acido}) \quad \text{e cioè}$$

$$\text{H}^+ = K (\text{Acido}) / (\text{Sale})$$

Vediamo che in questo caso è molto importante parlare di un acido al 30%, al 50% o al 70% che ovviamente corrisponde

al sale al 70%, al 50% e al 30%. Infatti sostituendo questi valori nell'equazione otteniamo dei risultati di concentrazione idrogenionica notevolmente diversi.

Ricordiamo, infine, che l'uso di soluzioni tampone tende a mantenere costante il pH della stessa contro l'aggiunta di altre sostanze acide o basiche: tutto ciò va rammentato al momento di bloccare l'effetto peeling. Questo procedimento richiederà non solo un effetto neutralizzante ma anche un'asportazione meccanica della sostanza acida.

LA TECNICA

Possiamo ora passare all'esecuzione pratica del soft peeling con acido glicolico.

Il trattamento prevede più fasi:

- * la detersione della cute;
- * lo sgrassamento della cute;
- * l'uniformare il valore di pH di base in tutti i distretti cutanei;
- * l'applicazione della soluzione di acido glicolico;
- * la neutralizzazione dell'acido;
- * il lavaggio finale;
- * il trattamento endocosmetico;
- * l'occlusione;
- * la prescrizione domiciliare.

Detersione e sgrassamento della cute

Il paziente viene fatta distendere, con la testa sollevata di 30° e, dopo aver indossato guanti di lattice, si provvede alla pulizia della cute. Da questa prima elementare operazione dipenderà buona parte del risultato del peeling. Infatti, la presenza di sebo o di cosmetici ostacola la penetrazione dell'acido.

Con una garza inumidita con alcool si procederà alla pulizia del volto in modo uniforme e delicato, senza eccessivo sfregamento. E' bene ripetere questa operazione due o tre volte fino a che si sia certi di aver rimosso tutto il sebo. La rimozione del sebo e dei detriti cutanei, rende scure le garze utilizzate a tale scopo. Quest'elemento può costituire una valida indicazione dell'efficacia della pulizia. Poiché i cosmetici, spesso, non vengono rimossi adeguatamente con il

solo alcool è opportuno effettuare un passaggio finale con una soluzione di cloroformio (1 parte) ed etere (3 parti).

E' importante che la detersione venga eseguita quanto più accuratamente ed omogeneamente possibile. Tra gli errori più frequenti si contemplano infatti la possibilità di ottenere aree non ben deterse, oppure zone, come quelle sopra le sporgenze ossee, eccessivamente deterse e quindi esposte ad una maggiore penetrazione di acido.

Uniformità del pH cutaneo

E' necessaria perché l'applicazione dell'acido in zone a valore di pH più basso rispetto ad altre può portare ad una più rapida penetrazione del prodotto in quel distretto con conseguente bruciatura.

L'uso di un pH-metro ci consente di valutare i vari valori di pH cutanei, ma più semplicemente possiamo direttamente applicare un tampone a pH 4 o pH 5 (vedi sopra) mediante una soluzione di acido acetico/acetato di sodio. IL tampone va applicato uniformemente su tutto il viso e lasciato qualche minuto. Successivamente si deve, mediante risciacquo, asportare l'eccesso di tampone rimasto sulla cute. Asciugare.

Applicazione dell'acido glicolico

Si distende ora la soluzione di acido glicolico per l'effetto peeling. Prima di eseguire questa operazione abbiamo verificato il valore di pH della soluzione: in caso di pH basso (0-1) sarà consigliabile l'applicazione per zone, in caso di pH più alto (2-3) si può tranquillamente distribuire il prodotto su tutto il viso.

E' consigliabile effettuare una prima distribuzione di massima con un pennellino e rifinire l'applicazione massaggiando ed uniformando con il la mano coperta dal guanto.

Si possono utilizzare sia prodotti liquidi che in gel: preferiamo il gel per una più facile distribuzione, anche se presenta una maggior difficoltà di asportazione.

Si mantiene l'acido sino a comparsa di un lieve arrossamento uniforme della cute.

Neutralizzazione dell'acido

Durante il tempo di applicazione vengono bagnati con una soluzione di bicarbonato di sodio al 5% dei tamponi di ovatta. Alla comparsa dell'arrossamento cutaneo, velocemente i

tamponi vengono applicati sulla cute tamponando l'azione degli idrogenioni. Se si è utilizzato un acido glicolico in gel è consigliabile asportare anche meccanicamente il prodotto.

Lavaggio finale

Quando sulla cute non compaiono più le piccole bollicine di anidride carbonica liberata nel tamponamento dell'acido, si passa ad un lavaggio finale con tamponi di ovatta imbevuti di acqua.

Con tovaglioli di carta di asciuga la cute.

Il trattamento endocosmetico

Sulla cute asciutta si applicano ora delle sostanze attive per il metabolismo cutaneo. L'asportazione dello strato più superficiale della cute facilita la penetrazione dei principi attivi attraverso l'epidermide permettendo un effetto di biostimolazione.

Si utilizzano due soluzioni, la prima, acquosa, contiene:

L-iso-leucina precursore dell'acido isobutirrico costituente di base del sebo;

L-prolina precursore del collagene;

L-arginina precursore del growth hormon;

L-cisteina importante per la polimerizzazione del procollagene;

L-lisina precursore della desmosina;

L-fenilalanina precursore della melanina;

L-istidina precursore dell'acido urocanico e chelante del ferro;

Glucosamina precursore dei glicosaminglicani;

Piridossina importante coenzima del metabolismo degli aminoacidi;

Il prodotto viene distribuito in modo uniforme su tutta la cute trattata.

Successivamente si applica la seconda soluzione, oleosa, che contiene:

Vitamina E

Vitamina A

Anche questo secondo prodotto va distribuito accuratamente su tutta la cute trattata.

L'occlusione

Si spruzza, ora, su tutte le zone cutanee trattate un cerotto spray per creare un leggero film occlusivo inerte e facilitare

ulteriormente la penetrazione dei principi attivi attraverso l'epidermide.

Il trattamento domiciliare

Il paziente, a questo punto, viene dimesso con un trattamento da seguire a casa. Il trattamento prevede:

* l'applicazione, anche più volte, durante il giorno di un prodotto cosmetico ad effetto sun block;

* l'applicazione serale di una soluzione di acido glicolico a pH 4-5 per pochi minuti;

* l'applicazione della soluzione di endocosmesi o di altri principi attivi che il medico ritiene utili al paziente.

In caso di peeling all'acido glicolico per il trattamento delle macchie epidermiche (diagnosi differenziale dalle dermiche effettuata con luce di Wood: le epidermiche aumentano di intensità) consigliamo l'applicazione, quotidiana, sulle stesse, con un tamponcino di cotone, di una soluzione formata da:

* Idrochinone polvere	1 gr.
Airol lozione	20 gr.
Loicodon lozione	10 gr.
Alcool etilico 70°	20 gr.
Glicol propilenico	20 cc.
Acqua distillata	10 cc.

Il peeling all'acido glicolico deve essere eseguito per almeno otto sedute distanziate da una settimana l'una dall'altra. Questo perché il soft peeling determina un'esfoliazione superficiale che deve essere ripetuta più volte per ottenere un effetto profondo. Le successive applicazioni non debbono essere troppo distanziate perché l'epidermide si riforma nell'arco di 3-4 settimane, annullando completamente l'effetto sinora ottenuto.

ENDOCOSMESI

Recentemente ha acquistato una particolare importanza una nuova branca della farmacologia: l'endofarmacologia. Questa si basa sulla stimolazione dell'organismo a formare un determinato prodotto mediante la supplementazione di alte concentrazioni del precursore dello stesso.

Ora si vuole riproporre lo stesso principio dando inizio ad un nuovo spazio della cosmesi: la ENDOCOSMESI.

Cioè si vuole stimolare l'uso di cosmetici contenenti i principi attivi precursori di importanti sostanze della nostra pelle. La supplementazione dei primi permette l'ottimizzazione della produzione dei secondi permettendo un miglioramento della fisiologia cutanea.

Alcuni esempi chiariscono questo concetto: la supplementazione di glucosamina stimolando la produzione di glicosaminglicani ottimizza l'idratazione cutanea; la supplementazione di prolina precursore del collagene ottimizza la consistenza della cute; la supplementazione di valina, leucina ed isoleucina precursori degli acidi grassi omega 6 ottimizzano la produzione del sebo; la supplementazione di tirosina precursore della melanina e di istidina precursore dell'acido urocanico ottimizzano l'abbronzatura da raggi UV riducendone anche l'effetto dannoso.

Ancora una seconda novità nel trattamento cosmetico della cute andrebbe proposta: la facilitazione all'introduzione dei principi attivi tramite l'ACIDO GLICOLICO.

La via principale di penetrazione dei principi attivi contenuti nei cosmetici è quella transcellulare, cioè mediante il passaggio ripetuto all'interno e all'esterno delle cellule che costituiscono l'epidermide. E' perciò ovvio che la riduzione dello spessore del corneo ottenibile con l'applicazione sulla cute di acido glicolico, determinando una riduzione dello spessore di questo, facilita la penetrazione dei principi attivi.

Un sistema cosmetico integrato basato sull'applicazione iniziale di un gel all'acido glicolico alla quale segue l'applicazione della crema contenente i principi attivi idratanti o seboestitutivi ed un sun block in base idratante per proteggere la cute durante il giorno.

Il trattamento endocosmetico viene seguito in inverno e comunque va sospeso 15 gg prima dell'esposizione solare.

Nel periodo di esposizione si consiglia l'uso di un prodotto solare a filtro selettivo UVB con all'interno prodotti di stimolazione della melanogenesi (tirosina), della produzione

dell'acido urocanico (istidina) e antiradicalici (SOD, catalasi, vitamina E e vitamina C) in una base idratante.

1) LINEA SOLARE

I raggi ultravioletti sono dannosi per la nostra pelle, ma è uso comune per tutti l'esposizione della nostra pelle a questi al fine di ottenere l'abbronzatura. I raggi UVB si fermano sulla superficie cutanea e stimolano l'eritema, un rossore diffuso che attiva delle sostanze (collagenasi, elastasi, ecc.) capaci di alterare la nostra cute. I raggi UVA penetrano più profondamente, stimolano l'ossidazione della melanina (abbronzatura), ma producono radicali liberi capaci di danneggiare la nostra cute. Si deduce che per ottenere una buona abbronzatura si debbono bloccare i raggi UVB, far passare i raggi UVA ed impedire il danno da radicali liberi.

La protezione solare grazie ai suoi componenti permette tutto ciò. Infatti contiene un filtro selettivo per i raggi UVB e dell'istidina che stimola la produzione di acido urocanico un'importante filtro UVB naturale contenuto nel sudore; contiene SOD un enzima che trasforma i radicali liberi dell'ossigeno in acqua ossigenata e catalasi che trasforma quest'ultima in acqua bloccando ogni effetto dannoso; vitamina E e C sempre per bloccare i radicali liberi; contiene, infine, tirosina quale precursore della melanina per ottimizzarne la produzione e migliorare l'abbronzatura.

Una crema idratante e lenitiva da utilizzare come doposole e la sera.

Vediamo ora delle possibili composizioni.

a) protezione

* Filtro selettivo per raggi UVB fattore 6 Scala europea

* Metionina importante per il metabolismo del selenio e quindi antiossidante

* SOD trasforma i radicali liberi dell'ossigeno in acqua ossigenata

* Catalasi trasforma l'acqua ossigenata in acqua

* Vitamina C riattiva la vitamina E, antiossidante

* Vitamina E potente antiossidante stabilizza le membrane cellulari

* Tirosina precursore della melanina

* Rame entra nelle reazioni di formazione della melanina

- * Zinco entra nelle reazioni di formazione della melanina
 - * Cisteina potente disintossicante, entra nella sintesi della cheratina
 - * Istidina riduce la formazione di radicali liberi chelando i metalli, entra nella sintesi dell'acido urocanico.
- b) idratante
- * NMF film idrolipidico cutaneo che regola la traspirazione dell'acqua
 - * Acido ialuronico macromolecola ad effetto filmogeno per rallentare la traspirazione dell'acqua
 - * Urea entra come componente nel film idrolipidico
 - * Glicosamina precursore dei glicosaminglicani macromolecole dermiche responsabili della fissazione dell'acqua
 - * Zinco coenzima dell'anidrasi carbonica
 - * Ac. Glicolico 1% stimola indirettamente l'Epidermal Growth Factor e quindi la crescita corneocitaria
 - * Fosfatidiletanolamina fosfolipide importante per il ripristino delle membrane biologiche eventualmente alterate dai raggi UV
 - * Fosfatidilserina fosfolipide importante per il ripristino delle membrane biologiche eventualmente alterate dai raggi UV
 - * Vitamina A stabilizza le membrane biologiche
 - * Vitamina C riattiva la vitamina E nella sua funzione antiradicalica
 - * Vitamina E stabilizza le membrane biologiche, antiradicali liberi.

2) LINEA SEBORESTITUTIVA

Dovrebbe comprendere tre prodotti:

- a) gel base all'acido glicolico per preparare la pelle all'applicazione dei principi attivi, va applicato la sera;
- b) sun block per un filtro totale UVA e UVB, per bloccare i raggi ultravioletti ancora più dannosi se incidenti su una pelle assottigliata, va applicato al mattino;
- c) crema sebo-restitutiva contenente valina, leucina ed isoleucina che si trasformano in acido butirrico, valerianico e isovalerianico, acidi grassi omega 6 essenziali per la produzione del sebo e che l'organismo non assorbe dall'esterno e i lipidi che normalmente costituiscono il

cemento dei corneociti (squalene, ceramidi, colesterolo, ecc.). La crema contiene inoltre prolina e zinco per stimolare la sintesi del collagene e acidi grassi quali il linoleico ed il linolenico utili per la sintesi fosfolipidica e per l'integrità della cute. Va applicata dopo l'applicazione dell'acido glicolico, la sera.

Vediamo ora delle possibili composizioni.

a) acido glicolico

- * acido glicolico 10% in gel con pH di 4,7 riduce la coesione dei corneociti diminuendo lo spessore di questi

b) crema sebo-regolatrice

- * Valina precursore dell'acido isovalerianico costituente di base del sebo
- * Leucina precursore dell'acido 2-metil butirrico costituente di base del sebo
- * Isoleucina precursore dell'acido isobutirrico costituente di base del sebo
- * Ceramidi lipidi presenti nell'interstizio intercorneocitario
- * Glucosilceramidi lipidi presenti nell'interstizio intercorneocitario
- * Colesterolo lipide presente nell'interstizio intercorneocitario
- * Acido linolenico utile per la sintesi dei fosfolipidi e per il mantenimento dell'integrità cutanea
- * Acido alfa-linolenico utile per la sintesi dei fosfolipidi e per il mantenimento dell'integrità cutanea
- * Zinco entra nella sintesi del collagene
- * Prolina precursore del collagene
- * Vitamina A stabilizza le membrane biologiche
- * Vitamina C riattiva la vitamina E nella sua funzione antiradicalica
- * Vitamina E stabilizza le membrane biologiche, antiradicali liberi.

c) sun block

- * Ossido di zinco riflette completamente i raggi UVA e UVB
- * Calendula
- * Bioflavonoidi antiradicali liberi e migliorativi del microcircolo
- * Olio di jojoba

3) LINEA REIDRATANTE

Dovrebbe comprendere tre prodotti:

- a) gel base all'acido glicolico per preparare la pelle all'applicazione dei principi attivi, va applicato la sera;
- b) sun block per un filtro totale UVA e UVB, per bloccare i raggi ultravioletti ancora più dannosi se incidenti su una pelle assottigliata, va applicato al mattino;
- c) crema reidratante contenente glucosamina, precursore dei glicosaminglicani, sostanze fondamentali per legare l'acqua ed idratare la cute.

La crema contiene inoltre prolina e zinco per stimolare la sintesi del collagene, NMF che costituisce il film idrolipidico cutaneo fondamentale per ridurre la perdita di acqua e prodotti filmogeni (acido ialuronico) che aumentano l'effetto barriera.

Vediamo ora delle possibili composizioni.

a) acido glicolico

- * acido glicolico 10% in gel con pH di 4,7 riduce la coesione dei corneociti diminuendo lo spessore di questi

b) crema reidratante

- * NMF film idrolipidico cutaneo che regola la traspirazione dell'acqua

- * Acido ialuronico macromolecola ad effetto filmogeno per rallentare la traspirazione dell'acqua

- * Urea entra come componente nel film idrolipidico

- * Monoacidi liberi

- * Glicosamina precursore dei glicosaminglicani macromolecole dermiche responsabili della fissazione dell'acqua

- * Zinco entra nella sintesi del collagene

- * Prolina precursore del collagene

- * Pigmento giallo della calendula

- * Vitamina A stabilizza le membrane biologiche

- * Vitamina C riattiva la vitamina E nella sua funzione antiradicalica

- * Vitamina E stabilizza le membrane biologiche, antiradicali liberi.

c) sun block

- * Ossido di zinco riflette completamente i raggi UVA e UVB

- * Calendula

- * Bioflavonoidi antiradicali liberi e migliorativi del microcircolo

- * Olio di jojoba

I COSMOCEUTICI

Con tale termine si definiscono delle sostanze che, pur venendo applicate sulla cute come un cosmetico, presentano un'azione farmaco simile. Abbiamo già detto che un cosmetico per essere definito tale deve svolgere un'azione esterna alla cute, questo risulta parzialmente vero perché è ormai dimostrato che quello che viene apposto sulla cute, in parte o completamente, passa negli strati interni dell'epidermide e del derma.

Vogliamo, però, in questo paragrafo parlare solo delle sostanze che vengono proposte commercialmente come dei veri farmaci e quindi parleremo di acido retinoico e di ormoni sessuali.

L'ACIDO RETINOICO

Il nome di retinoidi viene comunemente attribuito alla vitamina A (retinolo) ed ai suoi analoghi strutturali. Tutto ciò non è esatto perché le funzioni e le attività biologiche delle diverse sostanze non sono uguali tra loro. Inoltre i retinoli si trovano in quantità sufficiente nella normale dieta, mentre la tretinoina o acido trans-retinoico è presente in minor quantità.

L'attività biologica dei metaboliti della vitamina A non è molto conosciuta se non riguardo gli effetti dell'acido retinoico, come pure non sono conosciuti i sistemi enzimatici responsabili della formazione dell'acido retinoico e del suo passaggio all'interno delle cellule.

In recenti lavori anglosassoni è stato suggerito un possibile meccanismo d'azione dell'acido retinoico nel controllo della differenziazione cellulare mediante un'interferenza sulla espressività degli oncogeni e dei fattori di crescita.

In molti lavori si è dimostrato che l'acido retinoico può aumentare il numero dei recettori cellulari per l'EGF. Questo effetto è spiegato attraverso un'induzione genetica che attiverebbe la costruzione di uno specifico RNAm per la

codificazione delle proteine costituenti i recettori di membrana.

Questi studi dimostrano l'importanza dell'utilizzazione dell'acido retinoico nella prevenzione dell'invecchiamento cutaneo.

L'utilizzazione

Il trattamento con acido retinoico deve considerare che la sostanza, avendo un'attività di acido debole, svolge un effetto peeling. Quindi in abbinamento va sempre usato un filtro UV anche in considerazione delle possibili fotosensibilizzazioni dell'acido retinoico stesso.

Si inizia il trattamento con una concentrazione bassa (0,010) applicata in modo uniforme su tutto il viso, ben deterso, la sera. Al mattino va applicato un sun block.

Dopo 20 giorni di trattamento, se la cute ha ben tollerato la sostanza e cioè non sono comparsi arrossamenti né desquamazioni, si può aumentare il dosaggio passando ad una concentrazione di 0,025.

Dopo altri 20 giorni, rispettate le condizioni già dette, si passa alla concentrazione più alta e cioè allo 0,050.

Il trattamento va eseguito per tutti i mesi invernali e durante questo periodo non vanno abbinati altri trattamenti topici né peeling all'acido glicolico.

