

# LA MEDICINA FISIOLÓGICA

La Medicina Fisiologica nasce come naturale evoluzione della Medicina Estetica.

Queste due branche sono collegate tra loro grazie al progredire di un discorso scientifico comune.

S'inizia a parlare di Medicina Estetica nel 1973, quando J.J. Legrand invita i colleghi medici a perseguire non solo il buon risultato clinico ma anche l'aspetto estetico.

Con l'andar del tempo la Medicina Estetica si avvicina sempre più alla prevenzione e ciò perché i trattamenti applicati nei nostri ambulatori non sortiscono un risultato ottimale se manca una buona gestione di sé da parte del paziente. Ad esempio la terapia di un'obesità non dà il miglior risultato possibile senza una rieducazione alimentare, né il trattamento di una panniculopatia senza attivazione motoria degli arti inferiori o la correzione delle rughe senza prevenzione dai raggi solari.

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

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

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

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

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

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

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

Diamo alcuni cenni storici dell'evoluzione della Medicina Fisiologica. Raccolsi i concetti della Medicina Fisiologica, nel 1992, nel testo "Invecchiamento Generale e Medicina Estetica".

Nel 1996 venni convocato nel Principato di Monaco per compilare un protocollo pratico sul benessere per le *Thermes Marines* di Montecarlo. Nasce la prima attuazione pratica dei protocolli di Medicina Fisiologica, il T.I.R.P.® (Trattamento Individuale di Rinvigorismento Psicofisico) che è registrato presso la Direction de l'Expansion Economique del Principato di Monaco tramite Enveloppe Soleau N° MC0111020996.

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

Nel 2000, assieme al Prof. Victor Garcia Presidente della Società Spagnola di Medicina e Chirurgia Cosmetica definiamo "Il marchio di qualità"

Cioè il "Life Quality Medical Centers", da attribuire ai centri medici che operano nel settore della medicina fisiologica, rispettando i protocolli del **Life Quality Medical Program**.

Nell'anno accademico 2002/2003, grazie all'interesse di Víctor J. Garcia, a Barcellona (Spagna), presso l'Università degli Studi UAB, nell'ambito del Master in Medicina Cosmetica e del Envejecimiento, la Medicina Fisiologica è stata inserita come materia di insegnamento universitario. Con il termine di medicina dell'Invecchiamento si intende lo studio valutativo, preventivo, restitutivo e correttivo, utile a ritardare i processi regressivi dell'invecchiamento biologico.

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

All'inizio del II secolo A.C. il poeta latino Terenzio fa pronunciare a Cremete, personaggio del *De Senectute*, la frase: *senectus ipsa est morbus*, volendo con ciò scusarsi per un appuntamento scordato. Quest'affermazione contrasta con il concetto che i latini avevano dell'anziano -avvicinandosi assai più al pensiero di Cicerone che esaltava i vantaggi arrecati dalla terza età- rappresentando questa come un punto di riferimento per i giovani grazie alla saggezza, all' equilibrio, all' acume critico e alla serenità di giudizio che porta con sé.

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

Se sì, l'odierna medicina fisiologica non avrebbe ragione d'interessarsi di questo argomento poiché già la geriatria e la gerontologia si occupano e si dedicano allo studio della vecchiaia.

Ed in verità la frase "senectus ipsa est morbus" indica la certezza che la vecchiaia sia di per se stessa una malattia: nella sintassi latina il termine "ipsa" indica, appunto, certezza. Per Terenzio non c'è dubbio.

Ma noi, forti delle nostre convinzioni circa la differenza tra invecchiamento patologico e invecchiamento fisiologico -che poco oltre andremo a trattare- prendiamo in prestito questa frase e ci permettiamo di giocare con la medesima poiché sappiamo che la vecchiaia è uno stato biologico che può essere fisiologico o patologico a seconda del nostro stile di vita.

Noi vediamo la vecchiaia come un momento della vita nel quale può essere più facile la comparsa di malattie, cosicché sarebbe utile inserire -come di fatto avviene- la medicina fisiologica, con la sua operatività, nel mantenimento del benessere e, in modo importante, nella prevenzione dei danni che possono accompagnare l'invecchiamento generale ed indurre la comparsa di malattie

Per comprendere meglio le nostre affermazioni distinguiamo dunque l'invecchiamento in fisiologico e patologico.