I risultati sono un miglioramento dell'aspetto della cute, una diminuzione delle macchie melaniche, una levigatura delle rughe più sottili ed un'attivazione della microcircolazione cutanea.

GLI ESTROGENI

Ci preme chiarire immediatamente che la carenza dell'effetto degli estrogeni sulla cute è un problema che va inquadrato attraverso una supplementazione generale degli stessi e non solo con un trattamento locale. Questo andrebbe riservato solo ai casi nei quali esistono delle controindicazioni cliniche alla supplementazione sistemica.

La presenza di recettori specifici per gli steroidi ovarici a livello cutaneo rappresenta il presupposto indispensabile per lo studio degli effetti di tali ormoni in questa sede.

I recettori cutanei per gli estrogeni sono stati identificati da diversi autori che hanno utilizzato tecniche di "binding" con

estradiolo marcato. La distribuzione è assai diversa a seconda della regione corporea considerata; essi sono abbastanza numerosi nella cute della mammella, mentre sono presenti in quantità minore a livello del pube e del collo.

Le alterazioni della cute in età climaterica interessano tutte le componenti del tegumento.

L'epidermide appare assottigliata e disidratata a causa della ridotta secrezione sebacea. Il derma appare notevolmente ridotto di spessore e privo della normale elasticità e resistenza ai traumi.

Le ghiandole sebacee sono ipofunzionanti ed anche le ghiandole sudoripare denunciano un netto calo di attività. I peli distribuiti in aree ormono-responsive, soprattutto quelli della regione pubica e dell'ascella, appaiono diradati e assottigliati.

Sul piano strutturale e biochimico le fibre elastiche, le fibre collagene ed i proteoglicani appaiono alterati.

Le fibre elastiche si presentano frammentate e all'interno della fibra si evidenzia un aumento degli spazi interfibrillari, che assumono un aspetto a lacune completamente vuote oppure ripiene di un materiale finemente granulare.

Il contenuto di collagene diminuisce sul piano quantitativo per alterazione dell'equilibrio tra le attività di sintesi e quelle di degradazione. Compaiono, inoltre, alterazioni strutturali del collagene riguardanti i legami e le interazioni tra le diverse subunità della molecola. L'organizzazione delle fibre di collagene si accompagna alla formazione di legami covalenti crociati sia tra le diverse catene proteiche all'interno di una singola subunità di tropocollagene, sia tra le diverse subunità. Per la formazione di questi legami svolge un ruolo essenziale la lisil-ossidasi, enzima rame-dipendente che catalizza la deaminazione ossidativa dei residui di lisina ed idrossilisina, originando derivati aldeidici. Quest'ultimi possono reagire tra loro o con gruppi aminici non ossidati di altri residui di lisina ed idrossilisina formando legami crociati intra ed inter molecolari.

Inoltre gli estrogeni intervengono direttamente anche nel controllo della sintesi del collagene. Essi attivano infatti l'enzima prolin-idrossilasi, il cui prodotto, l'idrossiprolina,

conferisce stabilità alla tripla elica del collagene e resistenza alla degradazione operata dalle proteasi intracellulari.

In menopausa il rapporto tra collagene di tipo III e collagene di tipi I, molto elevato nelle giovani, tende progressivamente a ridursi.

I proteoglicani, molecole glicoproteiche complesse che svolgono nei connettivi funzioni correlate alla resistenza alla compressione e al grado di idratazione, subiscono nella cute menopausale modificazioni rilevanti. Il loro contenuto diminuisce notevolmente specie per la riduzione della componente glucidica (GAG), le cui catene si riducono di numero e di lunghezza. Poiché i GAG possiedono proprietà elettriche di polianioni che li rendono atti all'interazione con le molecole dell'acqua, la loro diminuzione spiega la disidratazione della cute in menopausa.

Da quanto esposto si evince l'importanza di una giusta concentrazione cutanea di estrogeni. La supplementazione consente di evitare le alterazioni da carenza ma va ricordato che mentre le alterazioni dell'epidermide e del derma presentano una possibile reversibilità, gli annessi cutanei non rispondono, una volta alterati, alla reintegrazione ormonale.

Concludendo, in caso di impossibilità ad una terapia sostitutiva sistemica, è importante trattare con estrogeni in crema la cute delle pazienti in menopausa prima della comparsa delle alterazioni degli annessi cutanei.

Recentemente è stato proposto un prodotto francese contenente, oltre agli estrogeni, del progesterone e del testosterone: ci sembra illogico supplementare altri ormoni oltre agli estrogeni, sia perché le alterazioni cutanee sono estrogeno-dipendenti, sia perché una paziente in menopausa non trattata con terapia sostitutiva sistemica presenta già dei problemi da iperandrogenismo relativo che non ci sembra opportuno aggravare con ulteriori quantità iatrogene.

ATTIVITA' PSICOLOGICA

Prima di parlare di trattamento farmacologico e' importante ricordare che la funzione neuronale rappresenta uno stato plastico capace di adeguarsi agli stimoli che riceve

dall'esterno e' quindi fondamentale, oltre alla somministrazione di farmaci nootropi, stimolare un'occupazione intellettuale continua possibilmente con scambi e confronti regolari con gli altri. Questo porta alla stimolazione della sinaptogenesi con crescita delle capacita' intellettive e mnemoniche del soggetto e creazione di un circolo di autopotenziamento psichico: infatti la verifica del miglioramento delle proprie attività psichiche genera uno stato di sicurezza che porta ad un nuovo confronto con il proprio habitat e ad un ulteriore miglioramento neuropsichico. Lo stato di benessere si riversa poi anche sull'attività endocrina ed immunitaria con conseguente miglioramento globale dell'individuo.

ESERCIZI AUTONOMI DI RILASSAMENTO

1)

Al mattino , ancora distesi nel letto, dedicate alcuni minuti a questo esercizio:

Ad occhi chiusi visualizzate la posizione del sole, immaginate di prenderne un raggio e con questo, come fosse un filo che si allunga sempre più man mano che lo adoperate, costruite attorno a voi stessi un guscio a forma di uovo, facendo passare e ripassare questo "filo-raggio-di-sole" innumerevoli volte in senso verticale ed in senso orizzontale ed ancora in senso obliquo sia a destra che a sinistra.

I fili-raggio-di-sole devono essere strettamente avvicinati nel costruire questo guscio in modo che esso risulti compatto e senza nessuna fessura. Visualizzatevi all'interno di questo guscio energetico, sentite il calore che esso emana per voi, visualizzatevi, inondati e scaldati dalla luce dorata che dal guscio si proietta all'interno verso di voi. Rimanete per un po' così , poi svolgete lentamente il filo-raggio-di-sole e restituitelo all'astro.

2)

In un parco o meglio ancora in un bosco (ma anche nel giardino di casa vostra) cercate un albero carico di fronde dal verde intenso e sedetevi appoggiando la schiena eretta, ma non rigida, al tronco; le gambe incrociate, il piede destro sulla gamba sinistra; le braccia lungo il corpo, le mani sulle

cosce col palmo in su ed il primo e il secondo dito uniti a formare un cerchio. Respirate rilassati ad occhi chiusi e immaginate che l'energia vitale dell'albero vi circonda, penetrando in voi, rivitalizzandovi.

La medicina orientale svolge un'ampia attività nel rilassamento psicofisico e nell'equilibrio metabolico. I tre esercizi che seguono appartengono alla così detta Hata Yoga o yoga del fisico e sono gli unici tre, in questa disciplina, che possono venire effettuati con calma e prudenza anche senza la presenza di un istruttore qualificato.

Prima di eseguire gli esercizi è necessario assumere una posizione corretta, posizione che deve essere anche comoda: ci si siede su uno sgabello con i piedi ben appoggiati per terra, la schiena dritta, i palmi delle mani appoggiati sulle cosce alla radice degli arti inferiori, le spalle rilassate, il mento un po' abbassato in modo tale che il rachide cervicale rimanga eretto. Gli occhi devono essere semichiusi, ruotati leggermente verso l'alto.

1)

Si inizia con una prima fase respiratoria, inspiratoria, si pensa solo alla respirazione; bisogna concentrarsi per sentire l'aria che entra nelle narici e l'aria che ne esce.

Quando si è ben concentrati sulla respirazione si passa alla seconda fase: si pensa all'aria che entra nelle narici e la si segue mentre procede in trachea bronchi e polmoni. Divenuti padroni di questa fase si passa alla terza fase: ci si concentra sul percorso inverso che l'aria compie per essere espirata. Nella quarta fase si uniscono la seconda e la terza e si ripetono quanto basta.

Quinta fase: il procedimento è quello della seconda fase, però, qui si deve pensare che con l'aria entra l'energia e si visualizza quest'ultima come una luce bianca che dopo aver raggiunto i polmoni dagli stessi si espande in tutto il corpo. Sesta fase: si espira buttando fuori con l'aria una energia visualizzata di colore grigio, con la quale si elimina tutto ciò che ci è dannoso e negativo.

2)

Quando ci si sente pronti si inizia ad accompagnare la mente sul respiro, a cercare cioè di pensare solo al respiro. Quando

si è sicuri di aver raggiunto la giusta concentrazione si incomincia a contare i cicli respiratori (un ciclo equivale ad una inspirazione ed una espirazione) bisogna contare ventuno cicli e ripetere il conto dei ventuno cicli per più volte. All'inizio si farà durare questo esercizio per cinque o dieci minuti sino ad arrivare a venti minuti al mattino e venti minuti la sera. Se ci si perde durante il conteggio dei cicli respiratori è necessario ricominciare dal primo ciclo.

3)

Bisogna inspirare contando mentalmente 2 secondi. Si mantiene un'apnea inspiratoria per altri 2 secondi. L'espirazione deve avvenire sempre nel tempo di 2 secondi. Anche l'apnea espiratoria durerà per 2 secondi. Questo esercizio deve durare per 5 minuti.

A poco a poco nei giorni si cerca di aumentare il numero dei secondi da 2 sino ad 8, ma molto gradualmente e senza sforzarsi.

IL TRAINING AUTOGENO DI SCHULTZ

Praticando l'ipnosi, il prof. Schultz, neurologo berlinese, si era reso conto che il semplice suggerimento di concentrare l'attenzione nel modo più completo possibile e cercando di assumere un atteggiamento di passività indifferente, determinava in modo spontaneo e graduale uno stato di rilassamento della muscolatura. Partendo da questa constatazione, Schultz ideò ed sperimentò uno schema di allenamento regolare e sistematico che induce a mettersi in questo atteggiamento, permettendo di acquistare un'attitudine sempre più facile e più rapida a realizzare il rilassamento in un modo sempre più diffuso ed evidente in tutto il corpo; protraendo questo atteggiamento di passività si determina, spontaneamente, oltre alla diminuzione del tono muscolare anche un susseguirsi di fenomeni di natura psichica e somatica.

Schultz ha definito autogeno il suo metodo in quanto l'allenamento si genera da sé, cioè con una tecnica di autodistensione psichica.

Il TA presenta alcuni fondamentali vantaggi quali di poter essere usato nella pratica anche senza una preparazione

analitica del medico, di essere di facile apprendimento e di necessitare di un tempo relativamente breve. Per tali ragioni questo metodo di rilassamento, che è stato sviluppato in questi ultimi anni, ha raggiunto sia in Europa che negli Stati Uniti una pratica sempre più diffusa: la stessa rivista sovietica Paaruda ha comunicato nel 1969 che i cosmonauti russi sono stati preparati per le loro performance spaziali attraverso il TA, seguendo esattamente la tecnica ortodossa.

La pratica del TA di Schultz

Il TA è una specie di passeggiata nel proprio corpo durante la quale si tratta soprattutto di immaginare nel modo più intenso e rappresentativo alcune sensazioni e mutamenti del corpo, senza costrizione, piacevolmente, in quanto la distensione non può essere prodotta secondo la propria volontà ma soltanto tramite una intensa percezione della sensibilità corporale, e quest'ultima, subentra solo mediante il rilassamento.

In ciò sta la scoperta di Schultz e il TA mostra efficacia e superiorità sui metodi autosuggestivi perché permette l'avvio ad una sistematica distensione di tutto l'essere, aiutando a compiere una specie di commutazione in noi stessi, come se venisse girato un interruttore.

Tecnica

Occorre precisare subito che il TA può essere appreso solo sotto la guida di un medico, che ne sia personalmente pratico. La distensione concentrativa viene svolta e raggiunta in sei settori, che costituiscono il cosiddetto ciclo inferiore del TA.

Le condizioni e modalità di esecuzione sono relativamente semplici:

- la seduta può essere individuale o di gruppo;
- l'ambiente non deve essere rumoroso ed eccessivamente illuminato (la migliore illuminazione è a luce indiretta, diffusa che consenta la visibilità anche se non la lettura);
- per l'esecuzione degli esercizi si danno a scelta tre posizioni;
- la cosiddetta sedia del nonno con alta spalliera e poggia gomiti di altezza adeguata: è di scarsa praticità;
- posizione distesa su divano non troppo molle o materassino tipo ginnastica: il paziente si pone in

posizione supina, le braccia distese a forma di ansa, in modo che braccia e gomito siano un poco distanti dalla parte superiore del corpo e l'avambraccio e la mano siano di nuovo in direzione del tronco; mano sciolta, in posizione naturale, con le dita leggermente aperte così che non si tocchino. Molto importante è l'appoggio della nuca e delle spalle, assicurato da un cuscino un po' duro, modellato sull'arco del collo e le cui estremità sostengano le spalle: si è visto che il piegare indietro le spalle durante l'esercizio può costituire un disturbo rilevante, così come ogni parte del corpo che costituisca arco sul piano di appoggio non può rilassarsi.

- Posizione cosiddetta del cocchiere, cioè come il vetturino seduto a cassetta, che non usufruisce di alcun schienale ed assume istintivamente una posizione seduta con l'intera pianta dei piedi ben posata a terra, a punte aperte, gamba quasi ad angolo retto con la coscia, ginocchia divaricate come le punte dei piedi, tronco progressivamente bilanciato in avanti in modo che quando la schiena si rilassa e si incurva in avanti non abbia contatto con la spalliera della sedia; le braccia, lasciate fino a questo momento penzoloni lungo il tronco, vengono posate sulle cosce con gli avambracci, lasciando cadere passivamente le mani sopra le cosce stesse, in posizione naturale, con le dita che non si toccano tra di loro;
- Prima di iniziare l'esercizio è opportuno allentare i capi di vestiario che possono determinare costrizioni: colletto della camicia, cintura dei pantaloni, corsetto, ecc.; per le donne sono più indicate gonne lunghe o gonne pantaloni;
- L'esercizio inizia sempre con gli occhi chiusi; termina con una ripresa attiva, costituita da movimenti energici degli arti superiori accompagnati da profonde inspirazioni ed espirazioni;
- Gli esercizi hanno una durata media (non determinante) di circa tre minuti nelle prime due settimane, che passano a cinque minuti nelle seconde due settimane; poi possono durare più a lungo;
- Il paziente deve ripetere da solo, a casa, gli esercizi per un minimo di due volte o, meglio ancora tre volte al

giorno ripetendosi le formule esattamente e letteralmente come le ha apprese di volta in volta nelle sedute di istruzione col medico;

- Prima di iniziare le formule ed alla conclusione di esse viene ripetuta l'affermazione " sono calmo";
- Gli esercizi iniziano sempre in posizione di riposo e per ciascuna seduta il paziente deve ripetere tutti gli esercizi appresi fino a quel momento e nell'ordine stabilito.

Impostazione dei singoli esercizi

I sei settori del Ciclo inferiore del TA si riferiscono a :

- Muscolatura degli arti (cosiddetta percezione del peso o pesantezza).
- Vasi sanguigni (percezione del calore e del freddo).
- Respirazione.
- Battito cardiaco.
- Organi addominali.
- Capo.

L'esercizio della pesantezza inizia con l'intima concentrazione al braccio destro , che riesce relativamente facile. Occorre attendere con tranquillità e pazienza fino a che la pesantezza (cioè la distensione) compaia, prima di tutto nel braccio e poi anche in altre parti del corpo .

Tramite l'esercizio della pesantezza si avvia in commutazione a livello del sistema neurovegetativo: il sistema simpatico cede al vago il suo predominio diurno; durante il riposo notturno ,invece, poiché la distensione dei muscoli è fonte di tranquillità ma poi di stanchezza, il TA può aiutare a superare difficoltà nell'addormentarsi.

All'esercizio della pesantezza segue l'esercizio del calore : nelle masse muscolari rilassate l'afflusso di sangue è maggiore e tale afflusso è percepito come una sensazione di calore, di aumento di temperatura . L'allenamento a questi primi due esercizi migliora l'attitudine a porsi in uno stato di passiva concentrazione psichica che consente di affinare sempre più la capacità di percepire il proprio corpo: possono così essere percepite sensazioni diverse , in diverse parti del corpo, senza alcuna ansia.

Così, il cuore si fa sentire con i suoi battiti calmi e regolari, la funzione respiratoria viene percepita sempre meglio come

spontanea e automatica, l'attività degli organi addominali viene percepita come sensazione di benessere e di beneficio calore al plesso solare nel corso del terzo, quarto e quinto esercizio. Queste constatazioni sono reali, in quanto più un individuo si allena a concentrarsi passivamente sul proprio corpo, staccandosi dagli stimoli esterni e da quelli che potrebbero affiorare dal proprio inconscio, più si allenta la tensione nervosa e di conseguenza le funzioni somatiche si svolgono sempre più liberate dalle influenze psichiche ed emotive; non è più il complesso psicosomatico individuale che respira ma la massa calda e pesante del corpo che respira da sola, del tutto liberata da una psiche che si è fatta gradatamente sempre più passiva , quasi assente.

Poiché questa condizione psicologica è molto affine agli stati di trance e di decondizionamento descritti dagli Yoghi con le loro tecniche meditative e non concentrative (totale distacco dello spirito dalla materia) Schultz definisce anche il suo metodo come Yoga occidentale.

L'esercizio conclusivo (il sesto) del ciclo inferiore e il cosiddetto "fresco alla fronte". Raggiunto un certo grado di allenamento alla concentrazione mentale è possibile percepire una precisa sensazione di fresco alla fronte senza alcun aiuto o etero suggestione. Il fresco alla fronte corrisponde all'estremo opposto di quella serie di reazioni inquadabili nei disturbi causati dallo stress, alle quali noi reagiamo con tensione, costrizione muscolare e vascolare , sensazioni di spasmo viscerale, di freddo per il corpo, alterazione dei meccanismi neurovegetativi, senso di calore al viso e al capo, con pensieri che si affollano. La concentrazione passiva del TA determina effetti del tutto opposti, una distensione che corrisponde ad uno stato di calma, di benessere, di vuoto psichico: da ciò la sensazione di fresco alla fronte. La correttezza di esecuzione è la tenacia nell'esercitazione individuale rappresentano in ogni caso la premessa fondamentale per il buon andamento e per il successo del TA.

Le riunioni di esercizio servono unicamente per l'introduzione ed il controllo della precisione dell'apprendimento , della correttezza e dell'evoluzione dell'allenamento, dei progressi

individuali.

Tutto ciò va sottolineato fin dall'inizio, precisando e ripetendo anche l'esatto atteggiamento e comportamento interiore, che è costituito dal "lasciar succedere", dal non volere.

Questa è la giusta premessa per giungere all'autorilassamento per concentrazione che realizza il fine principale del TA, cioè lo smorzamento per risonanza dei traumatismi affettivi.

Evidentemente, il TA, non è una panacea per tutti i mali, chi vuol intraprenderlo non deve soffrire di gravi disturbi della personalità; il TA è una medicina molto efficace ma, come tale, se male adoperata o male dosata non giova a nulla, può anzi divenire controproducente (O. Meier).

LA MUSICA IN TERAPIA

La musica è comunicazione non verbale, incoraggia gli scambi interpersonali, ed oggi, è volta in antropologia, in psicologia, sociologia, psichiatria; risultando così una scienza interdisciplinare a confini tra una disciplina e l'altra, molto sfumati.

Il ritmo è l'attivatore e l'organizzatore; senza il ritmo non esisterebbe la musica, mentre esiste molta musica senza melodia né armonia.

Solo il ritmo rende possibile l'ordine temporale della musica, il ritmo serve ad attivare energie e ad apportare ordine nella psiche individuale e sociale. Si è constatato che i soggetti, grazie alle azioni terapeutiche della musica, sono più padroni del proprio corpo e del proprio schema corporeo e più rilassati, vengono notevolmente aumentati i tempi di durata del rilassamento ottenuto con il TA ed ottengono inoltre , un rafforzamento del proprio Io producendo, talvolta, dei vissuti significativi sia somatici che psichici.

La musica può essere utilizzata:

- nei blocchi di comunicazione con gli altri (mutismo, autismo, inibizioni)
- per la preparazione psicologica ad interventi chirurgici (dentisti)
- nelle malattie psicosomatiche
- per la preparazione alla psicoterapia

- si può associare ad altre tecniche.

LA CORREZIONE

FITOTERAPIA

Già nel maggio del 1978 l'Organizzazione Mondiale della Sanità, durante la trentunesima Assemblea Mondiale della Sanità, promosse le ricerche sull'utilizzazione delle piante medicinali che riconoscevano in tutti i popoli del mondo e da moltissimi anni un effetto terapeutico importante.

E', inoltre, noto che la maggioranza dei farmaci sintetici o semisintetici molecularmente puri derivano da piante medicinali e che spesso *la pianta in toto* permette una migliore modulazione degli effetti terapeutici. Questo perché più principi attivi in sinergismo tra loro esplicano un'azione che, pur conservando l'effetto terapeutico, permette una risposta meno drastica ed aggressiva.

Secondo la schema operativo che dovrebbe caratterizzare l'operatività scientifica attuale abbiamo voluto ricercare tra i principi attivi delle piante quelli che fossero utili dal punto di vista terapeutico e quindi applicare questi a dei protocolli di trattamento.

ACHILLEA

Lattoni sesquiterpenici, flavonoidi ed acido salicilico svolgono un'azione antinfiammatoria, di stimolazione alla riparazione tissutale e di riduzione della permeabilità dei mediatori dell'infiammazione. Vitexine ed alcaloidi hanno attività antispasmodica e potere colagogo. La betanicina svolge un'azione emostatica.

AGLIO

Azione ipotensiva per riduzione del tono catecolaminico, antiaggregante piastinico e fibrinolitico

AGNOCASTO

Contiene progesterone e 17-OH progesterone. A livello ipofisario inibisce l'FSH e stimola la produzione di LH. Sposta quindi l'equilibrio estrogeni/progesterone a favore del progesterone. E' Utile nel trattamento delle SPM.

AGRIMONIA

I politannini presenti influiscono sulla parete vascolare migliorandone il tono. I triterpeni e l'acido silico favoriscono la consistenza del connettivo perivasale.

AMAMELIDE

I tannini contenuti hanno un tropismo particolare per le pareti vasali e favoriscono gli scambi cellulari. Amine e triterpeni regola il tono delle pareti venose

ANGELICA

Cumarine e furocumarine possiedono un'attività spasmolitica e sedativa. Lattoni e flavanoni stimolano l'attività delle secrezioni pancreatiche.

ARNICA

Gli alcoli triterpenici sono spasmolitici a livello della muscolatura liscia vasale. I lattoni sesquiterpenici svolgono un'azione antinevralgica ed antistaminica. La frazione polisaccaridica stimola l'attività dei granulociti. I flavonoidi stabilizzano le membrane cellulari. I poliacetileni hanno un'azione antibiotica. Il fitocomplesso attiva il riassorbimento sieroso e l'eliminazione dei frammenti necrotici.

ASPARAGO

I polisaccaridi polifruzzosani inibiscono per osmosi il riassorbimento tubulare del sodio aumentando la diuresi. I flavonoidi e i saponosidi steroidici interferiscono con i recettori e le proteine di trasporto degli ormoni diuretici incrementando l'eliminazione di cloruri, fosfati e scorie azotate e riducendo il pericolo di calcoli.

AVENA

I saponosidi steroidici svolgono un'azione di stimolo poliendocrino agendo a livello ipotalamo-ipofisario. La gramina svolge un'azione antidepressiva agendo direttamente a livello del SNC.

BALLOTA

I diterpeni agiscono a livello del SNC come sedativo riducendo l'ansia e migliorando il sonno.

Buona è anche l'azione antispasmodica a livello della muscolatura liscia intestinale ed urinaria.

BARDANA

L'acido guanidino-n-butirrico svolge un'azione ipoglicemizzante potenziata dalle frazioni lignaniche e sesquiterpeniche. Le polienine hanno un'azione antibiotica sui Gram positivi. I lignani svolgono un'azione di stimolo sulla depurazione epatica. L'acido arctico con alcuni sesquiterpeni migliorano la cicatrizzazione delle alterazioni cutanee da sepsi (acne).

BETULLA

Aumenta la diuresi attraverso l'incremento dell'eliminazione di scorie azotate e cloruri. Ha un'azione antisettica attribuibile ai flavonoidi. Contiene metilsalicilato ad azione antinfiammatoria.

BIANCOSPINO

Flavonoidi e procianidine favoriscono la dilatazione coronarica migliorando l'irrorazione del miocardio e riducendo la pressione. Le amine svolgono un'azione inotropa positiva e vasodilatatrice. Alcuni flavonoidi svolgono un'azione di sedazione a livello centrale.

CALENDULA

I poliacetileni svolgono un'azione batteriostatica a livello dello stafilococco aureo, degli streptococchi e della candida. Polisaccaridi e saponosidi triterpenici svolgono un'azione di stimolo immunitario e facilitano la riparazione delle lesioni dermiche.

CAMEDRIO

Polifenoli e fenilpropanoidi stimolano la funzione della cistifellea. I diterpeni e i flavonoidi svolgono un'azione antibiotica.

CAMOMILLA

Il bisabololo e il camazulene svolgono un'azione antisettica, il primo ha anche un'azione cicatrizzante a livello gastrico. L'apigenina ha un'azione sedativa 2-3 volte superiore al papavero.

CAPUCCINA

I glucosinolati sono fluidificanti, espettoranti e batteriostatici. Ha un'azione revulsiva e migliora il trofismo della cute.

CARCIOFO

Difenoli e flavonoidi stimolano le funzioni epatiche e biliari. Flavonoidi ed alcoli triterpenici stabilizzando le membrane degli epatociti. Il miglioramento delle funzioni epatiche determina riduzione del colesterolo, dei lipidi e dell'azotemia.

CARDIACA

L'alcaloide guanidinico svolge un'azione tonica sulla muscolatura uterina. Un'uguale azione tonica si rileva sulle arterie. Depsidi e polifenoli svolgono un'azione antipertensive e riducono l'ipertiroidismo.

CARDO MARIANO

I flavolignani svolgono un'azione di attivazione sulla sintesi proteica delle proteine a funzione detossicante. Flavonoidi e steroli favoriscono la funzione biliare e riducono la possibile steatosi epatica.

CHELIDONIA

La chelidonia ha un effetto antispastico a livello della muscolatura liscia intestinale. Gli alcaloidi berberina e chelidoxantina hanno un'attività colecistocinetica.

CIPRESSO

I bioflavoni (gli stessi del Ginkgo biloba) hanno un'azione vasoprotettrice e riducono la permeabilità dei vasi. I diterpeni agiscono a livello ovarico normalizzando la funzione estrogena.

CREN

I glucosinolati vengono scissi dalla mirosinasi liberando gruppi solforati che svolgono un'azione disintossicante, un'azione revulsiva che attivando la microcircolazione cutanea migliora le eventuali dermatosi e un'azione fluidificante a livello bronchiale.

CRESCIONE

Stesso che per il cren. C'è da ricordare inoltre che i glucosinolati svolgono un'azione sequestrante lo iodio migliorando la funzione tiroidea.

ECHINACEA

Gli alchilamidi e le poliine svolgono un'azione diretta batteriostatica e virustatica. Eteroxilani e arabinoramnogalattani stimolano la liberazione di interleuchina 1 dai linfociti e dai macrofagi. L'echinocosaide

inibisce la ialuronidasi e rallenta la diffusione dei batteri, favorendo anche la guarigione delle ferite.

EDERA

I glicosidi triterpenici hanno un'azione antinfiammatoria. I flavonoidi svolgono un'attività vasoprotettrice ed antiedemigena. I sesquiterpeni hanno un'azione antalgica.

ELICRISIO

Flavonoidi e ftalidi svolgono un'azione attivatrice sulle secrezioni biliari, gastrica e pancreatica. I flavonoidi e i piranoderivati hanno un'azione antiradicalica.

ENULA

I lattoni sesquiterpenici e i triterpeni svolgono un'azione fluidificante ed espettorante a livello bronchiale. L'anello lattonico svolge anche a basse concentrazioni un'azione antimicotica.

EPILOBIO

Gli steroli (sitosterolo) svolgono un'azione antiprostaglandinica inibendo l'enzima lipossigenasi: divengono utili, quindi, nell'ipertrofia prostatica e come antinfiammatori. Triterpeni e tannini hanno un'azione antimicotica.

EQUISETO

L'equisetonina svolge un'azione di attivazione dell'uso dei silicati migliorando le funzioni connettivali. I flavonoidi svolgono un'azione antiedemigena.

ERBA LIMONCINA

Le cumarine in forma glicosidica e agliconica hanno proprietà antispastiche sulla muscolatura gastrointestinale e genitourinaria. Gli iridoidi hanno proprietà antinfiammatorie, batteriostatiche e ed antitrombotiche.

ERISIMIO

I metaboliti glucosilati liberano prodotti nitrilici e isotiocianici che agendo sull'epitelio ciliare del sistema respiratorio svolgono azione antisettica, mucolitica ed espettorante.

ERNIARIA

I saponosidi triterpenici svolgono azione a livello renale (aumentando l'eliminazione di acido urico), a livello respiratorio con azione espettorante e mucolitica e a livello

cutaneo riducendo le manifestazioni della psoriasi e dell'eczema e accelerando la riepitelizzazione.

EUFRASIA

Gli iridoidi svolgono, sia per uso locale che generale, un'azione antinfiammatoria sull'apparato oculare. I lignani ed i tannini stimolano la risposta immunitaria.

FARFARACCIO

La petasina svolge un'azione antispastica sulla muscolatura liscia con effetti maggiori della papaverina. Effetto ipotensivo ed antispastico. (Impotenza?)

FIENO GRECO

Contiene sitosterolo e diosgenina ad azione ormonale ed antiedemigena. I flavonoidi aumentano l'effetto antiedemigeno.

FUCUS

Contiene numerosi oligoelementi tra i quali lo iodio, sia in forma organica che inorganica: questo facilita la funzionalità tiroidea. I metaboliti solforati ed i polifenoli hanno un'azione diuretica.

FUMARIA

La protopina ed altri alcaloidi svolgono una funzione di regolazione della secrezione biliare e della secrezione sudoripara. I flavonoidi ed i sali di potassio svolgono un'azione diuretica che si somma a quella lassativa data dalla regolazione biliare.

GALEGA

L'isoamilenguanidina presenta una struttura chimica analoga agli ipoglicemizzanti orali ed agisce riducendo la produzione di glucagone pancreatico. Anche la presenza di cromo migliora lo stato glicemico. L'allantoina migliora la cicatrizzazione delle lesioni cutanee. I cumestani e le sapogenine attivano la secrezione di prolattina.

GELSO

L'ecdisterone svolge un'azione ipoglicemizzante.

GENZIANA

I secoridoidi e gli alcaloidi stimolano l'appetito, sono corroboranti e tonici. Inoltre stimolano la secrezione salivare e quella gastrica. Con gli xantonici stimolano la secrezione biliare.

GINEPRO

Alcuni diterpeni agiscono a livello del glomerulo renale aumentando la diuresi.

GINKGO

I bisflavonoidi stabilizzano le membrane cellulari, attivano la microcircolazione, hanno un'azione antiradicalica e regolarizzano la secrezione sebacea.

GRAMIGNA

I fruttosani secreti a livello renale agiscono osmoticamente riducendo il riassorbimento di sodio. Timolo e carvacrolo hanno una lieve azione antisettica a livello urinario. I bioflavonoidi aggiungono ai fruttosani la loro azione diuretica.

IPERICO

L'ipericina ha un'azione antidepressiva per inibizione delle monoaminossidasi A e B. Ha anche un'azione anti UV e con i tannini ha un'azione antisettica e favorente la cicatrizzazione e la granulazione. L'iperforina ha un'azione antibiotica. I flavonoidi hanno attività diuretica.

IPPOCASTANO

I glicosidi di cumarina, esculina, scopolina e fraxina, il glicoside di flavonoide quercitina ed infine un miscuglio eterogeneo di saponina e di aescina hanno un'azione antiedemigena a livello dei macro e micro vasi. A livello della tonaca vasale determina liberazione di prostaglandina F2 alfa che migliora il tono della parete.

LAVANDA

Gli alcoli monoterpenici attraverso uno stimolo olfattivo-gustativo stimolano il sistema limbico liberando endorfine ad azione tranquillante ed antispasmodica.

LEVISTICO

Alcuni steroli possiedono un'attività estrogeno simile pari a 8U.I./grammo di estradiolbenzoato. Le ftalidi e gli acidi organici svolgono un'azione diuretica. Le butilftalidi e il senkyunolide sembrano avere un'azione sedativa ed antispasmodica a livello della muscolatura liscia gastrointestinale ed uterina.

LUPPOLO

Gli acidi fluoroglucinoici hanno un'azione sedativa e soporifera. Delle frazioni ad alto peso molecolare hanno un'azione estrogena ed antiandrogena.

MARGHERITINA

Ha proprietà simili all'Arnica ma meno potenti.

MARRUBIO

I lattoni diterpenici svolgono un'azione mucolitica ed espettorante. L'apertura, nella metabolizzazione, dell'anello lattonico forma sostanze ad azione colecistocinetica.

MARRUBIO D'ACQUA o LYCOPUS

L'acido siringico, sinapico e rosmarinico svolgono un'azione antitiroidea attraverso una diminuzione del legame del TSH ai suoi recettori tiroidei. Anche la presenza di fluoro svolge azione negativa sul metabolismo dello iodio. L'acido litospermico ha un'azione antigonadotropa.

MELILOTO

Le cumarine svolgono un'azione sedativa ed antispasmodica. I flavonoidi un'azione antisettica. Se la pianta non è ben seccata si può avere la formazione di dicumarine ad azione anticoagulante.

MELISSA

I triterpeni e i flavonoidi svolgono un'azione sedativa ed antispasmodica. La presenza di acido rosmarinico determina un'azione antitiroidea. I polifenoli hanno un'azione antivirale.

MENTA

I flavonoidi hanno attività spasmolitica e coleretica. Mentolo, libolene e bisabolene hanno azione eupeptica e carminativa per azione riflessa sulle terminazioni nervose della parete gastrica e antisettica con un effetto antifermentativo a livello della flora intestinale.

MIRTILLO

I pigmenti antocianici sono protettivi della tonaca vasale. Particolarmente attivi a livello microcircolatorio determinano riduzione della permeabilità vasale. Gli antocianosidi determinano rigenerazione della porpora retinica.

NEPETA

I derivati iridoidici hanno azione sedativa ed antispasmodica e migliorano il tempo di sonno. Azione simile alla Valeriana.

OLIVO

I glucosidi lattonici hanno attività ipotensiva e vasodilatatrice coronarica.

ONONIDE

Contiene isoflavoni, triterpeni e steroli che svolgono un'azione diuretica di breve durata con attività natriurica e declorurizzante. L'onocerina ha un'azione antisettica a livello della vescica. L'azione antipertensiva della diuresi viene ottimizzata con un'azione diretta sulle surrenali.

ORTICA

Glicosidi flavonoidici, polisaccaridi fruttosanici e sali minerali contribuiscono alla sua azione diuretica. Lignani e steroli riducono la congestione nelle affezioni edematose della prostata.

PAPAVERO DELLA CALIFORNIA

La protopina ha un'azione sedativa a livello del SNC. La cheleritina è un efficace antispasmodico. Altri alcaloidi hanno un'attività colecistocinetica.

PASSIFLORA

Contiene dei composti betacarbonilici che agiscono, a livello del SNC, sugli stessi recettori delle benzodiazepine. In sinergia a questi agiscono le cumarine, i maltoli ed alcuni flavonoidi, anche con azione ipotensiva ed antitachicardica.

PEONIA

La paeniflorina ha proprietà sedative, analgesiche ed anticonvulsivanti. Il paeniflorigenone è un bloccante neuromuscolare. L'azione simpaticolitica generale porta ad un effetto batmotropo negativo sul cuore.

PEPE D'ACQUA

I sesquiterpeni agiscono regolando i processi coagulativi nei distretti emorragici. Il poligodiale rallenta l'attivazione complementare e riduce il processo infiammatorio. (emorroidi, metrorragie)

PERVINCA

La vincamina ed altri alcaloidi indolici riducono la permeabilità delle membrane agli ioni calcio modificandone il flusso e riducono la sensibilità all'angiotensina II. Si osserva una diminuzione della pressione diastolica e una vasodilatazione dei capillari cerebrali e delle coronarie.

PIANTAGGINE

I glucosidi iridoidi regolano la formazione dei mediatori dell'infiammazione. I polisaccaridi ramnagalatturanici attivano il sistema immune e stimolano la liberazione di interferone. Flavonoidi, acidi fenolici e silicati proteggono il tessuto connettivo. (dermatiti e dermatosi allergiche)

PILOSELLA

I flavonoidi stimolano la diuresi incrementando l'eliminazione di cloruri e composti azotati. Polifenoli e cumarine svolgono un'attività antibiotica verso i germi patogeni.

PIMPINELLA

Sesquiterpeni e triterpeni svolgono un'attività mucolitica e secretomotoria a livello bronchiale. Le cumarine svolgono un'attività smasmolitica sul broncospasmo.

PIOPPO

Le fitoalexine hanno un'attività batteriostatica e micostatica. I glucosidi fenolici di tipo salicilico hanno un'attività antinfiammatoria ed antiaggregante piastrinica.

POTENTILLA

Vari gruppi di tannini determinano variazioni dell'attività chimico-fisica della mucosa gastrica regolando sia l'assorbimento alimentare che la flora batterica intestinale. I saponosidi hanno attività antinfiammatoria. Alcuni polimeri tannici stimolano la secrezione d'insulina.

PRUNELLA

Acidi fenolici e triterpenoidi svolgono un'azione ipotensiva e di miglioramento delle funzioni epato-biliari.

REGINA DEI PRATI

Presenta il gruppo salicilico in diverse forme ossidate e glicosilate permettendo una biodisponibilità differenziata senza interferenze sulla mucosa gastrica. Attività antinfiammatoria e antiaggregante.

RIBES NERO

Flavonoidi, tannini e triterpeni svolgono un'azione diuretica (ipotensiva), antinfiammatoria, immunostimolante e di attivazione della liberazione dei corticosteroidi surrenalici.

ROSMARINO

Le frazioni diterpeniche e depsidiche hanno un'attività colecistocinetica, di stimolo delle funzioni gastro-intestinali e di regolazione della flora batterica. Stimolano inoltre la corteccia surrenale migliorando gli effetti dello stress.

RUSCO

Ruscogenine e neoruscogenine migliorano il tono delle pareti vasali riducendo la stasi venosa ed attivando il circolo linfatico. Favoriscono anche la diuresi.

SALVIA

Tujone, borneolo e tujene hanno un'attività antisudoripara con attività nell'iperidrosi. I depsidi hanno attività estrogenizzante.

SAMBUCO

Flavonoidi ed acidi fenolici hanno un'attività diuretica. Marroniside e triterpeni hanno un'attività antinfiammatoria ed antiallergica. I polisaccaridi hanno un'attività immunostimolante ed antivirale.

SCORODONIA

Gli iridoidi agiscono come antinfiammatori e i diterpeni come regolatori del sistema immune. I flavonoidi hanno azione antiradicalica. Attività antiflogistica e protettiva del tessuto connettivo.