Con il termine d'**invecchiamento fisiologico** intendiamo quello che, attraverso le varie tappe della vita, porta inevitabilmente un organismo alla morte. La morte e la nascita di un nuovo organismo sono necessarie per consentire la ricombinazione genetica alla base della creazione di nuove specie e quindi dell'evoluzione.

L'**invecchiamento patologico** rappresenta, invece, un processo di regressione precoce dell'organismo indotto da una non corretta gestione dello stesso. Un'alimentazione in eccesso, un'attività fisica incongrua, l'uso continuo di sostanze tossiche, l'inquinamento inducono la produzione, in eccesso, di radicali liberi dell'ossigeno con conseguente invecchiamento precoce.

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

La durata media della vita è stata abnormemente aumentata negli ultimi 100 anni. Infatti, da una durata di vita media di 30-40 anni, rimasta costante dalla preistoria al 1500, si è saliti ai 40-50 anni dal 1500 al 1900. Dai primi del '900 ad oggi, la durata media della vita si è raddoppiata passando a 80-90 anni.

Nei prossimi anni si avrà un'inversione della fisiologica piramide che prevede un elevato numero di giovani e un basso numero di anziani, con notevole incremento della fascia medio alta di età. Quest'aumento della durata media della vita, porterà nei prossimi 50 anni ad un'anormale crescita della popolazione anziana (sino al 30% nei paesi più avanzati).

A quest'aumento della durata della vita non corrisponde un uguale aumento della qualità della vita. Nella società moderna, stress, iperalimentazione, sedentarietà, inquinamento e sostanze tossiche determinano l'induzione di patologie nell'anziano, formando una fascia di vecchi malati e non socialmente autonomi. La medicina fisiologica, con la sua opera di ottimizzazione delle funzioni psico-fisiche del

paziente, permette di ridurre la comparsa di patologie, formando una fascia di anziani, non malati, ma sani e produttivi sia sulla piano personale che sociale.

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

**Quali sono le cause che determinano il nostro invecchiamento?**

L' invecchiamento avviene per:

- Glicosilazione proteica. L'aggiunta di zuccheri alle proteine ne altera la funzione.
- Infiammazione. I processi infiammatori danneggiano le strutture biologiche.
- Alterazioni Circolatorie. Inducono danno per mancanza di nutrimento al tessuto.
- Escape dei radicali liberi dell'ossigeno dai mitocondri.

Il **danno biologico da glicosilazione** è determinato dunque dall'aggiunta di zuccheri alle proteine con conseguente alterazione della loro funzione.

In particolare, si ha la formazione iniziale delle Basi di Schiff, a cui segue la formazione dei Prodotti di Amadori e, infine, dei Prodotti di Glicazione Avanzata, detti AGE. L'AGE, a livello cellulare, induce l'attivazione del Fattore Nucleare KB che, a sua volta, determina la trascrizione dei geni per le citochine. In particolare il Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  e l'Interleuchina 6, causando infiammazione.

E, ancora, attiva la NADPH Ossidasi che aumenta lo stress ossidativo cellulare con liberazione di radicali liberi.

I processi infiammatori, definiti con il termine **Inflammaging**, danneggiano tutte le strutture biologiche. Il danno infiammatorio induce l'attivazione dei Macrofagi M1 con liberazione di citochine infiammatorie ad azione chemiotattica per i leucociti. I leucociti attivati liberano ROS inducendo danno tissutale. Il macrofago attivato in fase M1 produce tirosina idrossilasi con formazione di norepinefrina. L'azione delle catecolamine sul microcircolo induce vasocostrizione con alterazione circolatoria.

L'**alterazione microcircolatoria**, caratterizzata da riduzione della perfusione ematica ai tessuti, induce ipossia acuta con liberazione di radicali liberi dell'ossigeno al momento della riossigenazione.

Vediamo che tutte queste cause d'invecchiamento determinano danno biologico attraverso la liberazione di radicali liberi dell'ossigeno che rappresentano, quindi, la principale causa d'invecchiamento biologico.

I **radicali liberi dell'ossigeno**, inoltre, possono sfuggire dai mitocondri e danneggiare ulteriormente la cellula.

I radicali liberi dell'ossigeno vengono prodotti, normalmente, all'interno dei mitocondri, nella catena enzimatica detta *catena del trasporto degli elettroni*. Questa, abbinata alla *catena del trasporto dei protoni*, permette la formazione di ATP e la riduzione dell'ossigeno ad acqua.