SCROFULARIA

La frazione iridoidica ha funzioni antinfiammatorie, ipotensive ed ipoglicemizzanti. I glicosidi cardenolitici hanno un'azione cardiotonica.

SCUTELLARIA

La baicaleina ha proprietà antinfiammatoria, antiedemigena ed antiallergica. Inoltre ha un'azione antispastica sulla muscolatura bronchiale. I flavonoidi hanno attività antibiotica.

TARASSACO

I tarassacosteroli e i lattoni sesquiterpenici hanno un'azione colecistocinetica. Gli eudesmanolidi ed i flavonoidi agiscono incrementando la diuresi.

TRIFOGLIO FIERINO

I secoiridoidi hanno un'attività di blando stimolo a livello del SNC ed antinfiammatoria a livello connettivale, quest'ultima potenziata dalla loganina che interferisce nella biosintesi

delle prostaglandine. Le cumarine riducono la sensibilità delle terminazioni nervose delle mucose riducendo l'iperacidità gastrica.

UVA URSINA

L'arbutina libera a livello intestinale idrochinone che assorbito svolge a livello renale (in ambiente basico – assumere bicarbonato) un'azione antisettica. I metaboliti del piceoside e dei tannini potenziano quest'azione agendo sui microrganismi poco sensibili all'idrochinone e proteggendo l'epitelio tubulare. Gli iridoidi hanno un'attività antinfiammatoria.

VALERIANA

Valtrati, valeranale e valtrone agiscono con un'azione sedativa a livello della formazione reticolare del SNC.

VERBASCO

Gli iridoidi hanno un'attività antinfiammatoria. Le saponine sono fluidificanti perché tensioattive ed espettoranti perché irritano l'epitelio bronchiale. Le mucillagini polisaccaridiche sono immunostimolanti.

VERBENA

La verbenina stimola la produzione di prolattina e la lattazione. Componenti dell'olio essenziale stimolano le ghiandole mucipare a livello bronchiale.

VERGA D'ORO

Flavonoidi e triterpeni hanno attività diuretica, antifiammatoria e vasoprettrice. L'elevata azione diuretica determina anche ipotensione.

VIOLA

I flavonoidi hanno azione micostatica e batteriostatica, proteggono i vasi e il connettivo, svolgono un'azione antiradicalica. I triterpeni svolgono un'attività antidiscreasica.

ZENZERO

I gingeroli esplicano un'attività antiemetica per inibizione dei recettori serotoninergici e dopaminergici. I fenilalcaloni, a livello intestinale, accrescono il peristaltismo, la secrezione ed il tono muscolare. Stessa azione avviene anche a livello delle ghiandole salivari e delle secrezioni pancreatiche.

LE PREPARAZIONI

Acne – Foruncolosi - Seborrea

BARDANA	50 %
VIOLA TRICOLOR	30 %
PROPOLI	20 %

Iperidrosi - Sudorazione abbondante

SALVIA	60 %
EQUISETO	40 %

Couperose - Eritemi

AMAMELIDE	30
%	
IPPOCASTANO	30
%	
RUSCO	20
%	
MARGHERITINA	10
%	
IPERICO	10%

Dermatite

BARDANA	20 %
VIOLA TRICOLOR	10 %
ELICRISO	20 %
TARASSACO	20 %
ECHINACEA	20 %
REGINA PRATI	10 %

Emorroidi – Flebiti – Varici - Ipotono venoso

MELILOTO	30 %
IPPOCASTANO	20 %
RUSCO	20 %
CENTELLA	20 %
CIPRESSO	10 %

Vasculopatie periferiche - Ipotono arterioso

GIMKGO	30 %
IPPOCASTANO	20 %
CENTELLA	20 %
RUSCO	20 %

EDERA	10 %
<u>Microcircolo</u>	
AMAMELIDE	20 %
RUSCO	20 %
VITE ROSSA	20 %
<u>Ipotensione</u>	
BIANCOSPINO	30 %
ROSMARINO	40 %
ELEUTEROCOCCO	20 %
RIBES NIGRUM	10 %
<u>Ipertensione</u>	
MELILOTO	20 %
GIMKGO	20 %
AGLIO	20 %
BIANCOSPINO	20 %
OLIVO	20 %
BORSA PASTORE	20 %
ASPARAGO	10 %
GRAMIGNA	10 %
<u>Traumi - Edemi – Ematomi</u>	
ARNICA	Uso esterno
RUSCO	30 %
PILOSELLA	30 %
CENTELLA	40 %
<u>Febbre – Raffreddore</u>	
ECHINACEA	30 %
VERBASCO	30 %
GENZIANA	10 %
SAMBUCO	10 %
EUCALIPTO	10 %
TABEBUJA	10 %
<u>Bronchite asmatica – Asma cronica</u>	
GIMKGO	20 %
ELICRISO	30 %
FUMARIA	20 %
MARRUBIO	20 %
EUCALIPTO	10 %
<u>Tosse</u>	
DROSERA	30 %

VERBASCO	10 %
PIANTAGGINE	20 %
TIMO	10 %
BALLOTA	10 %
EUCALIPTO	10 %
MARRUBIO	10 %
<u>Ansia</u>	
PASSIFLORA	30 %
AGNOCASTO	20 %
CENTRATUS	20 %
BIANCOSPINO	20 %
CARDIACA	10 %
<u>Depressione</u>	
IPERICO	30 %
PASSIFLORA	20 %
AVENA	30 %
ROSOLACCIO	20 %
<u>Insonnia</u>	
ESCOLZIA	20 %
TIGLIO	20 %
LUPPOLO	10 %
IPERICO	10 %
VERBENA	10 %
ARANCIO F.	20 %
PASSIFLORA	10 %
<u>Emicrania</u>	
TANACETO	30 %
GIMKGO	30 %
ROSMARINO	20 %
LAVANDA	10 %
ANGELICA	10 %
<u>Obesità</u>	
FUCUS	30 %
ASPARAGO	20 %
PILOSELLA	20 %
GUARANA	10 %
TARASSACO	20 %
<u>Iperazotemia - Iperuricemia</u>	
CARCIOFO	20 %

CARDO MARIANO	20 %
BETULLA	10 %
ORTICA	10 %
ORTOSIPHON	10 %
VERGA D'ORO	10 %
AGRIMONIA	10 %
ASPARAGO	10 %
<u>Ipercolesterolemia - Ipertrigliceridemia</u>	
OLIVO	20 %
CARCIOFO	20 %
GARCINIA	20 %
RAVANELLO	20 %
AGLIO	10 %
TARASSACO	10 %
<u>Iperglicemia</u>	
MIRTILLO	20 %
BARDANA	20 %
GYMNEMA	20 %
ORTICA	10 %
CRESCIONE	10 %
FIENO GRECO	20 %
<u>Ipersodiemia - Ritenzione Idrica - Oliguria</u>	
BETULLA	20 %
CILIEGIO	20 %
GRAMIGNA	20 %
ASPARAGO	10 %
ORTOSIPHON	10 %
VERGA D'ORO	10 %
REGINA PRATI	10 %
<u>Adinamia Endocrina</u>	
AVENA	20 %
FIENO GRECO	20 %
ELEUTEROCOCCO	20 %
LUPPOLO	10 %
RIBES NIGRUM	20 %
FUCUS	10 %
<u>Andropausa</u>	
ROSMARINO	20 %
RIBES NIGRUM	20 %

ELEUTEROCOCCO	10 %
DAMIANA	20 %
EPILOBIO	20 %
ZENZERO	10 %
<u>Menopausa</u>	
ACHILLEA	20 %
SALVIA	20 %
LUPPOLO	20 %
AVENA	10 %
CIPRESSO	10 %
IPERICO	10 %
PASSIFLORA	10 %
<u>Geriatrics</u>	
RIBES NIGRUM	20 %
ROSMARINO	30 %
IPERICO	20 %
GIMKGO	20 %
GENZIANA	10 %
<u>Ipoestrogenia</u>	
LUPPOLO	30 %
SALVIA	30 %
VERBENA	20 %
CIPRESSO	20 %
<u>Ipotiroidismo</u>	
FUCUS	30 %
AVENA	30 %
AGLIO	30 %
RIBES NIGRUM	10 %
<u>Mastodinia</u>	
AGNOCASTO	40 %
MARRUBIO D'ACQUA	40 %
MELISSA	20 %
<u>Sindrome PM</u>	
AGNOCASTO	30 %
LUPPOLO	30 %
VERBENA	20 %
CENTRATUS	20 %
<u>Discinesie biliari - Stasi biliare - Insufficienza pancreatica</u>	
CARDO MARIANO	30 %

ROSMARINO	30 %
TARASSACO	10 %
CARCIOFO	10 %
ELICRISO	10 %
ORTICA	10 %

Colon irritabile – Meteorismo - Gastralgia

CALAMO AROMATICO	30 %
AGRIMONIA	10 %
GENTIANA	20 %
FINOCCHIO	10 %
ANICE	10 %
MELISSA	10 %
ANGELICA	10 %

Discinesie epatiche – Epatopatie - Insufficienza epatica

CARDO MARIANO	30 %
CARCIOFO	20 %
ROSMARINO	20 %
FUMARIA	10 %
ORTICA	10 %
BOLDO	10 %

Stipsi

SENA	30 %
FRANGULA	30 %
MALVA	20 %
LIQUIRIZIA	10 %
FINOCCHIO	10 %

Artrosi

ARTIGLIO DIAVOLO	30 %
REGINA PRATI	20 %
UNCARIA	20 %
ERIGERIO	10 %
RIBES NIGRUM	10 %
SALICE	10 %

Cistiti

UVA URSINA	30 %
GRAMIGNA	30 %
VERGA D'ORO	30 %
EQUISETO	10 %

OMOTOSSICOLOGIA

L'evoluzione delle varie specie viventi prevede un continuo assestamento tra l'ambiente e l'espressività genetica. Questo viene definito con il termine di *selezione ambientale delle specie*.

Il materiale nucleico cellulare è soggetto a continue variazioni che portano ad un'espressività diversa dei caratteri genetici (*fenotipo*). Quando la mutazione determina la comparsa di un carattere che si adatta meglio all'ambiente rispetto al precedente si ottiene una selezione positiva di quel carattere. Cioè l'individuo portatore della mutazione genetica vive meglio rispetto al non portatore nell'ambiente circostante, questo porta ad un aumento della percentuale di sopravvivenza del mutante rispetto al normale. Da ciò deriva la maggior possibilità del mutante a procreare dei nuovi individui portatori di mutazione e quindi a selezionare nel tempo una nuova specie.

Tutto questo ci spiega il principio della evoluzione delle specie. Le mutazioni succedutesi nel tempo hanno permesso, attraverso milioni di anni, di selezionare la specie umana.

Possiamo, da ciò, definire l'uomo come il frutto di una serie di mutazioni genetiche che, in rapporto alle condizioni ambientali, hanno permesso l'evoluzione di una singola cellula in una struttura altamente complessa quale l'organismo umano.

Se accettiamo queste considerazioni scientifiche, non possiamo non pensare che millenni di selezione naturale non abbiano strutturato l'organismo umano con dei sistemi atti a difenderne la propria integrità biologica. Quindi un organismo superiore, frutto di una selezione naturale che ha permesso di formare nel tempo una elevata complessità biologica, deve essere dotato di un elaborato e raffinato sistema di difesa contro le alterazioni della propria omeostasi.

Il modo più semplice di considerare la risposta di un organismo verso sostanze o microrganismi che alterano la sua integrità è quello di seguire la fisiopatologia generale della cellula.

E' un normale evento biologico quello dell'espulsione da parte della cellula dei prodotti di rifiuto del proprio metabolismo. Tra questi vanno compresi sia i cataboliti che le sostanze occasionalmente formati per intossicazione od introduzione accidentale di materiale biologico estraneo. Tutti questi prodotti possono essere eliminati attraverso dei normali processi di *escrezione* sia cellulare che sistemica.

Altro meccanismo fisiologico è quello che prevede una risposta reattiva (*reazione*) dell'organismo nei confronti di macromolecole biologiche eterologhe. Alla base di questa reazione sta il principio dell'immunità e cioè di quella serie di reazioni che si innescano al momento dell'ingresso di strutture *nonself* all'interno del nostro organismo. Il materiale estraneo viene processato a livello macrofagico. Successivamente i singoli antigeni vengono espressi sulla superficie del macrofago, insieme agli antigeni di istocompatibilità, riconosciuti dai linfociti T helper con successiva emissione di linfocine che attivano la formazione di anticorpi.

Gli anticorpi, prodotti con struttura complementare alle macromolecole antigeniche, si legano agli antigeni inattivandoli e determinando la formazione di immunocomplessi che vengono successivamente eliminati.

Le sostanze che non vengono escrete per incapacità metabolica della cellula o che non vengono inattivate per insufficiente risposta immune tendono a depositarsi (*deposito*) all'interno della cellula determinando un accumulo che nel tempo può portare a riduzione delle attività metaboliche cellulari sino a determinare delle vere e proprie alterazioni.

Il deposito cellulare può allargarsi a più cellule sino ad interessare tessuti ed organi; si passa così ad una serie di alterazioni che più difficilmente possono essere risolte. La prima di queste situazioni può essere definita con il termine di *impregnazione* ed è caratterizzata dalla perdita delle normali funzioni metaboliche per abnorme accumulo della sostanza estranea. L'alterazione metabolica determina una serie di alterazioni biologiche che sono alla base della patologia sia cellulare che d'organo (*degenerazione*).

Quando queste alterazioni degenerative vengono ad interessare anche il materiale nucleico abbiamo la possibilità di una trasformazione della cellula in senso neoplastico (*neoplasma*).

Abbiamo visto come biologicamente il nostro organismo risponde alle noxe esterne, prima eliminando le sostanze aggressive, poi sopportando in gradi sempre inferiori la superiorità di queste sino ad esserne danneggiato definitivamente.

All'inizio del novecento Hans Heinrich Reckeweg fece queste considerazioni e formulò i principi teorici della Omotossicologia dove inserì delle tavole di *vicariazione progressiva e regressiva* caratterizzate da tre fasi umorali (*escrezione, reazione e deposito*) e tre fasi cellulari (*impregnazione, degenerazione e neoplasma*) che comprendevano le varie malattie acute e croniche di interesse umano.

Sulla base di questi principi e sulla base della sua cultura omeopatica pensò di proporre dei trattamenti terapeutici basati sul supporto di questi meccanismi biologici al fine di aiutare la reazione dell'organismo e riportare le fasi cellulari alle fasi umorali ed attivare, ulteriormente, queste al fine di ottenere la guarigione del paziente.

Quindi, rifuggendo dalla terapia allopatica, che prevede l'utilizzazione di farmaci atti a ridurre la sintomatologia caratteristica delle reazioni dell'organismo, utilizzò sostanze omeopatiche per riprodurre nel corpo lo stesso tipo di stimolo dell'agente patogeno e stimolare una maggior risposta difensiva contro lo stesso.

L'omeopatia, infatti, cerca di introdurre nell'organismo delle sostanze che riproducano sintomi simili a quelli indotti dalla malattia. Le sostanze, di derivazione vegetale, minerale o animale, dannose dal punto di vista biologico, vengono diluite al fine di ridurre la capacità aggressiva mantenendo quella di stimolo alla difesa.

La diluizione raggiunge valori anche molto alti (*centesimale*) che portano alla scomparsa molecolare del principio attivo ma, secondo le più recenti teorie biofisiche, mantengono una variazione dei campi elettromagnetici del diluente atti a

determinare variazioni della biofisica cellulare con conseguente variazione biologica.

L'omotossicologia ha il pregio rispetto alla semplice omeopatia di aver stimolato degli studi sperimentali a dimostrazione dei suoi effetti.

Effetto inverso- principio del simile

Attraverso una maggior diluizione di galattosil-glicerina viene indotto l'enzima beta-galattosidasi che scinde il lattosio. (Molekularbiologie. Umschau-Verlag, 1967, S.70)

Effetto inverso

Hauss e coll. hanno dimostrato l'effetto inverso caratteristico del cortisone D7-D8. Una dose di 5 mg. in 5 cc. di soluzione (D3), mostra la già conosciuta inibizione della funzionalità connettiva, lo stesso con 0,5 mg. (D4), ugualmente con 0,0005 mg. (D7), ma in maniera meno evidente. Poi, secondo la LEGGE DI ARNDT-SCHLZ segue da D8 (0,00005 mg.) in poi un evidente capovolgimento di azione. (Junge-Husling, Gerlach: Le reazioni mesenchimali non specifiche, Thieme Ed., 1968, pag. 30)

Reilly verifica ancora l'effetto inverso con endotossine tifiche.

Ancora effetto inverso e principio del simile

Conney e Burns, mediante un'iniezione intraperitoneale di metilcolantrene (sostanza cancerogena) ha stimolato la sintesi nel fegato del topo di una N-demetilasi, capace di demolire anche altre tossine cancerogene. L'effetto cancerogeno presente in dosi alte veniva perso nelle diluizioni pur mantenendo lo stimolo alla produzione dell'enzima. (A.H. Enzyme Regul., Vol. I, Oxford: Pergamon Press, 1963)

Biofisica dell'effetto farmacologico

Dyson (W.C. Holland, R.L. Klein, A.H. Briggs: Molekulare Farmakologie, 1967) afferma che la stimolazione dei recettori dell'olfatto non è data da unità molecolari quali entità chimiche, bensì dalle loro vibrazioni a bassa frequenza. I singoli odori corrisponderebbero a lunghezze d'onda comprese tra 1500 e 3000 cm alla -1.

Importanti sono, inoltre, i rapporti di simmetria e cioè la risonanza tra le vibrazioni della molecola aromatica e della

molecola del recettore.

Alte diluizioni

La preparazione delle diluizioni decimali prevede di versare per ogni diluizione nel flacone successivo, contenente un appropriato solvente, per lo più alcool diluito, 1/10 della soluzione precedente. Questa nuova soluzione viene poi sottoposta a succussione, un processo di scuotimento che dovrebbe fornire energia cinetica alla dispersione colloidale. Ne risulta, probabilmente un aumento del moto molecolare (browniano).

Dalla concentrazione di partenza possiamo considerare presente l'ultima molecola della sostanza base nella diluizione D23. Cioè gli effetti farmacologici di diluizioni superiori non possono essere attribuiti a molecole di farmaco.

Krakow e Kolisko (Zeitschrift f. d. ges. Exp. Med. 34, 1923) sperimentarono sostanze ad azione vasodilatatrice o vasostrigente constatando che l'effetto era presente anche a diluizioni di 1:10 alla 32.

In considerazione del possibile effetto biofisico delle diluizioni omeopatiche Cohis mescola varie diluizioni fra loro paragonando tale miscuglio ad un accordo musicale.

La vasta gamma di prodotti omotossicologici in commercio rende inutile l'inserimento di solo alcuni di questi nel nostro protocollo terapeutico.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

I farmaci utili nella prevenzione dell'invecchiamento generale dovranno, sulla base di quanto sinora esposto, agire a livello cerebrale, immunitario e metabolico. Il miglioramento delle performance cerebrali si cercherà con sostanze si inseriscono nel metabolismo energetico e strutturale del neurone; il sistema immune verrà stimolato con integratori, immunostimolatori e/o immunomodulatori; il metabolismo generale si supporterà con metabolotropici e detossicanti.

Ma prima di inserirsi farmacologicamente va ancora ricordato che il primo intervento terapeutico è il corretto igiene di vita. Ricordando Eschilo (ogni eccesso genera una malattia) si raccomanderà una corretta alimentazione, una regolare attività fisica, la non assunzione di droghe e di fumo, la regolarità nei ricambi fisiologici, la riduzione degli stress e la ricerca di un'habitat di vita e di lavoro idoneo. Solo dopo queste raccomandazioni si passerà al trattamento medico.