La parte finale di questo processo (cessione degli elettroni all'ossigeno) è molto delicata. Interessata in questo processo è la citocromossidasi che regola il passaggio degli elettroni da aggiungere all'ossigeno. L'ossigeno ha sei elettroni nella sua ultima orbita, ma di questi, due girano sullo stesso orbitale con spin paralleli. Per questo, per raggiungere l'ottetto completo, l'ossigeno prende il primo elettrone, ma per prendere il secondo deve prima invertirne lo *spin*. Ciò richiede una frazione di tempo che può portare alla fuga del radicale dell'ossigeno con sette elettroni, altamente reattivo, con danno cellulare.

Il primo danno avviene a livello dei mitocondri, chiamati per questo l'orologio biologico della cellula. La particolare costituzione del DNA mitocondriale (circolare), fa sì che anche una sola delezione possa fermare tutta la lettura dell'acido nucleico e far morire il mitocondrio.

Dal mitocondrio il danno si allarga al nucleo con perdita dei telomeri nei cromosomi. I telomeri mantengono l'individualità dei cromosomi durante il crossing-over. Se mancano, il cromosoma non può separarsi dal suo omologo e la cellula muore.

L'ulteriore diffusione dei radicali liberati porta alla lipoperossidazione delle membrane biologiche cellulari. In questo caso, il bersaglio per i radicali liberi dell'ossigeno è rappresentato dai doppi legami

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

I radicali liberi dell'ossigeno attivano, infine, anche il processo dell'apoptosi attraverso l'aumento degli ioni calcio intracellulari. Questo porta a liberazione del citocromo c dal mitocondrio e all'attivazione della cascata delle caspasi con morte cellulare.

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

I primi tra questi, detti enzimatici, sono la superossidodismutasi, la catalasi e la glutationperossidasi. La superossidodismutasi, contenente nel suo sito attivo rame, manganese e zinco, trasforma l'anione superossido in acqua ossigenata. Questo, di per se, non rappresenta un processo positivo. Infatti, l'acqua ossigenata diffonde liberamente attraverso le membrane cellulari, mentre l'anione superossido deve muoversi mediante i canali di membrana. L'acqua ossigenata è, a sua volta, una fonte di radicali liberi. In presenza di metalli di transizione, quali ad esempio il ferro, si trasforma in acqua ed anione superossido, dannoso per le cellule. Questa reazione è definita Reazione di Fenton.

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

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

Altri antiossidanti, detti non enzimatici, sono rappresentati dalle vitamine E e C. La vitamina E blocca il radicale libero trasformandosi a sua volta in radicale. La vitamina C, con il passaggio dell'acido ascorbico ad acido deidroascorbico, riattiva la vitamina E.

Il **Life Quality Medical Program** rappresenta un protocollo di Medicina Fisiologica indirizzato a prevenire i danni dell'invecchiamento generale. Il suo interesse si rivolge, quindi, non al prolungamento della durata della vita, già raddoppiata negli ultimi 100 anni, ma al miglioramento della qualità della stessa.

Nel Life Quality Medical Program si studia la composizione corporea e l'aspetto fisico del paziente al fine di ottimizzarli. Convivere con un aspetto corporeo gradevole normalizza lo stato psicologico aiutando, secondo la P.N.E.I., le funzioni nervose, endocrine ed immunitarie.

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

Ancora, ci si interessa delle funzioni cognitive del paziente, necessarie al mantenimento di una normale vita di relazione con gli altri. In particolare, si studia con il fine di ottimizzarla la funzione mnesica, prima, tra le funzioni cognitive, a perdere la sua regolarità.

Si valuta lo stato affettivo e, in particolare, la funzione del sonno e il tono dell'umore. Lo stato depressivo induce variazioni endocrine e neurotrasmettitoriali che si evidenziano con riduzione del desiderio sessuale e delle funzioni immunitarie.

Anche lo studio del vissuto comportamentale va approfondito. La trasformazione dell'eustress in distress attiva determinati stati organici e comportamentali negativi sia per il soggetto sia per la sua vita di relazione.

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

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

Entriamo ora nel particolare di questa visita internistica, svolta con un'ottica speciale allo stato fisiologico. Il paziente che accede a questa consultazione viene, inizialmente, sottoposto a un **questionario anamnastico-comportamentale**, utile a evidenziare le irregolarità d'igiene di vita alla base delle alterazioni fisiologiche dell'organismo. Ci si informa dell'alimentazione, dell'attività fisica, del sonno, della cosmetica, del lavoro e dell'assunzione di tossici.