FARMACI E CERVELLO

Abbiamo visto che con la vecchiaia diminuiscono tutte le attività metaboliche del cervello con diminuzione del numero dei neuroni, della sinaptogenesi e caduta delle concentrazioni dei mediatori chimici. Utile sarà, perciò, la somministrazione di:

* Gangliosidi

Glicolipidi contenenti sfingosina, galattosamina, acido neuraminico, sostanze che partecipano alla dinamica funzionale del sistema recettoriale delle cellule nervose. Somministrazione per via intramuscolare.

* Fosfatidil serina

Migliora la funzionalità e la fluidità della membrana neuronale, interviene nei meccanismi di trasduzione dei messaggi biologici, incrementa la concentrazione di acetilcolina e dopamina. Somministrazione orale, intramuscolare e endovenosa.

* Fosfatidil colina

Come la precedente è un fosfolipide di membrana capace di migliorare le funzioni cognitive e mnesiche riequilibrando la composizione fosfolipidica delle membrane neuronali, il tono colinergico, il turnover della dopamina e l'attività della tirosina idrossilasi. Somministrazione per via orale, intramuscolare e endovenosa.

* Citicolina

Migliora le attività ATP-asiche delle membrane neuronali, stimola la biosintesi dei fosfolipidi, agisce sulla neurotrasmissione riducendo i valori della soglia della reazione di allerta. Somministrazione per via intramuscolare ed endovenosa.

* Acetil-carnitina

Strutturalmente simile all'acetilcolina svolge un ruolo indispensabile per il corretto metabolismo energetico cellulare e trasmettoriale a livello del SNC. Risulta, inoltre, coinvolto nei processi di memorizzazione ed attenzione. Somministrazione per via orale.

* Solfo-Adenosil-Metionina

Molecola fisiologiche a distribuzione pressoché ubiquitaria nell'organismo, dove interviene in importanti processi metabolici come donatore di metili in numerose reazioni di transmetilazione e di transulfurazione. I processi di transmetilazione assumono particolare importanza a livello cerebrale in

quanto intervengono nel metabolismo dei neurotrasmettitori catecolaminici (dopamina, noradrenalina, adrenalina), indolaminici (serotonina e melatonina). Inoltre previene la riduzione della metilazione dei fosfolipidi che si verifica durante la senescenza; mantenendo la fluidità delle membrane sinaptosomiali e l'efficienza dei recettori beta-adrenergici. Somministrazione orale, intramuscolare ed endovenosa.

* Glutamina

Entra nel ciclo di Krebs, previa trasformazione in glutammato e alfa-chetoglutarato, oppure partecipa a reazioni di trasferimento di gruppi aminici come precursore del Gaba.

* Ematoporfirina

Agisce a livello del SNC con un'azione di tipo serotoninomimetico interferendo sulla capacità di apprendimento, sul controllo neuromotorio e sulla resistenza alla fatica.

* Magnesio

In tutte le sinapsi chimiche il magnesio è importante nel regolare la liberazione del neurotrasmettitore e, in alcuni casi, l'insorgenza del potenziale postsinaptico eccitatorio. Competendo con gli ioni calcio regola l'attivazione dei recettori Nmda (N-metil-D-aspartato) da parte del glutammato ed i danni mitocondriali da attivazione calcica intracellulare di proteasi e lipasi.

* Fattori di crescita

Estese ricerche condotte negli ultimi decenni hanno portato all'isolamento, a partire da svariati organi (placenta) e liquidi biologici, di numerose molecole di natura polipeptidica, capaci di influenzare diversi aspetti della proliferazione e della differenziazione cellulare. Queste molecole denominate "fattori di crescita" sono note soprattutto per i loro effetti stimolatori, ma appare chiaro che alcuni di essi esercitano azioni inibitorie che potrebbero essere fondamentali per la prevenzione e il controllo delle proliferazioni aberranti. Inoltre gli effetti di alcuni fattori sono di natura stimolatoria od inibitoria a seconda della cellula bersaglio. Essi interagiscono con i medesimi recettori di membrana esercitando un'azione mitogena su cellule di origine mesodermica e neuroectodermica. Gli eventi intracellulari che fanno seguito all'interazione con il recettore sono essenzialmente dati dalla attivazione della protein-chinasi e la sintesi di proteine specifiche, tra queste in particolare la proliferina. Le cellule vengono stimulate da molecole attive che interagiscono con recettori di membrana, promuovendo la formazione di mediatori chimici intracellulari o l'apertura di canali di membrana permeabili a ioni mono- o bivalenti. Attraverso questi meccanismi si realizza la trasduzione del segnale extracellulare in una catena di reazioni intracellulari che modificano il metabolismo, l'eccitabilità

di membrana e l'espressione del codice genetico. In base ai meccanismi di trasduzione del segnale, i recettori di membrana possono essere classificati come metabolotropici e ionotropici. I recettori metabolotropici sono accoppiati ad enzimi di membrana che modulano la concentrazione di metaboliti intracellulari; i recettori ionotropici sono invece associati a canali ionici, di cui modulano la frequenza e il tempo di apertura. I principali recettori metabolotropici utilizzano l'attivazione o l'inibizione dell'adenilato ciclasi o l'idrolisi dei fosfoinositidi come meccanismo di trasduzione del segnale. L'adenilato ciclasi catalizza la trasformazione dell'ATP in AMP ciclico (AMP-c). L'AMP-c svolge un ruolo di primaria importanza nel metabolismo intracellulare promuovendo l'attivazione di una protein-chinasi specifica, la protein-chinasi A. Tale enzima è costituito da due subunità, una regolatrice ed una catalitica. L'AMP-c, inoltre, agisce anche sui meccanismi cellulari di esocitosi e sull'espressione di geni specifici attraverso un'azione sui promoters. L'idrolisi dei fosfoinositidi (fosfolipidi presenti nello strato interno della membrana cellulare) determina liberazione dell'inositol-trifosfato il quale reagisce con specifici siti di riconoscimento localizzati sulle membrane del reticolo endoplasmatico promuovendo il rilascio di ioni calcio nel citoplasma solubile con successiva attivazione della protein-chinasi (vedi sopra).

Somministrazione intramuscolare.

Nootropi

La classe dei farmaci nootropi è stata proposta per indicare un gruppo di agenti psicoterapeutici capaci di aumentare l'efficienza dei meccanismi integrativi cerebrali in quanto dotati delle seguenti proprietà:

- a) facilitazione dell'apprendimento ed aumento della resistenza alle compromissioni del medesimo indotte da insulti cerebrali fisici o chimici;
- b) facilitazione del trasferimento interemisferico dell'informazione;
- c) assenza di apprezzabili modificazioni comportamentali (eccitazione o sedazione) anche in seguito a

somministrazione di dosi elevate, come assenza di tossicità nel trattamento a lungo termine.

I farmaci nootropi debbono svolgere un'azione positiva sui processi di associazione, di apprendimento, di discriminazione, di fissazione e di rievocazione mnemonica.

***Aniracetam**

Stimola il recettore AMPA. Favorisce il processo di apprendimento e potenziamento mnesico. Migliora la memoria a lungo e a breve termine. Si inserisce nei processi di apprendimento, vigilanza, concentrazione, ragionamento ed astrazione.

Somministrazione per via orale.

***Idebenone**

Inibisce la perossidazione lipidica delle membrane. Attiva la sintesi ed il turnover della serotonina e dell'acetilcolina.

Somministrazione per via orale.

FARMACI E SISTEMA IMMUNE

Quando i reperti ematochimici ci indicano un'alterazione delle popolazioni linfocitarie e gli stimoli metabolici dati con sostanze di integrazione (aminoacidi) non determinano uno stato di riequilibrio e' necessaria una stimolazione inizialmente aspecifica (immunostimolanti) e successivamente specifica (immunomodulatori). Gli immunostimolanti sono costituiti da sostanze a capacità antigenica costituite da frammenti cellulari di batteri capaci di attivare le tre linee di difesa del nostro corpo: la fagocitosi, mediante attivazione macrofagica; l'immunità umorale favorendo la maturazione dei linfociti B e la produzione di IgM ed IgG; l'immunità cellulomediata, con attivazione dei linfociti citotossici e dei NK.

Somministrazione per via orale.

Con il termine di immunomodulazione si indica una modificazione artificiale della risposta immunitaria in senso positivo o negativo, anche se nell'accezione comune si indica soprattutto la prima meglio definita come biological response modifier.

A seconda della loro origine gli immunomodulatori si dividono in:

- a) Immunomodulatori di origine batterica. Questi sono tra i primi ad essere stati utilizzati in terapia come immunopotezianti aspecifici del sistema reticoloendoteliale (il BCG, *Mycobacterium corynebacterium parvum*), ma poi abbandonati per gli effetti collaterali.
- b) Immunomodulatori di origine sintetica. Il metisoprinolo (Virac 2-4 cpr) è un composto sintetico che possiede proprietà immunomodulanti ed antivirali. Stimola la proliferazione linfocitaria in risposta a stimoli mitogeni ed antigenici, la citotossicità mediata dalle cellule NK e ripristina la produzione di interferone, IL1 e IL2.
- c) Immunomodulatori di origine immunitaria. Gli ormoni timici costituiscono una classe di sostanze ormonali prodotte dall'epitelio timico e per natura dotate di proprietà immunomodulanti (timopentina, timostimulina, timosina). In generale tali ormoni agiscono inducendo la maturazione di precursori linfocitari a livello midollare e la loro immissione nei dipartimenti periferici. Nei soggetti con deficit T-linfocitari, provocano aumento della citotossicità linfocitaria, differenziazione precoce dei T-linfociti ed incremento nel rilascio di IFN ed IL2 con conseguente miglioramento anche dell'attività NK.

Recentemente sono state proposte numerose molecole ad attività immunoregolatoria indicate come interleuchine, monochine, linfocine e citochine. Tra queste ricordiamo il Transforming Growth Factor, l'IFN, le otto IL ed il TNF.

***Timopentina**

Pentapeptide sintetico che rappresenta il sito attivo della timopietina ormone capace di indurre la trasformazione del protimocita in timocita. La timopentina induce differenziazioni fenotipiche e maturazione funzionale dei precursori dei linfociti T tramite un segnale mediato dall'AMP ciclico.

Somministrazione intramuscolare o sottocutanea per stimolazione dei linfociti T-helper (CD4) ed endovenosa lenta per stimolare i linfociti T-suppressor (CD8).

FARMACI E METABOLISMO

Come già detto alla corretta alimentazione ed all'eventuale integrazione può essere utile aggiungere la somministrazione di farmaci che attivino il metabolismo dei vari cloni cellulari e di farmaci che aiutino i processi di detossificazione dell'organismo.

*** Zuccheri fosforilati**

Queste sostanze somministrate per via e.v. interagiscono con la membrana cellulare modificandone la permeabilità ionica favorendo la fuoriuscita di ioni H⁺ e l'ingresso di ioni K⁺ e migliorandone, quindi, la polarizzazione. Inoltre si ha accelerazione delle reazioni glicolitiche, stimolo alla cessione di ossigeno ai tessuti miglioramento del potenziale energetico con aumento delle concentrazioni di ATP.

*** Glutadione ridotto**

Tripeptide largamente distribuito in natura e collegato ad una estesa varietà di attività biologiche. Il suo gruppo sulfidrilico della parte cisteinica e' capace di reagire con numerosi metaboliti organici ossidati dando origine a composti coniugati meno tossici che possono essere più facilmente escreti come acidi mercapturici. Svolge, inoltre, azione antiossidante catalizzando la riduzione del perossido di idrogeno. Somministrazione intramuscolare o endovenosa.

*** Ornitina chetoglutarato**

L'ornitina e' un importante elemento del ciclo di Krebs-Henseleit o ciclo dell'ureogenesi e facilita la trasformazione dell'ammoniaca, tossica, in urea, facilmente eliminabile per via renale; l'acido alfa-chetoglutarico oltre a partecipare al ciclo della disintossicazione ammoniacale, e' indispensabile anche al metabolismo del glucosio e fornisce, quindi, energia alla cellula.

*** Fattori di crescita**

Già analizzati in farmaci e cervello.

FARMACI E SESSUALITA' MASCHILE

Il nostro interesse si dovrà limitare alle forme di impotenza psicogena ed il nostro intervento farmacologico dovrà seguire

quello informativo sulle variazioni fisiologiche dell'attività sessuale in rapporto all'età. I farmaci che più recentemente vengono proposti come eretogeni sono:

***il Naltrexone**

Questo è un antagonista degli oppiacei che compete con questi a livello recettoriale. Quando i valori ematochimici delle endorfine si riscontrano elevati può essere utile la somministrazione di questa sostanza ricordando, però, l'elevata epatotossicità del farmaco e la possibilità di determinare, ad alti dosaggi, una crisi d'astinenza.

***il GnRH**

Il Gonadotropin releasing hormon è un decapeptide lineare con effetto stimolante la liberazione dell'LH e dell'FSH. Viene secreto in modo pulsatile con picchi secretori che si verificano circa ogni ora. Anche nella somministrazione iatrogena si cerca di rispettare i ritmi circadiani effettuando 3-4 spruzzate al giorno.

***la Yoembina**

Questo farmaco è disponibile in Italia solo in preparazioni galeniche. L'FDA americana lo riconosce come il miglior farmaco eretogeno oggi disponibile. La somministrazione è per via sublinguale.

***la PG2**

L'Alprostadil come tutte le prostaglandine determina rilascio della muscolatura liscia e vasodilatazione. Dopo iniezione intracavernosa il farmaco determina aumento dell'afflusso arterioso e diminuzione del deflusso venoso. Una circolazione crociata assicura l'afflusso arterioso in ambedue i corpi cavernosi anche con iniezione monolaterale. Gli uomini con disfunzione erettile neurogena o psicogena rispondono bene all'iniezione di alprostadil e a bassi dosaggi.

Tecnicamente bisogna dosare il valore di concentrazione più basso che assicura però l'erezione. Su questa base vengono fornite al paziente delle siringhe pronte per l'uso da conservare in frigo per un tempo limitato (la prostaglandina ricostituita è termolabile e cronolabile). La preparazione liofilizzata viene ricostituita con soluzione fisiologica e bicarbonato di sodio al fine di eliminare il dolore. La dose di partenza è di 5 microgrammi.

Negli Stati Uniti è in commercio una prostaglandina in microsopposte da inserire per via endouretrale. Questo elimina il fastidio della micropuntura e la possibile comparsa di ematomi.

LA TERAPIA SOSTITUTIVA *GLI ORMONI DELLA GIOVINEZZA*

Da alcuni anni vengono proposte delle sostanze ad azione ormonale o neurotrasmettitoriale che dovrebbero avere una grande influenza di prevenzione nel processo di invecchiamento. E' indubbio che queste sostanze vengono prodotte in concentrazione elevata nel periodo giovanile e tendono a diminuire notevolmente nella vecchiaia, ma questo non ci conferma un loro rapporto con l'invecchiamento biologico.

Va ancora ricordato che queste sostanze hanno una funzione metabolica e il loro incremento produce effetti positivi sul metabolismo. Bisogna, perciò, concordare questa doppia esigenza e cioè l'utilità di una somministrazione esogena di queste con i pericoli di feed-back negativo e/o con gli eventuali effetti collaterali.

In nostro aiuto sono venuti dei lavori scientifici che, parlando di *disponibilità biologica* di un farmaco, ci consentono oggi di calcolare l'eventuale fabbisogno soggettivo di dette sostanze e, eventualmente, supplementarle in concentrazioni biologiche ottimali.

E' possibile oggi far preparare galenicamente queste sostanze ed effettuare delle somministrazioni sublinguali (melatonina, DHEA) o percutanee (estrogeni, progesterone).

Il concetto di disponibilità biologica

Alcuni studi tedeschi hanno dimostrato che spesso l'uso di farmaci allopatici porta ad un eccesso di molecole di principio attivo che colpiscono la singola cellula.

Le cellule a maggior numero di recettori arrivano al massimo al numero di 500. Inoltre la tipologia di questi è diversa, circa 8-10 tipi. Potremmo quindi affermare che, al massimo, possono essere necessarie 50 molecole di principio attivo per cellula, spesso meno.

Somministrarne un numero maggiore può indurre ad un cambiamento metabolico della cellula stessa o per fenomeni di down regulation o per reclutamento di altri recettori interni.

E' utili da ciò calcolare il numero delle cellule e di recettori che vogliamo stimolare in un organismo e supplementare la quantità di molecole necessaria.

Calcolo del numero di molecole

Un millimetro cubo di tessuto peso 1 mg e contiene 5 milioni di cellule ($5 \cdot 10^6$ alla 6).

Da ciò 1 gr di tessuto contiene $5 \cdot 10^9$ cellule. 1 Kg di tessuto contiene $5 \cdot 10^{12}$ cellule. 10 Kg di tessuto contengono $5 \cdot 10^{13}$ cellule.

Se vogliamo stimolare un numero medio di 50 recettori per cellula dobbiamo moltiplicare 50 per il numero di cellule su detto.

10 Kg di tessuto contengono $25 \cdot 10^{14}$ recettori e abbisognano dello stesso numero di molecole di principio attivo per essere stimolati.

Il numero di Avogadro

Avogadro, molti anni fa, calcolò il numero di molecole di principio attivo presenti in una mole dello stesso : $6 \cdot 10^{23}$.

Una mole viene definita come il Peso Molecolare di una sostanza espresso in grammi. Cioè se il PM di una sostanza è 100, una mole è data da 100 gr di questa sostanza. Da ciò conoscendo i pesi molecolari di varie sostanze è possibile calcolare il numero di molecole presenti in una determinata quantità delle stesse.

L'ormone somatotropo

Alcuni anni fa comparvero su riviste specializzate e meno i risultati ottenuti con la supplementazione di Gh in soggetti anziani. Questi pazienti riferivano miglioramento delle loro performance psicofisiche dopo assunzione dell'ormone somatotropo.

Il Gh presenta biologicamente una serie di effetti :

* mediante l'induzione della somatomedine determina crescita e differenziazione cellulare e attivazione del metabolismo cellulare: questo porta a miglioramento della

massa magra, del tessuto osseo e del connettivo; * direttamente determina liberazione di acidi grassi dal tessuto adiposo, diminuzione dell'utilizzazione di glucosio ed azione insulinotropica: azione diabetogena ;

* induce la produzione di timopentina attivando le difese immunitarie.

Da ciò risulta che detto ormone migliora l'anabolismo corporeo ma induce al diabete.

Vengono prodotti 0,5 mg al giorno di GH. Il suo PM è 22.000. L'emivita del GH è di trenta minuti.

Sulla base di quanto esposto precedentemente possiamo effettuare il seguente calcolo:

0,500 mg nelle 24 ore con un'emivita di 30 minuti corrispondono a $50 \cdot 10^{-5} / 48$ cioè 10^{-5} gr.

Una mole di GH pesa 22.000 gr e contiene $6 \cdot 10^{23}$ molecole.

Applichiamo:

$$22.000 : 6 \cdot 10^{23} = 10^{-5} : x \quad x = 3 \cdot 10^{14}$$

Calcolo molecole GH da supplementare

Una mole di GH pesa 22.000 gr e contiene $6 \cdot 10^{23}$ molecole. 10 kg di tessuto contengono $25 \cdot 10^{14}$ recettori.

Di quanti grammi abbiamo bisogno per stimolare i recettori contenuti in 10 kg di tessuto ?

Applichiamo la proporzione : $22.000 : 6 \cdot 10^{23} = x : 25 \cdot 10^{14}$

$$x = 91 \cdot 10^{-6} \text{ gr} \quad \text{cioè } 0,091 \text{ mg.}$$

Abbiamo bisogno di 0,091 mg di GH per stimolare 10 kg di tessuto.

Operativamente l'intervento si esegue in varie fasi :

* dosaggio ematico;

* calcolo del rapporto (R) tra valore repertato e valore massimale ;

* misura del peso del paziente ;

* applicazione della seguente formula :

$$D (\text{mg calcolati per } 10\text{Kg}) * R * P/10$$

Esempio :

Un paziente di 80 Kg presenta un valore ematico di GH di 3 ng/ml contro un valore massimale di 10 ng/ml.