Per quanto riguarda l'alimentazione si indaga sulla quantità e la qualità degli alimenti consumati, di come questi siano suddivisi, sul tempo e il luogo in cui vengono consumati. Sull'assunzione giornaliera di un giusto apporto proteico e sulla relazione psicologica che lega il paziente all'alimento. S'indaga sull'assunzione di integratori. Sulla regolarità della funzione intestinale. Sul tipo di attività fisica, sul tempo di pratica e sullo sforzo sostenuto.

S'indaga inoltre sul sonno e sul suo vissuto. Un sonno regolare è fondamentale sia per la salute fisica, sia per la salute psichica, sia per la memoria. Un sonno normale prevede 4-5 cicli di 100 minuti ciascuno (6-8 ore). Ogni ciclo può essere presso a poco diviso in una fase non REM di 90 minuti e in una fase REM di 10 minuti. Con REM. intendiamo rapidi movimenti oculari.

Nella fase non REM avviene la sintesi proteica utile alla ricostruzione delle strutture usurate durante il giorno. Gli ormoni caratteristici di questa fase sono la melatonina (che induce il sonno) ed il GH che attiva l'anabolismo. La mancanza di sonno non REM porta a perdita di forze con diminuzione delle reattività e stato di disagio del paziente.

Nel sonno REM ci si scarica delle frustrazioni subite durante la giornata. Il paziente sogna ed è attore nei sogni (a differenza dello stato di memorizzazione, dove è osservatore del sogno). Questa fase è caratterizzata da alti livelli di Cortisolo (ormone da stress) e di Testosterone (fantasie sessuali). La privazione del sonno REM determina turbe psichiche con stati di allucinazione, aumento di aggressività ed ipereccitazione.

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

Nella donna, si studia la regolarità del ciclo mestruale, gli eventuali disturbi e la sua mancanza. In particolare si studia la presenza di sintomatologia attribuibile alla sindrome premestruale.

La cessazione del ciclo mestruale, menopausa, deve essere inquadrata nella più vasta alterazione detta climaterio. La cessazione della funzione ovarica porta ad una serie di patologie che devono essere evitate con una corretta terapia sostitutiva. La terapia sostitutiva deve riguardare sia la premenopausa (progesterone) sia la postmenopausa (estrogeni e progesterone)

Ci si interessa poi del tono dell'umore, funzione della concentrazione di serotonina. La misura della tendenza ad uno stato depressivo ci è data dalla Depression Scale.

La reazione da stress indica una serie di reazioni biochimiche necessarie alla difesa del nostro corpo nei confronti dei pericoli esterni. Questa serie di reazioni può divenire negativa se, l'impossibilità a risolvere il pericolo, la fa perdurare nel tempo. Il vissuto di un pericolo induce a livello ipotalamico la produzione di pro-opio-melano-cortina, un polipeptide che si divide in ACTH -che stimola la risposta surrenalica- ed endorfine. Nel pericolo, la liberazione di cortisolo e adrenalina, ci prepara alla difesa e migliora la nostra reazione. Passato il pericolo, le endorfine ci permettono il recupero energetico.

Quando non riusciamo a eliminare lo stato di pericolo, come accade nelle aggressioni psicologiche, la reazione da stress perdura nel tempo inducendo danno. L'iperstimolazione surrenalica porta a stato ipertensivo provocato dall' adrenalina e a riduzione delle difese immunitarie per via della prolungata presenza di cortisolo; l'eccesso di endorfine induce bulimia e impotenza.

Lo stress determina liberazione di somatostatina che inibendo la dopamina provoca un aumento della prolattina. La prolattina inibisce la produzione di testosterone con caduta della libido. A questo, si somma il blocco delle gonadotropine con ulteriore caduta di testosterone per riduzione della funzione delle cellule di Leydig.

Si passa poi allo studio delle capacità mnesiche perché uno dei primi segni della riduzione cognitiva è la perdita della memoria. Questo innesca un meccanismo negativo che porta il paziente a ridurre i propri

rapporti con gli altri per non evidenziare questo problema. La chiusura verso gli stimoli esterni provoca un ulteriore rallentamento mnesico.