La dose da somministrare sarà

$$0,091(D) * 3/10 (R) * 80/10 = 0,091 * 0,3 * 8 = 0,2184 \text{ mg}$$

C'è da ricordare che il GH è un ormone proteico ad alto peso molecolare quindi la somministrazione sublinguale difficilmente porterebbe all'assorbimento di questa molecola, mentre quella enterale porterebbe a digestione dell'ormone. Ne consegue la necessità di somministrarlo per via intradermica.

La melatonina

Nel 1996 scoppia negli Stati Uniti e successivamente in Italia il boom della melatonina. Il dott. Pierpaoli in un suo libro ci parla di questa sostanza con termini miracolosi : dall'azione antiossidante, alla prevenzione dei tumori maligni.

La melatonina è un neurotrasmettitore che si forma dalla serotonina in presenza del buio. I suoi effetti sia metabolici che immunitari sembrano essere riportabili alla sua attività di indurre il sonno e alle azioni metaboliche di questo. La supplementazione in eccesso può determinare inibizione della via dopaminergica e riduzione del sonno REM. La notte si raggiungono dei picchi di 800 pmol/l.

Il suo PM è 184.

Il calcolo da proporre è il seguente:

si produce un picco di 800 pmol/l di MELATONINA nel sonno.

Queste corrispondono a $800 \cdot 10^{-9}$ moli/l. Cioè $4 \cdot 10^{-6}$ moli in totale. Applichiamo:

$$\text{mg} = \text{mole} * \text{PM} / 10^{-3} \quad 4 \cdot 10^{-6} * 184 / 10^{-3} = 736 \cdot 10^{-3} \text{ mg picco notturno}$$

Sappiamo che:

$$\text{mole} : n^\circ \text{ Avogadro} = \text{peso} : x \quad 184 : 6 \cdot 10^{23} = 7,36 \cdot 10^{-2} : x$$

$$x = 2,4 \cdot 10^{18} \text{ numero di molecole liberate nel picco.}$$

Dieci chili di tessuto contengono $5 \cdot 10^{13}$ cellule. Un soggetto di 80 Kg contiene $40 \cdot 10^{13}$ cellule.

Dividendo il numero di molecole prodotte per il numero di cellule otteniamo 6000 molecole di MELATONINA per cellula al picco notturno.

Per calcolare il fabbisogno del singolo soggetto effettuiamo i seguenti calcoli:

Moltiplichiamo il numero di molecole per cellula per il numero di cellule contenute nel soggetto in base al peso. Effettuiamo poi il rapporto tra il valore ematico e il valore normale per calcolare il fabbisogno da integrare. Calcoliamo sulla base del PM e del n° di Avogadro la quantità da somministrare.

$$\text{dosaggio} = \frac{6000 \cdot 5 \cdot 10^{13} \cdot 184 \cdot 10^3 \cdot \text{peso} / 10 \cdot V. \text{Melatonina} / \text{VN}}{6 \cdot 10^{23}} \quad ($$

$$\text{Dosaggio in mg.} = 0,08 \cdot \text{peso} / 10 \cdot V. \text{Melatonina} / \text{VN}$$

II DHEA

Ultimo arrivato come antiaging. Viene riferita una sua azione metabolica (preserva muscoli ed ossa), un'azione immunologica (attiva il S.I.), un'azione psichica (riduce lo stress) e un'azione endocrina (aumenta la libido).

In realtà quest'ormone, che viene prodotto normalmente dalla steroidogenesi delle ghiandole surrenali e diminuisce nella sua concentrazione in vecchiaia, se supplementato può determinare virilizzazione nella donna e aumento dell'incidenza di tumore prostatico nell'uomo. Il suo PM è 288.

La produzione di DHEA è di 3 mg/24 ore per l'uomo e 2 mg/24 ore per la donna. L'emivita è di 8 ore.

Il calcolo proposto è il seguente:

si produce circa 1 mg di DHEA ogni 8 ore. 1 mg è uguale a 10-3 gr.

Applichiamo:

$$\text{mole} : n^\circ \text{ Avogadro} = \text{gr.} : x \quad 288 : 6 \cdot 10^{23} = 10^{-3} : x$$

$$x = 2 \cdot 10^{18} \text{ molecole di DHEA ogni 8 ore}$$

Dieci chili di tessuto contengono $5 \cdot 10^{13}$ cellule.

Un soggetto di 80 Kg contiene $40 \cdot 10^{13}$ cellule.

Dividendo il numero di molecole prodotte per il numero di cellule otteniamo 5000 molecole di DHEA per cellula ogni 8 ore.

Per calcolare il fabbisogno del singolo soggetto effettuiamo i seguenti calcoli:

Moltiplichiamo il numero di molecole per cellula per il numero di cellule contenute nel soggetto in base al peso. Effettuiamo poi il rapporto tra il valore ematico e il valore normale per

calcolare il fabbisogno da integrare. Calcoliamo sulla base del PM e del n° di Avogadro la quantità da somministrare.

$$5000 \cdot 5 \cdot 10^{13} \cdot \text{peso} / 10 = n^\circ \text{ molecole paziente ogni 8 ore}$$

$$n^\circ \text{ molecole} \cdot V. \text{DHEA} / V. \text{N.} = \text{fabbisogno molecolare}$$

$$6 \cdot 10^{23} : 288 = n^\circ \text{ mol.} : \text{dosaggio}$$

$$\text{dosaggio} = \frac{5000 \cdot 5 \cdot 10^{13} \cdot 288 \cdot 10^3 \cdot \text{peso} / 10 \cdot V. \text{DHEA} / \text{VN}}{6 \cdot 10^{23}}$$

$$\text{Dosaggio in mg.} = 0,12 \cdot \text{peso} / 10 \cdot V. \text{DHEA} / \text{VN}$$

ESTROGENOTERAPIA

Rappresenta la somministrazione, alla donna in postmenopausa, della minima quantità di estrogeni in grado di evitare la comparsa dei disturbi dovuti alla loro carenza o di eliminare gran parte di quelli presenti senza dar luogo a effetti collaterali dannosi. Dal punto di vista farmacologico le sostanze estrogeniche vengono distinte in naturali, semisintetiche e vegetali. Gli estrogeni naturali possono essere liberi o coniugati. La potenza biologica di un estrogeno dipende dai mutamenti che esso subisce in rapporto alla via di somministrazione, dal modo in cui viene metabolizzato, dal grado di interazione tissutale e dalla capacità di risposta del tessuto stimolato. Come ogni terapia anche quella estrogenica presenta controindicazioni e rischi. Circa le controindicazioni (epatopatie, ipertensione, episodi tromboembolici, diabete, obesità) e' da notare che sono emerse in prevalenza dalla valutazione dell'uso degli estrogeni sintetici in età fertile a scopo contraccettivo.

Sono in ogni caso da preferire gli estrogeni naturali, per assenza di rischi tromboembolici, e coniugati per non sovraccaricare il fegato. Sul rischio cancerogeno i dati della letteratura sono in disaccordo. Senza entrare in una discussione statistica ci basta ricordare che le neoplasie degli organi bersaglio sono più frequenti nelle donne in postmenopausa cioè quando si e' già instaurata una carenza estrogenica. Oggi si tende a credere che l'estrogenoterapia in climaterio aumenterebbe il rischio cancerogeno degli organi bersaglio, ma l'associazione con un progestinico in schema ritmico lo ridurrebbe. Resta importante durante l'estrogenoterapia il controllo

dell'endometrio (biopsia, lavaggio, brushing, aspirazione, isteroscopia) e della mammella (mammografia, termografia, ecografia).

Anche per il trattamento sostitutivo del climaterio preferiamo seguire una posologia soggettivizzata al bisogno personale calcolato attraverso il dosaggio ormonale dell'estradiolo e del progesterone. La possibilità di utilizzare preparazioni in crema di queste due sostanze ci consente di introdurre l'incremento giusto per raggiungere la concentrazione ottimale.

Il calcolo proposto è il seguente:

Estradiolo

Valore max. estrogeni fase follicolare (pg/ml) * 5000 = pg. min.

Valore max. estrogeni fase luteale (pg/ml) * 5000 = pg. max.

Valore estradiolo paziente (pg/ml) * 5000 = pg. paziente

pg. min. – pg. paziente / pg. max. – pg. paziente = Range

Range * 10^{-6} = Range in mg.

Progesterone

Valore max. progesterone fase follicolare (ng/ml) * 5000 = ng. min.

Valore max. progesterone fase luteale (ng/ml) * 5000 = ng. max.

Valore progesterone paziente (ng/ml) * 5000 = ng. paziente

ng. min. – ng. paziente / ng. max. – ng. paziente = Range

Range * 10^{-3} = Range in mg.

AGOPUNTURA NEL TRATTAMENTO PREVENTIVO DELL' I.G.

L'agopuntura rappresenta una metodica terapeutica che nasce oltre 5.000 anni fa in Cina e che ha rappresentato per molto tempo l'unica forma di cura nei paesi orientali. Oggi viene ampiamente utilizzata anche nei paesi occidentali.

Si basa sulla stimolazione di particolari punti situati lungo i meridiani della medicina cinese: questi corrispondono a delle linee immaginarie in cui fluirebbe l'energia che governa il funzionamento degli organi interni favorendo la mobilizzazione dei liquidi che ristagnano nei tessuti riequilibrando gli organi emuntori.

I punti sono ricercabili palpatariamente o con uno strumento detto *cercapunti* che si avvale della registrazione dei potenziali elettrici rimandando un segnale acustico o visivo che rende evidente l'individuazione dei punti suddetti. La stimolazione dei punti può essere effettuata, oltre che con infissione di aghi, con digitopressione, agopressione, calore, ultrasuoni, raggio laser e idromassaggio.

Numerose sono state le verifiche cliniche e strumentali per dimostrare gli effetti dell'agopuntura.

Il Prof. Kellner dell'Istituto Istologico dell'Università di Vienna ha esaminato 10.000 campioni istologici di pelle rilevando che i punti di agopuntura presentano una diversa percentuale di effettori e recettori cutanei, 0,31*mmq contro i 0,16 della cute circostante. (*Kellner G. Akupunktur - 1977*)

Molti studi di diversi Autori hanno constatato nei suddetti punti peculiarità del substrato morfologico, fasci di nervi e di vasi di 5-7 mm. emergenti attraverso la fascia corporea superficiale, con caratteristiche elettrofisiologiche di resistenza da 3 a 50 volte più bassa a correnti continue ed impedenza più bassa da 2 a 8 volte a correnti alternate, rispetto alle aree vicine. E' stata rilevata anche una differenza di potenziale da 2 a 60 mV rispetto alla cute circostante.

Valutazioni di carattere neurochimico rilevano liberazione di beta-endorfine e variazioni nel rilascio dei neurotrasmettitori serotonina e noradrenalina. (*Schmidt F. Agopuntura, Rivista Italiana di Omotossicologia n.1, genn-marzo 1992, pag. 25*)

Le ricerche dell'esistenza di canali energetici, i meridiani di agopuntura, avrebbero ricevuto prova scientifica da uno studio francese di J.C. Darras e P. De Vernejoul presso l'Ospedale Necker di Parigi iniettando sottocute in 50 pazienti sani ed in 80 pazienti urologici un isotopo radioattivo in piccole quantità, il tecnezio 99, e valutandone la distribuzione con metodi scintigrafici. I ricercatori avrebbero rilevato una scarsa diffusione nelle aree inerti ed un percorso fino a 30 cm nei punti di agopuntura inoculati, avendo valutato ed escluso trasporti per via linfatica o sanguigna.

Infine anche nel Manuale Medico di Diagnostica e Terapia di A.S. Roversi troviamo che l'agopuntura può migliorare il recupero dopo uno sforzo intenso e prolungato e favorire migliori performance tramite variazioni dell'ACTH e degli ormoni ipofisari.

Sono stati selezionati dei punti di agopuntura utili alla Medicina Estetica.

La stimolazione di questi punti può essere fatta o con appositi aghi o, durante un trattamento farmacologico di mesoterapia, con l'introduzione di piccole quantità di liquido nel distretto.

- 4 VG ANTIASTENICO

E' posto sotto l'apofisi spinosa di L2.

(Repertare con l'inserimento dell'ultima costa - 7T - Segue la 1 e la 2 L - IL PUNTO - poi 3-4-5 L e poi il sacro).

- 23 V ANTIASTENICO bilaterale

Stessa posizione nel solco del muscolo intervertebrale.

- 30 ST RIVITALIZZANTE

Nell'incontro dell'arteria femorale con l'arcata crurale.

- 6 MC RIEQUILIBRANTE

Faccia anteriore dell'avambraccio. Due cun sopra la piega del polso tra il tendine del muscolo palmare ed il tendine del piccolo palmare.

- 5 VC ANTIASTENICO

All'incontro dell'orizzontale passante per le due spine iliache anteriori e la linea mediana anteriore.

- 20 VG ATTIVA LA PINEALE

All'apice del cranio. Punto d'incontro della linea di congiunzione degli apici dei padiglioni auricolari.

- 12 VC ANTIASTENICO

Linea mediana anteriore, a metà tra l'ombelico e l'articolazione sterno-xifoidea.

- 17 VC TONIFICANTE

Linea mediana dello sterno, all'incontro con l'orizzontale passante per i capezzoli.

- 1 MC RIEQUILIBRANTE

Nel 4 spazio intercostale all'incontro con l'orizzontale esterna passante per il capezzolo.

IL CONDIZIONAMENTO PSICHICO

BIOFEEDBACK

Le origini del Biofeedback (BFB) risalgono alla seconda metà dell'ottocento, nei laboratori di psicofisiologia, per rivelare le modificazioni neurovegetative in rapporto a determinati stimoli emozionali. Siamo vissuti fino a pochi anni or sono con la convinzione che il sistema nervoso centrale di relazione e il sistema vegetativo autonomo fossero due entità staccate e non comunicanti tra di loro. Lo studio delle tecniche di autocontrollo meditativo come lo yoga, la meditazione trascendentale ecc. , ci hanno permesso di valutare , come modificabile dalla volontà del soggetto, il sistema neurovegetativo, annullando , in questo modo, la dicotomia tradizionale del sistema nervoso di relazione con il sistema neurovegetativo.

L'omeostasi dell'organismo è garantita da complessi meccanismi biologici autoregolati in base alla programmazione genetica caratteristica della specie.

I meccanismi di autoregolazione dell'organismo sono generalmente automatici, e, nell'uomo, sono esclusi dal campo di coscienza. Questo automatismo ha lo scopo di garantire l'adattamento fisiologico autonomamente; talvolta però questo automatismo , sia in condizioni normali che patologiche, si può interrompere e l'individuo diviene consapevole dello stato funzionale dei propri organi.

Nell'uomo è stato riscontrato che si possono controllare al massimo due funzioni con individui ben allenati. Il BFB è una tecnica di apprendimento, dove si applicano i principi del condizionamento operante all'apprendimento di funzioni vegetative ed al controllo del tono muscolare.

I due tipi di BFB più usati clinicamente sono il controllo del tono muscolare (EMG-BFB) ed il controllo diretto di funzioni fisiologiche (pressione arteriosa, thermal-BFB, training).

Per Biofeedback (BFB) che letteralmente significa retroazione biologica, si intende un sistema di controllo imperniato nell'uso di una strumentazione che monitorizzi fenomeni psicofisiologici, che possono così essere modificati e controllati.

Il successo in America ed in generale con il popolo anglosassone, delle tecniche di condizionamento come il BFB ed anche dell'ipnosi, si può spiegare considerando la diversità socio culturale di questo popolo rispetto alle popolazioni europee, più propense a partecipare Attivamente , senza forzature esterne, al controllo del proprio corpo e della propria mente, pertanto usano il Training Autogeno di Schultz e il Rilassamento progressivo di Jacobson come tecniche preferenziali.

La differenza tra il training autogeno e l'ipnosi è che mentre il primo è autoindotto dal soggetto stesso, l'ipnosi è una tecnica eteroindotta , con tutte le conseguenze legate a questo aspetto. Si ritiene, tuttavia, che , come pronto intervento sia preferibile l'ipnosi (parto indolore, anestesie) , mentre come terapia è preferibile il training autogeno , che attraverso la conoscenza e il controllo del proprio corpo e della propria mente, permette il raggiungimento dello stato autogeno o ipnotico (a metà strada tra la veglia e il sonno) con conseguente rimozione di eventuali somatizzazioni, fino alla ristrutturazione della personalità alterata.

Il principale requisito per uno strumento per BFB è la sensibilità cioè la capacità di riprodurre un segnale amplificato direttamente proporzionale all'input; eliminando il più possibile tutte le interferenze.

Per elettrodi si intendono dei trasduttori che hanno il compito di captare il segnale biologico ed inviarlo come segnale elettrico alla parte input dell'apparecchio. I segnali di feedback sono di solito visivi o sonori,.

L'impiego del BFB ha come finalità l'apprendimento da parte del paziente di una capacità di autocontrollo volontario su determinate funzioni fisiologiche . Il numero di sedute è di 20 con frequenza di 2-3 volte alla settimana e durata di 20-30 minuti l'una, poi le sedute di richiamo ogni 2-6 mesi.

LA CORREZIONE MUSCOLARE

Lo stimolo fisiologico prodotto dalla depolarizzazione della placca motrice può essere prodotto artificialmente con l'applicazione di correnti elettriche ad attività depolarizzante. Questo determina, passivamente, l'attivazione del processo di contrazione.

Nella contrazione isometrica l'aumento della quota proteica contrattile della fibra può raggiungere determinati valori oltre i quali la fibrocellula dovrebbe moltiplicarsi. Ciò non può avvenire nel tessuto muscolare perché questo è un tessuto perenne e cioè a numero di cellule stabilito geneticamente.

Con particolari esercizi (body-building) si può far accrescere ulteriormente il muscolo anche se ha raggiunto le sue massime dimensioni, ma questo aumento volumetrico non è dovuto ad aumento del protoplasma cellulare ma ad ispessimento del sarcolemma connettivale che riveste la fibra.

L'applicazione di carichi eccessivi determina dei microtraumi del sarcolemma che vengono riparati con esiti cicatriziali che presentano una volumetria maggiore rispetto alla quantità di materiale perso nella lesione. Ciò porta ad un aumento di volume della massa muscolare stimolata, aumento che non è dovuto a massa muscolare ma ad incremento del tessuto connettivo interfibrillare. Alcuni lavori tedeschi, firmati da Muller e coll., parlavano, già molti anni fa, della possibilità di indurre anche in maniera passiva un'ipertrofizzazione della fibra muscolare.

Muller dimostrò che tempi di contrazione inferiori agli 8 secondi non determinavano ipertrofizzazione, mentre tempi di contrazione superiori agli 8 secondi portavano a microtraumi nel sarcolemma della fibrocellula con conseguente ipertrofizzazione simile a quella ottenibile attivamente con il body-building.

In Russia, su queste basi, furono messi a punto i primi apparecchi di elettrostimolazione ipertrofizzante per definire alcuni muscoli nei body-builder. In Italia, presso l'Istituto Gaetano Pini di Milano, si utilizzò questa apparecchiatura per la costruzione di muscoli denervati in bambini poliomiolitici.

Ceccarelli e Bassani iniziarono l'utilizzazione della ipertrofizzazione muscolare nella riarmonizzazione estetica del paziente con un prototipo costruito grazie alle indicazioni del Prof. Lino, Ordinario di Fisiologia Umana all'Università di Roma. I risultati ottenuti portarono ad una verifica ufficiale di questa metodica presso l'Università di Siena, dove il dott. Taviani verificò ecograficamente l'incremento volumetrico del muscolo gluteo trattato con ipertrofizzazione passiva.

La tecnica

Vengono posti gli elettrodi sul muscolo, preferibilmente in corrispondenza dell'inserzione del nervo (unione del terzo medio con il terzo inferiore). Si regola la frequenza dell'impulso e l'ampiezza dell'onda in modo da ridurre il più possibile il fastidio della corrente elettrica sulla cute.

L'intensità da applicare deve essere tale da mostrare visivamente la contrazione muscolare. Maggiore è lo spessore di sottocutaneo da superare e più viene rallentato il passaggio di corrente.

In pazienti sensibili può essere necessario applicare valori di intensità inferiori a quelli utili alla contrazione per un periodo tale da abituare il soggetto al fastidio della corrente. Successivamente si alza l'intensità sino a raggiungere i valori necessari ad una contrazione visibile. Il tempo di applicazione si conta da quest'ultimo momento.

Trofizzazione fisiologica del muscolo:

- tempi di contrazione inferiori agli 8 secondi;
- tempi di riposo doppi rispetto ai tempi di contrazione;
- due/tre sedute la settimana per 15-20 volte.

Ipertrofizzazione del muscolo:

- tempi di contrazione superiori agli 8 secondi;
- tempi di riposo dimezzati rispetto ai tempi di contrazione;
- due/tre sedute la settimana per 15-20 volte.

In tutti e due i casi si deve raccomandare una dieta proteica ed un'integrazione arginica la sera.

Recentemente abbiamo verificato un miglioramento del risultato con infiltrazioni intramuscolari di una soluzione per uso parenterale di aminoacidi al 4%. L'infiltrazione si esegue nel muscolo trattato subito dopo la seduta di elettrostimolazione.

LA CORREZIONE DELL'INVECCHIAMENTO CUTANEO

Il segno radiologico più evidente di invecchiamento è l'assottigliamento dello scheletro facciale, cui consegue la comparsa di tessuto cutaneo in eccesso. Le sopracciglia discendono al di sotto della rima palpebrale superiore, rendendo gli occhi più piccoli. La dermocalasi, insieme con un indebolimento del setto orbitale, provoca l'erniazione del grasso intraorbitale, creando così le borse palpebrali.

La progressiva discesa della punta del naso comporta la separazione delle cartilagini, per cui il naso si allarga e si allunga. L'osso alveolare viene riassorbito, risultando in una sovrabbondanza di tessuto nella zona periorale. Anche le guance discendono e l'angolo cervico-mandibolare è meno demarcato. L'osso ioide e la laringe si spostano verso il basso, rendendo più prominente il pomo di Adamo.

La sequenza con cui compaiono le rughe è abbastanza costante, permettendo di identificare l'età di un individuo.

All'età di 30 anni l'eccesso di tessuto cutaneo è messo in evidenza dalle ciglia che superano le linee palpebrali e i solchi nasolabiali diventano più profondi. Intorno ai 40 anni compaiono le rughe della fronte, le glabellari e le così dette zampe di gallina agli angoli degli occhi. A 50 anni il contorno laterale degli occhi si fa più marcato, la punta del naso discende, compaiono le rughe nella zona periorale ed al collo; il tessuto adiposo dell'area temporale e delle guance viene progressivamente riassorbito. All'età di 60 anni gli occhi paiono più piccoli, la cute è più sottile ed il tessuto adiposo va scomparendo nelle zone intorno la bocca e temporali. A 70 anni tutti questi cambiamenti divengono via via più evidenti.

LE RUGHE

La mimica di un volto, che esprime la risposta esteriore ad uno stimolo, si accentua per una trazione ripetitiva dei muscoli facciali su una cute che perde progressivamente l'elasticità. Le rughe si sviluppano proprio perpendicolarmente alla direzione verso la quale si contraggono i muscoli mimici.

Le rughe frontali sono il risultato delle contrazione del muscolo occipito-frontale: sono trasversali, curvilinee a concavità superiore. Le rughe lungo il contorno degli occhi si delineano per la contrazione dei muscoli orbicolari. I solchi nasogenieni si formano per una contrazione ripetitiva dei muscoli palpebrali superiori, dello zigomatico e del risorio. Le linee glabellari verticali ed orizzontali si sviluppano per azione dei muscoli sopracciliari (verticali) e del muscolo piramidale (orizzontali). Il muscolo orbicolare della bocca fa comparire le rughe peribuccali, mentre il muscolo quadrato del mento è responsabile della piega mentoniera.

Una volta instauratisi, i segni dell'invecchiamento possono essere combattuti solamente con una simulazione estetica, ossia attraverso l'eliminazione dei solchi, che in alcuni individui turbano l'equilibrio psichico. Illusorio è curare l'anima ricorrendo ai trattamenti estetici, come afferma Ivo Pitanguy. Il soggetto che intende sottoporsi ad un trattamento deve essere aiutato a trovare un'armonia con se stesso e deve essere reso consapevole che la chirurgia o l'impianto di collagene non risolvono un'insicurezza di base o uno stato depressivo cronico.

Le possibilità di riempire il solco della ruga con sostanze biologiche o sintetiche ha aperto nuove prospettive complementari agli interventi di chirurgia plastica.

I MATERIALI

Oggi abbiamo a disposizione numerosi materiali per ottenere la correzione temporanea o definitiva delle rughe.

Distinguiamo:

- * l'impianto di collagene bovino;
- * l'impianto di acido ialuronico;
- * l'impianto di olio silossanico;
- * l'introduzione di fili di goretex;
- * il lipofilling.

Il collagene bovino

Il termine deriva dalla sostanza collosa che si ottiene dalla bollitura dei tessuti dei bovini. Dal punto di vista biochimico è una scleroproteina ad alto contenuto di glicina, prolina ed idrossiprolina. Sul piano chimico-fisico è una macromolecola denominata tropocollagene e formata da tre catene

polipeptidiche ciascuna costituita da 1000 aminoacidi. Sciolta in ambiente acido, ultracentrifugata e cromatografata evidenzia tre picchi di diverso peso molecolare. Quello a minor peso ha una funzione fondamentale nell'unire e stabilizzare le molecole di tropocollagene.

Il collagene è uno dei pochi esempi di sostanza organizzata presente nei tessuti che raggiunge una sistemazione molecolare simile a quella dei cristalli: cioè il collagene rappresenta uno stato paracristallino.

Si conoscono tre tipi di organizzazione: a) filamentosa che può variare nella forma a tralci reticolari; b) laminare; c) raggiata.

L'aggregazione delle molecole nei vari tipi di organizzazione può essere ottenuta anche artificialmente: ad esempio in ambiente neutro (fisiologico) la dispersione è in tralci anastomizzati a rete; in ambiente acido e in presenza di alte quote di mucopolisaccaridi (infiammazione) si ottiene un allineamento longitudinale e laterale.

Nei vari vertebrati le proteine di collagene sono sufficientemente omogenee, anche se sono dimostrate diversità dei legami intermolecolari nelle varie specie.

Il collagene resiste a pH neutro a tutti gli enzimi proteolitici: l'idrolisi può avvenire solo in presenza di idratazione dello stesso. E' molto stabile (resiste pure alla putrefazione cadaverica). Ricerche con aminoacidi marcati hanno dimostrato un minimo turn-over (50% in tre anni).

Il collagene che si usa per gli impianti di correzione estetica e' del materiale biologico estratto dalla cute dei bovini e caratterizzato da una notevole compatibilità' con i nostri tessuti. Infatti la struttura proteica del collagene e' uguale in tutte le specie animali e si differenzia sul piano antigenico solo per gli zuccheri ad essa collegati. Ne consegue che l'uso di collagene perfettamente purificato delle catene laterali crea sicurezza di non risposta allergica.

Va ricordato, pero', che pur dopo aver verificato l'assenza di incompatibilità' antigenica con il doppio test rimane sempre la possibilità' di una reazione allergica per l'uso di una partita di collagene non perfettamente purificato.

I vantaggi dell'uso del collagene per la correzione delle rughe sono dati essenzialmente dall'utilizzare un prodotto biologico altamente compatibile con i nostri tessuti.

Gli svantaggi sono dati dal breve tempo di presenza del prodotto. Questo, visto l'alto costo del prodotto, e' l'unico ma non trascurabile svantaggio dell'uso del collagene per la correzione delle rughe.

Va persa qualche parola sul reale effetto del collagene introdotto sotto le rughe. Abbiamo detto che il turnover del collagene è molto lento e allora perché l'impianto di collagene dura in loco tre mesi o anche meno ? Il volume reale di collagene inserito (tolta l'acqua) è molto scarso rispetto al risultato reale che otteniamo sul piano estetico, perché ? Dobbiamo considerare, nella realtà, l'impianto di collagene come un allotrapianto, perché pur essendo in realtà uno xenotrapianto, il processo di purificazione industriale lo rende particolarmente simile alla sostanza autologa. Rimangono, però delle differenze antigeniche che determinano una risposta immune con infiltrazione del tessuto innestato e distruzione in alcuni mesi (come avviene negli allotrapianti di 1° innesto). La scarsa antigenicità non fa conservare memoria immunologica impedendo (se non in alcuni pazienti che improvvisamente presentano una durata molto breve) una più rapida distruzione del prodotto.

L'acido ialuronico

- Esistono in commercio tre tipi di prodotti, uno estratto dalla cresta del gallo e due prodotti da batteri per ingegneria genetica. Per tutti i prodotti le ditte che lo commercializzano non indicano necessario il test di allergia. Questo non esclude la possibilità di una manifestazione allergica dopo l'introduzione.

L'acido ialuronico richiama acqua dopo l'applicazione e quindi è possibile un gonfiore transitorio (24-48 ore) dopo l'impianto.

La sostanza una volta introdotta consente un risultato estetico medio di circa tre mesi anche se l'iniziale pubblicità parlava di tempi di permanenza più lunghi.

Il prodotto utilizzato è autorizzato per questo uso dal Ministero della Sanità.

L'olio silossanico

L'introduzione nel corpo di sostanze chimiche non metabolizzabili dal nostro organismo determina l'attivazione di un processo di granulazione che ingloba il materiale estraneo. Detto "granuloma da corpo estraneo" rimane per sempre in noi. L'entità volumetrica del granuloma può variare da soggetto a soggetto e non può essere programmabile, ne consegue la possibilità, in caso dell'introduzione di grandi volumi, di una ipercorezione che può essere corretta solo chirurgicamente.

La risposta fibrotica dell'organismo che incapsula la goccia di olio è anche funzione della purezza del prodotto, cioè maggiori sono le inclusioni di metalli ed altre sostanze e più evidente è la risposta granulomatosa. Ne consegue che l'uso di prodotti particolarmente puri mette al sicuro da sorprese.

Il silicone che si usava comunemente un tempo, era un silicone non molto purificato: si doveva iniettare, perciò, su piani profondi (ipodermico o sopra fasciale) perché la risposta fibrotica poteva essere esagerata. L'introduzione su piani profondi portava a due conseguenze: la prima che per correggere una piccola ruga si dovevano introdurre delle grandi quantità di sostanza determinando variazione dei caratteri somatici del soggetto; la seconda, conseguente alla prima, era che il prodotto in grande quantità poteva scivolare lungo la fascia muscolare e migrare in distretti diversi da quelli inizialmente trattati, determinando un inestetismo definitivo che poteva essere corretto solo chirurgicamente.

Tutto questo, accompagnato anche dal fatto che le variazioni estetiche causate dall'alto volume iniettato potevano determinare nel tempo un inestetismo maggiore di quello corretto, ha portato a sconsigliarne l'uso da parte del mondo scientifico ufficiale.

Il polimero che oggi si usa è altamente purificato (viene utilizzato dagli oculisti per ricostruire il bulbo oculare) e viene iniettato in microdosi (con 0,2-0,3 cc si effettua una seduta di correzione), molto superficialmente (intradermico), annullando così gli inconvenienti su esposti.

Un'altra perplessità sull'uso di prodotti non riassorbibili è quella che la sostanza che rimane nel tempo possa effettuare

degli stimoli negativi ed indurre la comparsa di una neoplasia maligna. Non esiste nessuna letteratura scientifica che colleghi il silicone al cancro.

Tutte le sostanze sintetiche, quindi anche il silicone, non possono essere metabolizzate dal nostro organismo e vengono inglobate in una capsula fibrosa che resta inerte nel tempo.

Quando il silicone viene iniettato, in grandi quantità, nel tessuto adiposo può evocare il costituirsi di masse pseudotumorali definite "siliconomi" e accumularsi nelle cellule del S.R.E. di vari organi. Questo ha portato ad interventi di sospensione da parte del Ministero della Sanità nell'uso delle protesi mammarie contenenti silicone perché l'eventuale rottura delle stesse avrebbe liberato grandi quantità di silicone nell'ipoderma della mammella. Questi interventi di sospensione sono stati attualmente ritirati.

La stessa F.D.A. americana non condanna l'uso di questa sostanza ma non esprime parere perché non giudica sufficienti le sperimentazioni attuali.

Da ciò riteniamo utile l'uso dell'olio silossanico per correggere le piccole rughe del viso. Va comunque ulteriormente ricordato che la variazione volumetrica è dipendente dalla capacità dell'organismo a creare una capsula fibrotica più o meno importante. Da ciò la necessità di usarlo solo in distretti dove il sottocutaneo è sufficientemente spesso (non va utilizzato in zona periorbitaria e sulla fronte) e di utilizzare solo delle piccole quantità di prodotto (max. 0,4 cc) per ogni seduta, distanziando le stesse di almeno 30-40 giorni.

Il prodotto è autorizzato dal Ministero della Sanità per il solo uso oculistico.

Il filo di goretex

Il goretex rappresenta un materiale utilizzato per le suture chirurgiche e caratterizzato dall'impossibilità da parte dell'organismo ricevente di eliminarlo per digestione enzimatica. Ne consegue che restando fisso nel tempo determina un incapsulamento fibrotico che può essere utilizzato come volume di riempimento.

Esistono varie preparazioni di forma diversa che possono essere introdotte sottocute a scopo riempitivo. La più facile da usare, anche per coloro che non hanno manualità chirurgica, è quella costituita da un filo già inserito ad un apposito ago.

Dopo aver effettuato una leggera anestesia locale è possibile passare il filo sotto una ruga o all'interno del labbro. La risposta fibrotica determinerà in breve tempo l'aumento del volume con possibile riequilibrio estetico del problema trattato.

Il filo di goretex ha il grande vantaggio di poter essere sfilato se la paziente non è soddisfatta del risultato. Si presenta, però, al tatto abbastanza duro e quindi poco naturale.

Il lipofilling

Il grasso autologo può rappresentare, anche se con alcuni limiti, una buona possibilità di riempimento di depressioni o di ricostituzione di volumi carenti.

Si utilizza, quindi, non per la correzione delle rughe ma per il riempimento di pieghe quali le nasogeniene, la ricostituzione degli zigomi ed il riempimento del labbro.

I limiti della metodica sono rappresentati dalla consistenza del grasso, a volte diversa rispetto al riempimento originale (zigomi) e il tempo limitato di presenza: infatti viene quasi completamente riassorbito nell'arco di un anno. Presenta, però, rispetto al collagene la possibilità di essere utilizzato in grandi volumi indipendentemente dal costo del trattamento.

La tecnica

Si delimitano delle zone di adiposità localizzata dalle quali il grasso verrà prelevato. Le zone vengono anestetizzate con un anestetico locale e con adrenalina.

Il prelievo viene effettuato con un ago da G14 attaccato ad un siringa messa in aspirazione. Il grasso prelevato viene così trattato:

- * shock osmotico con acqua distillata;
- * denaturazione biologica mediante ultrasuoni;
- * completa eliminazione dei liquidi di lavaggio e dei trigliceridi.

Si ottiene una massa omogenea di materiale biologico (connettivo, stromi cellulari, etc.) che viene raccolta in piccole siringhe da 5 cc.

Detto materiale viene reimpiantato utilizzando dei cateteri venosi da G22 che permettono un limitato trauma di ingresso e, grazie alla distensione del teflon, il passaggio del materiale biologico.

Concludiamo l'elenco delle possibilità di correzione delle rughe con un prodotto che pur non essendo una sostanza riempitiva può fornire una valida possibilità di attenuazione delle rughe: la tossina botulinica.

La tossina botulinica

Il bacillo botulinico è un batterio anaerobio patogeno per l'uomo. Questa patogenesi si evidenzia mediante la produzione di una tossina capace di bloccare l'acetilcolina a livello delle sinapsi neuromuscolari, ne consegue una paralisi dei muscoli che può portare a morte per blocco dei muscoli respiratori.

La tossina botulinica si usa in medicina già da vari anni per il trattamento dello strabismo: paralizzando i m. oculomotori è possibile rimettere in asse l'occhio.

In estetica, l'introduzione di piccolissime dosi di tossina in corrispondenza del corrugatore del sopracciglio, della galea o dell'orbicolare dell'occhio può consentire il blocco della mimica e l'appianamento delle rughe di espressione della fronte, della glabella e dell'occhio. La paralisi è transitoria e può essere risolta in quattro - cinque mesi.

Riassumendo, vediamo insieme uno schema tipo:

Dobbiamo, innanzi tutto, distinguere le depressioni dalle rughe. Le depressioni sono conseguenti ad un cedimento del tessuto e, solitamente, scompaiono o si riducono quando il paziente è sdraiato supino. Queste vanno corrette chirurgicamente (lifting) o riempite con grasso autologo (lipofilling).

Le rughe possono essere ancora distinte in quelle causate da una contrazione muscolare continuata e in quelle dovute ad un permanente danneggiamento del derma.

In caso di rughe da contrattura muscolare (fronte, glabella, periorbitarie) si usa la tossina botulinica.

Le rughe conseguenti ad un danno dermico possono essere corrette introducendo nelle stesse dei materiali che riempiendo il volume perso eliminino la ruga.

Si può usare del collagene bovino purificato, questo va usato dopo averne testato la possibile allergia e ha l'inconveniente di essere riassorbito in due-tre mesi. Ancora si può utilizzare un polimero sintetico, l'olio silossanico, che ha il vantaggio di essere definitivo e di non dare allergie.

Per il riempimento delle nasogeniene o delle labbra è anche possibile l'uso del filo di goretex.

uno stato di carenza alla cessazione dell'effetto stimolatorio.

TERAPIE ALTERNATIVE

A conclusione di questo nostro studio sulle possibilità di trattamento in Medicina Estetica dell'invecchiamento generale, dobbiamo fare un piccolo accenno a quelle terapie che definite con il termine di "rivitalizzanti" hanno, purtroppo, un notevole riscontro da parte dell'utente senza presentare una giustificazione valida sul piano scientifico.

Detti trattamenti prevedono l'introduzione nel corpo del paziente di sostanze eterologhe rappresentate da parti di tessuto (placenta) e da cellule embrionali o da sangue omologo trattato con una soluzione gassosa di ossigeno ed ozono.

I razionali pseudoscientifici dati dai colleghi-stregoni che usano questi trattamenti sono ugualmente fantasiosi; si parla di scambi di materiale nucleico totipotente dai tessuti introdotti alle cellule ospitanti con ringiovanimento di quest'ultime, o di iperossigenazione tissutale con miglioramento del metabolismo.

Annulliamo per un attimo queste fantasie e valutiamo i fatti. In tutti questi trattamenti si ha l'introduzione di sostanze antigeniche (antigeni di istocompatibilità diversi o membrane cellulari omologhe danneggiate dal processo di lipoperossidazione con evidenziamento di antigeni solitamente nascosti). L'ingresso di una sostanza non-self in un organismo determina, come sappiamo, l'attivazione di una risposta immune che è caratterizzata, oltre che dalla distruzione finale del materiale eterologo, dalla produzione di interleuchine che, come precedentemente detto, stimolano a livello centrale la produzione di ACTH, LH, GH, SH con un conseguente interessamento metabolico che potrebbe giustificare, insieme all'effetto placebo, il miglioramento dello stato di benessere.

Quanto esposto non giustifica l'uso di detti trattamenti anche perché la continua stimolazione endocrina potrebbe portare nel tempo ad un riaggiustamento organico con comparsa di

CONCLUSIONE

Questo piccolo compendio non vuole essere certo un vademecum per il medico che si interessa, nell'ambito della Medicina Estetica, di prevenzione dell'invecchiamento generale e cutaneo, ma uno stimolo per tutti noi ad impostare in maniera organica e sulla base delle cause scientifiche, che sono alla base dell'insorgere di un particolare stato, ogni nostro intervento sia esso preventivo, terapeutico o correttivo.