Il rilievo di una riduzione della capacità mnesica deve prevedere un trattamento basato sull'aumento degli stimoli esterni e sul miglioramento biologico della funzione. Per ottimizzare le funzioni mnesiche è necessario conoscere la biochimica della memoria. Le informazioni che giungono dall'esterno determinano delle variazioni biochimiche neuronali; queste sono alla base dell'induzione del potenziale post-sinaptico a lungo termine (LTP). Questa stimolazione neuronale è di lunga durata (10-12 ore) e porta al consolidamento delle informazioni acquisite alla notte, nella fase finale del sonno non-REM. L'innescò del LTP prevede la selezione di uno stimolo che sia duraturo ed intenso. Questo per evitare la memorizzazione di tutti gli stimoli che ci colpiscono dall'esterno.

Attenzione, percezione, comprensione e apprendimento sono alla base dell'input iniziale che determina nel neurone una serie di variazioni biologiche che inducono la formazione di proteine specifiche del citoscheletro contenenti l'informazione appresa. Lo stimolo esterno provoca la produzione di acido glutammico che stimola i recettori ionotropici del neurone ricevente, iniziando la depolarizzazione del medesimo. L'acido glutammico, si trasforma in parte in GABA che, a sua volta, provoca la ripolarizzazione bloccando l'azione dell'acido glutammico.

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

Si ha la prima tappa del consolidamento delle informazioni (memoria superficiale). Questa si concretizza con la formazione delle proteine del citoscheletro cellulare, responsabili della memoria profonda (informazione consolidata).

La valutazione mnesica si esegue con due test. Il primo è detto di collegamento visivo. Prevede l'osservazione, da parte del paziente, di 20 foto per 3 minuti. Poi, si danno al paziente altre 14 foto formate da 8 di quelle già viste e 6 nuove. Il paziente deve ricordare quelle già viste.

La seconda prova è detta di collegamento visivo-verbale, perché riguarda sia la memoria visiva sia quella verbale. Prevede l'osservazione, da parte del paziente, di 20 foto accompagnate da un nome, per 5 minuti. Poi, si danno al paziente altre 14 foto formate da 8 di quelle già viste e 6 nuove. Il paziente deve ricordare quelle già viste e riferire il relativo nome.

Si valuta poi lo stato cutaneo e in particolare il fototipo e il fototipo. Con il fototipo si differenzia una cute seborroica da una disidratata e da una sensibile o da una normale.

Il fototipo si evince dal colore dei capelli, della pelle, degli occhi, dalla presenza di efelidi e, soprattutto, dalla risposta all'esposizione solare.

Si valuta, poi, se sono presenti disturbi nel comportamento sessuale. Una normale funzione sessuale prevede la presenza del desiderio che nasce dalle fantasie sessuali costruite a livello cerebrale. Basilare per questo, sia nell'uomo sia nella donna, è una giusta concentrazione di testosterone.

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

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

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

Nell'uomo, la libido induce l'erezione del pene, che permette l'inserimento di questo nella vagina e lo svolgimento del rapporto sessuale. L'eccitazione cerebrale si trasmette per via parasimpatica per indurre la vasodilatazione necessaria all'erezione. Lo stimolo parasimpatico provoca l'attivazione della guanilato ciclasi con formazione di GMP-c e rilassamento dello sfintere muscolare delle arterie elicine. Il GMP-c è rapidamente inattivato dalla fosfodiesterasi 5.

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

Le incapacità erettive possono conseguire a malattie sistemiche, come la neuropatia diabetica o l'arteriopatia occlusiva o possono essere conseguenti a problemi psicologici. L'ansia da prestazione o lo stress negativo possono portare ad un ipertono simpatico con contrazione spastica dello sfintere muscolare delle arterie elicine e assenza della erezione.

La diagnosi differenziale tra patologia organica o psicologica si esegue valutando la presenza delle erezioni notturne (ipertono vagale) presenti nel paziente ansioso e assenti nel danno organico. L'uso dello specialistico Rigiscan può essere sostituito con il test del cerotto di carta, messo alla base del pene prima di coricarsi. Se sono presenti erezioni notturne il cerotto si rompe.

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

Si passa, poi, alla valutazione obiettiva del Life Quality Medical Program.

S'inizia con una classica visita internistica per escludere la presenza di patologie. Si prosegue con una serie di valutazioni, dette fisiologiche, utili a determinare lo stato di funzione degli organi ed apparati.