Solo seguendo questi principi potremo non solo dare maggior dignità al settore della Medicina Estetica ma qualificare il nostro atto medico e, non ultimo, aiutare ad invecchiare meglio il nostro prossimo rendendo reali le parole del Poeta:

" VASSENE IL TEMPO E L'UOM NON SE N'AVVEDE"

Dante

BIBLIOGRAFIA

- Aubiniere E. " Rides et elastose " *Revue du Praticien* 35 (20): 1160, 1985
- Austad SN; Comparative aging and life histories in mammals. (*Exp Gerontol*, 1997 Jan-Apr)
- Ban TA; Psychopharmacology and successful cerebral aging. (*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1995 Jan)
- Benbassat CA , et al; Circulating levels of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 and -3 in aging men: relationships to insulin, glucose, IGF, and dehydroepiandrosterone sulfate levels and anthropometric measures. (*J Clin Endocrinol Metab*, 1997 May)
- Bernardis LL , et al; Aging and the hypothalamus: research perspectives. (*Physiol Behav*, 1996 Mar)
- Bertoni-Freddari C , et al; Vitamin E deficiency as a model of precocious brain aging: assessment by X-ray microanalysis and morphometry. (*Scanning Microsc*, 1995 Mar)
- Bianchini P., Osima B., Cetino M.S., Tellini N., Morani A. "Sostanze biologicamente attive in estratti di placenta" *Il farmaco*, Ed Pratica 32, 139, 1977
- Birren JE , et al; Aging and speed of behavior: possible consequences for psychological functioning. (*Annu Rev Psychol*, 1995)
- Blalock Je, The immune system as a sensory organ. *J Immunol* 132:1067, 1984
- Bruno C., Proserpio G. " Fisiologia della pelle e degli annessi cutanei " O.E.M.F., Milano 1986
- Bruno C., Proserpio G. "Biochimica della pelle e degli annessi cutanei" *Sinerga Ed.*, Pero (MI), 1987
- Butler RN; Economic and political implications of immunology and aging on tomorrow's society. (*Mech Ageing Dev*, 1997 Feb)
- Canetto SS , et al; Typical and optimal aging in women and men: is there a double standard? (*Int J Aging Hum Dev*, 1995)
- Ceccarelli M. "Invecchiamento generale e Medicina Estetica" *Modulgrafica*, Bologna 1994
- Cepeda C , et al; Aging reduces neostriatal responsiveness to N-methyl-D-aspartate and dopamine: an in vitro electrophysiological study. (*Neuroscience*, 1996 Aug)
- Chauhan A , et al; Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-arginine. (*J Am Coll Cardiol*, 1996 Dec)
- Chytil F. " Retinoic acid: biochemistry, pharmacology, toxicology and therapeutic use " *Pharmacol Rev* 36:93S-97S, 1984
- Clark JT; Sexual function in altered physiological states: comparison of effects of hypertension, diabetes, hyperprolactinemia, and others to "normal" aging in male rats. (*Neurosci Biobehav Rev*, 1995 Summer)
- Comi D., Le difese nutrizionali per prevenire l'invecchiamento precoce. *Geriatrics*, Ed It, vol 7, 10,34, 1990
- Cristiano F , et al; Changes in the levels of enzymes which modulate the antioxidant balance occur during aging and correlate with cellular damage. (*Mech Ageing Dev*, 1995 May 12)
- Cristofalo VJ; Ten years later: what have we learned about human aging from studies of cell cultures? (*Gerontologist*, 1996 Dec)
- Crystal HA , et al; Associations of status and change measures of neuropsychological function with pathologic changes in elderly, originally nondemented subjects. (*Arch Neurol*, 1996 Jan)
- de Haan JB , et al; Cu/Zn-superoxide dismutase and glutathione peroxidase during aging. (*Biochem Mol Biol Int*, 1995 May)
- Disterhoft JF , et al; Calcium-dependent afterhyperpolarization and learning in young and aging hippocampus. (*Life Sci*, 1996)

- Docherty JR; Effects of aging on prejunctional control of neurotransmission in the rat. (Ann N Y Acad Sci, 1996 Jun 15)
- Dudai Y, The neurobiology of memory. Oxford University Press, New York, 1989
- Earp H.S., . Lee L.W, Raymond V.W. " EGF and retinoic acid stimulate EGF receptor syntesis " J. Cell. Biochem. Suppl. 10C:129, 1986
- Fabbrini A, Andrologia, Manuali Economici di Medicina, Ed Masson, 1985
- Fisher BJ; Successful aging, life satisfaction, and generativity in later life. (Int J Aging Hum Dev, 1995)
- Fujiwara Y; Aging and cellular senescence (Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 1995 Apr)
- Fujiwara Y; The mechanisms of aging and perspective for elimination of deleterious effects (Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 1996 Jul)
- Furoto D.K. "Characterization of a unique collagenous fraction from lilited pepsin digest of human placental tissue: molecular organization of the native aggregate". Biochemistry 20, 1635, 1981
- Gabrieli JD; Memory systems analyses of mnemonic disorders in aging and age-related diseases. (Proc Natl Acad Sci U S A, 1996 Nov 26)
- Gallagher M , et al; The use of animal models to study the effects of aging on cognition. (Annu Rev Psychol, 1997)
- Galli C., Effetti biologici della carenza di antiossidanti, Atti International Symposium Metals and Natural Antioxidant, November 21-22, 1989, Milan
- Garfein AJ , et al; Robust aging among the young-old, old-old, and oldest-old. (J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 1995 Mar)
- Gospodarowicz D., Ferrara N. "The control of cell growth and differentiation by fibroblast growth factor" Symposia in Neuroscience VII , Liviana Press, Padova, p. 53, 1988
- Gupta MA; Concerns about aging and a drive for thinness: a factor in the biopsychosocial model of eating disorders? (Int J Eat Disord, 1995 Dec)
- Gutiérrez A , et al; Altered expression of gamma 2L and gamma 2S GABAA receptor subunits in the aging rat brain. (Brain Res Mol Brain Res, 1996 Jan)
- Harrison DE, et al; Selection for maximum longevity in mice. (Exp Gerontol, 1997 Jan-Apr)
- Hartmann C. " Les genes de la mort " Recherche 167 (16): 838, 1985
- Helenius M , et al; Aging-induced up-regulation of nuclear binding activities of oxidative stress responsive NF-kB transcription factor in mouse cardiac muscle. (J Mol Cell Cardiol, 1996 Mar)
- Helenius M , et al; Changes associated with aging and replicative senescence in the regulation of transcription factor nuclear factor-kappa B. (Biochem J, 1996 Sep 1)
- Holt PR , et al; Abnormal cell proliferation and p52/p35-CSK expression in the colons of aging rats. (Exp Gerontol, 1995 Sep-Oct)
- Hortobágyi T , et al; The influence of aging on muscle strength and muscle fiber characteristics with special reference to eccentric strength. (J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1995 Nov)
- Iguchi A , et al; Assessment of biological age and indices of aging (Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 1996 Nov)
- Igwe OJ , et al; Regulation of phosphatidylinositide transduction system in the rat spinal cord during aging. (Neuroscience, 1995 Dec)
- Ivy GO , et al; Leupeptin causes an accumulation of lipofuscin-like substances and other signs of aging in kidneys of young rats: further evidence for the protease inhibitor model of aging. (Ann N Y Acad Sci, 1996 Jun 15)
- Jucker M, et al; Murine models of brain aging and age-related neurodegenerative diseases. (Behav Brain Res, 1997 Apr)
- Kachaturian Zs, The role of calcium regulation in brain aging reexamination of an hypotesis. Aging 1, 17, 1989
- Knott VJ , et al; Assessing the topographic EEG changes associated with aging and acute/long-term effects of smoking. (Neuropsychobiology, 1996)
- Kennedy J. F. "Proteoglicans biological and chemical

- aspects" Human life. Helsevier ed, Amsterdam, 1979
- Larrabee W.F., Suttom D., Carlisle K.S. " A histologic and mechanical study of aging skin. Fourth International Symposium on Plastic Surgery of Head and Neck", Aesthetic Surgery, Vol. I, The C.V. Mosby, St. Louis 1984
 - Lauker R.M " Structural alterations in exposed and unexposed aged skin", J. Invest. Dermatol. 73 (I): 59, 1979
 - Liu AY , et al; Attenuated heat shock transcriptional response in aging: molecular mechanism and implication in the biology of aging. (EXS, 1996)
 - López-Fernández J , et al; Growth hormone induces somatostatin and insulin-like growth factor I gene expression in the cerebral hemispheres of aging rats. (Endocrinology, 1996 Oct)
 - Masoro EJ; Glucocorticoids and aging. (Aging (Milano), 1995 Dec)
 - Maxson PJ , et al; Multidimensional patterns of aging: a cluster-analytic approach. (Exp Aging Res, 1997 Jan-Mar)
 - Mezzetti A , et al; Systemic oxidative stress and its relationship with age and illness. (J Am Geriatr Soc, 1996 Jul)
 - Micheli-Pellegrini V., Raso S. " Nozioni generali sull'uso del dimetilpolisiloxano liquido in chirurgia plastica ed estetica " Riv. It. Chir. Plast. 26:183, 1994
 - Moeller JR , et al; The metabolic topography of normal aging. (J Cereb Blood Flow Metab, 1996 May)
 - Montagna W e coll. " Advanced in the biology of the skin ", The Dermis, Vol. 10, Appleton Century Crofts, New York, 1970
 - Montagna W., Carlisle K.S. " Structural changes in aging human skin ", J. Invest. Dermat. 73 (I): 47, 1979
 - Mukaetova-Ladinska EB , et al; Alterations in tau protein metabolism during normal aging. (Dementia, 1996 Mar-Apr)
 - Murphy DG , et al; Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. (Arch Gen Psychiatry, 1996 Jul)
 - Murtaugh M.P., Dennison O., Stein J.P. "Retinoic acid induced gene expression in normal and leukemic myeloid cells" J. Exp. Med. 163:1325-1330, 1986
 - Nelson JF , et al; Neuroendocrine involvement in aging: evidence from studies of reproductive aging and caloric restriction. (Neurobiol Aging, 1995 Sep-Oct)
 - Oh-Ishi S , et al; Alterations of superoxide dismutase isoenzyme activity, content, and mRNA expression with aging in rat skeletal muscle. (Mech Ageing Dev, 1995 Sep 29)
 - O'keefe E.J., Pledger W.J., Review: A model of cell cycle control: sequential events regulated by growth factors. Mol Cell Endocrinol 31:167, 1983
 - O'keefe E.J., Pledger W.J. "A model of cell cycle control: sequential events regulated by growth factors" Mol Cell Endocrinol 31:167, 1983
 - Orecchia G., Donadini A., Boschetti L. "Estratti di placenta. Attualita' del loro impiego in dermatologia" Chron Derm 5, 678, 1984
 - P. Rabineau " La place des silicones en dermatologie esthetique. Traitement des rides et des cicatrices " Bulletin d'Esth. Dermatol. et de Cosmetol. Vol. 1, n° 1, Jan. 1993
 - Pitler Ta, Landfielpw D, Aging related prolongation of calcium spike duration in rat hippocampal slice neurons. Brain Res 508, 1, 1990 Poulin JE , et al; Vitamin E prevents oxidative modification of brain and lymphocyte band 3 proteins during aging. (Proc Natl Acad Sci U S A, 1996 May 28)
 - Rabineau P. " La silicone liquide injectable aux Etats-Unis " J. Med. Esth. et Chir. Derm. Vol. XX, 77, 39-42, mars 1993
 - Rattan SI; Gerontogenes: real or virtual? (FASEB J, 1995 Feb)
 - Reiter RJ; Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin. (Aging (Milano), 1995 Oct)

- Reiter RJ; The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. (Exp Gerontol, 1995 May-Aug)
- Schiavi RC , et al; Sexuality and aging. (Urol Clin North Am, 1995 Nov)
- Schroots JJ; Theoretical developments in the psychology of aging. (Gerontologist, 1996 Dec)
- Shafferman A , et al; Aging of phosphorylated human acetylcholinesterase: catalytic processes mediated by aromatic and polar residues of the active centre. (Biochem J, 1996 Sep 15)
- Short R , et al; Circulating antioxidants as determinants of the rate of biological aging in pigtailed macaques (*Macaca nemestrina*). (J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1997 Jan)
- Slater T.F., Meccanismi d'azione fisico-chimici degli antiossidanti, Atti International Symposium Metals and Natural Antioxidant, November 21-22, 1989, Milan
- Stenvers KL , et al; Increased expression of type 1 insulin-like growth factor receptor messenger RNA in rat hippocampal formation is associated with aging and behavioral impairment. (Neuroscience, 1996 May)
- Thoman Mi, Weigle Wo, The cellular and subcellular bases of immunosenescence. Adv Immunol 46:221, 1989
- Trabucchi M., Il cervello senile, Il Giornale del Medico, n. 59, Ottobre 1986
- Tromovitch T.A. e coll. " Zyderm collagen: Implantation technics " Dermatolog. Surg. 10 (2): 273, 1984
- Uhlenberg P; The burden of aging: a theoretical framework for understanding the shifting balance of caregiving and care receiving as cohorts age. (Gerontologist, 1996 Dec)
- Vellas P; Successful aging: conceiving the aging process from a more positive perspective (Salud Publica Mex, 1996 Nov-Dec)
- Vijg J , et al; Understanding the biology of aging: the key to prevention and therapy. (J Am Geriatr Soc, 1995 Apr)
- Vlodavsky I., Folkman J., Sullivan R., Friedman R., Ishai R., Sasse J., Klagsbrun M. "Endothelial cell-derived basic fibroblast growth factor: synthesis and deposition into the subendothelial extracellular matrix" Proc Natl Acad Sci USA 84:2282
- Wheeler JC , et al; Muscle-specific expression of *Drosophila hsp70* in response to aging and oxidative stress. (Proc Natl Acad Sci U S A, 1995 Oct 24)
- Yu BP; Aging and oxidative stress: modulation by dietary restriction. (Free Radic Biol Med, 1996)

SOMMARIO

L'INVECCHIAMENTO GENERALE	1	La funzione di regolazione della omeostasi pressoria	34
LA SENESCENZA O INVECCHIAMENTO FISIOLÓGICO	1	La funzione di produzione di vitamina D3	34
IL CICLO VITALE CELLULARE	2	I fattori di crescita cutanei	35
LE VARIAZIONI ESTETICO-METABOLICHE DELLA SENESCENZA	2	La biosintesi della melanina	35
INVECCHIAMENTO PRECOCE O PATOLOGICO	3	Il tessuto connettivo	36
I RADICALI LIBERI	3	Il collagene	36
GLI ANTIOSSIDANTI	4	L'elastina	40
INVECCHIAMENTO CEREBRALE	5	I proteoglicani	40
LA MEMORIA	8	PATOGENESI	41
BIOCHIMICA DELLA MEMORIA	10	L'invicchiamento cronologico	41
IL CALCIO	14	L'invicchiamento fotoindotto	42
PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA	14	Fotodanneggiamento da UVB e da UVA	43
Le interleuchine	15	VALUTAZIONI	51
Gli interferoni	15	L'esame dell'intake alimentare	51
Il fattore necrosante dei tumori	16	L'esercizio fisico	52
La risposta immune	16	Il vissuto psichico	54
L'ipotesi di Blalock	16	Il sonno	54
S.I. E INVECCHIAMENTO	16	Il comportamento cosmetico	56
I TUMORI	17	VALUTAZIONE ANTROPOMETRICA	56
LO STRESS	18	il peso corporeo	56
FUNZIONE SESSUALE MASCHILE	21	la statura	56
IL CLIMATERIO	23	il B M I	56
INVECCHIAMENTO CUTANEO	25	la plicometria	57
ANATOMIA DELLA CUTE	25	L'area muscolare del braccio	57
L'epidermide	25	T.B.W.	58
Il derma	28	La prova della diluizione	58
L'ipoderma	28	VALUTAZIONE DELLA CAPACITA' FISICA	58
La vascolarizzazione	28	Il massimo consumo di ossigeno	58
L'innervazione	29	La flessibilità o mobilità articolare	59
Gli annessi	29	VALUTAZIONE CUTANEA	59
FISIOLOGIA E BIOCHIMICA DELLA CUTE	32	Esame obiettivo cutaneo distrettuale	59
La funzione sensoriale	32	Il colorito della pelle	60
La funzione di barriera	32	La termometria cutanea	61
La funzione termoregolatrice	33	La corneometria	61
La funzione emuntoria	33	La sebometria	61
La funzione immunitaria	33	La pHmetria	62
		Il test di sensibilità	62
		Il dermografismo	62
		La pelle normale	63

La pelle seborroica	63	Cingolo scapolare	88
La pelle secca	64	Fascia addominale	88
La pelle invecchiata	65	Arti inferiori	88
Il tricogramma	65	FUNZIONI PSICHICHE	88
VALUTAZIONE EMATOCHIMICA	67	Tecniche Di Rilassamento	89
* il tromboxano	67	TRATTAMENTI RESTITUTIVI	89
* rom-s	67	L'ENDOFARMACOLOGIA	89
* le popolazioni linfocitarie	68	le formulazioni	91
* il gh (ormone della crescita)	68	LA RESTITUZIONE NELL'INVECCHIAMENTO CUTANEO	97
* oppioidi endogeni	68	BIOSTIMOLAZIONE CUTANEA	97
* la melatonina	68	la tecnica	99
* la protidemia ed il protidogramma	69	I SOFT PEELING	100
* la bilirubinemia totale e diretta	69	Il peeling chimico	100
* le transaminasi	69	La selezione del paziente	100
* la gamma-glutamilttransferasi (gamma-gt)	69	Gli alfa-idrossi acidi	100
* il colesterolo totale, hdl, ldl	70	Acidi e basi	101
* i trigliceridi	70	Soluzioni tampone	101
* l'azotemia	70	Il concetto di elettronegativita'	102
* l'uricemia	70	L'acido glicolico	102
* la creatininemia	71	La tecnica	104
* gli ormoni steroidei	71	ENDOCOSMESI	105
* test d'intolleranza alimentare	72	I COSMOCEUTICI	108
LA VALUTAZIONE PSICOLOGICA	73	L'acido retinoico	108
La Valutazione dello Stato Cognitivo	73	Gli estrogeni	109
La Valutazione dello Stato Affettivo	73	ATTIVITA' PSICOLOGICA	110
I DISTURBI DEL SONNO	73	Esercizi autonomi di rilassamento	110
IL TONO DELL'UMORE	76	Il training autogeno di schultz	111
LA VISITA MEDICA	77	La musica in terapia	114
NORME DI IGIENE DI VITA E COMPORTAMENTALI	78	LA CORREZIONE	114
ALIMENTAZIONE	78	FITOTERAPIA	114
INTEGRAZIONE	79	le preparazioni	120
COSMETICA	82	OMOTOSSICOLOGIA	124
La detergenza	84	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	127
La protezione	85	Farmaci e cervello	127
La pelle secca	86	Farmaci e sistema immune	129
La pelle grassa	86	Farmaci e metabolismo	130
La aging skin	86	Farmaci e sessualita' maschile	130
I capelli	87	LA TERAPIA SOSTITUTIVA	131
ATTIVITA' FISICA	87	GLI ORMONI DELLA GIOVINEZZA	131

Il concetto di disponibilità biologica	131
Calcolo del numero di molecole	131
Il numero di Avogadro	131
L'ormone somatotropo	131
La melatonina	132
Il dhea	133
Estrogenoterapia	133
Estradiolo	134
Progesterone	134
AGOPUNTURA NEL TRATTAMENTO PREVENTIVO DELL' I.G.	135
IL CONDIZIONAMENTO PSICHICO	137
Biofeedback	137
LA CORREZIONE MUSCOLARE	138
LA CORREZIONE DELL'INVECCHIAMENTO CUTANEO	140
Le Rughe	140
I Materiali	140
Il collagene bovino	140
L'acido ialuronico	141
L'olio silossanico	142
Il filo di goretex	142
Il lipofilling	143
La tossina botulinica	143
TERAPIE ALTERNATIVE	145
CONCLUSIONE	146
BIBLIOGRAFIA	147