S'inizia con la **valutazione antropometrica**. Con questo termine indichiamo una serie di misure utili a determinare la composizione corporea: massa grassa, massa magra e massa acquosa. I valori obiettivati rapportati ai valori normali consentono di calcolare il peso ideale soggettivo del paziente.

S'inizia con la determinazione del peso e dell'altezza. Da rapporto tra questi si calcola l'indice di massa corporea o B.M.I. Questo valore, indipendente dal tipo di tessuto -può trattarsi di aumento della massa grassa ma anche, ad esempio, dalla massa muscolare (bodybuilder)- rappresenta solo un indice di tendenza verso alcune malattie che dipendono dall'eccesso di peso: cardiovascolari, articolari, venose e linfatiche.

La composizione corporea si calcola misurando la quantità di grasso, di muscolo e di acqua che compongono il corpo del paziente.

La più semplice tecnica strumentale che consente il calcolo della massa grassa del paziente è la plicometria. La plicometria prevede la misura dello spessore delle pliche di grasso in particolari distretti e il rapporto della somma di queste con la reale quantità di grasso.

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

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

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

La quantità di acqua presente nel nostro corpo può essere determinata con uno strumento, l'impedenziometro, che misura la resistenza offerta dal corpo al passaggio della corrente elettrica (maggiore è la quantità d'acqua e maggiore è il passaggio di corrente). La misura del Total Body Water può anche essere fatta determinando il valore ematico della natriemia e rapportandolo ai valori normali

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

Il mantenimento dei giusti rapporti di composizione corporea prevede, ovviamente, anche un corretto apporto energetico. Il **fabbisogno energetico** di un paziente è uguale al metabolismo basale moltiplicato il fattore di attività e moltiplicato il fattore di stress. Il metabolismo basale indica la quantità di energia necessaria per lo svolgimento di tutte le funzioni base del corpo (metabolismo, battito cardiaco, respirazione, etc.). Questo si calcola moltiplicando la superficie corporea per un fattore e per le 24 ore. La superficie corporea si ottiene con la radice quadrata dell'altezza, espressa in metri, moltiplicata per il peso, espresso in chili, diviso 60. Il fattore di attività varia secondo le abitudini del paziente tra 1,6 e 2,0; il fattore di stress varia tra 1,2, e 1,5.

Si prosegue con la valutazione dello **stato fisiologico della cute**, sia per individuare i danni da foto e da crono aging, sia per programmare degli interventi di tipo restitutivo e/o correttivo. La cute può presentarsi normale, disidratata, sensibile o seborroica. Spesso i vari **biotipi** si sommano o si presentano in modo diverso nei vari distretti del volto. Il **fototipo** cutaneo ci indica la capacità di resistenza della cute ai raggi solari. I parametri necessari alla diagnosi di fototipo sono:

- . Il colore della pelle
- . Il colore dei capelli
- . La presenza di efelidi
- . L'eventuale eritema da esposizione solare
- . L'intensità dell'abbronzatura

La scala europea dei fototipi è quella del Cesarini (dermatologo francese) che prevede 6 possibilità che vanno dalla pelle bianca ed i capelli rossi (particolarmente sensibile al danno solare) alla pelle scura con capelli neri (resistente al danno solare). Esiste anche una scala, simile, messa a punto da un dermatologo americano, Fitzpatrick.

Osserviamo le irregolarità della cute per programmare il giusto trattamento:

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

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

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

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

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

E' importante osservare anche la presenza di macchie pigmentate, spesso conseguenti a un danno da fotoaging. L'osservazione delle pigmentazioni cutanee deve essere completata sotto la luce di Wood (ultravioletta) che consente di differenziare le macchie epidermiche (aumentano d'intensità alla luce di Wood) da quelle dermiche (diminuiscono d'intensità alla luce di Wood).

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

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



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

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

Osserviamo il paziente in posizione eretta per evidenziare sbandamenti in senso latero-laterale o antero-posteriore. Si misura se la colonna vertebrale è diritta, ponendo un "filo a piombo" sulle apofisi spinose delle vertebre e verificando se questo si sovrappone linearmente al percorso della colonna e cade nel solco gluteo. Si verifica, successivamente, se le varie porzioni del corpo sono sulla stessa orizzontale. Si controllano le spalle, angoli inferiori delle scapole, creste iliache, le pieghe glutee e le pieghe poplitee.

Si prosegue con lo studio del piede e in particolare del retropiede e della pianta d'appoggio. La pianta d'appoggio si verifica su di un podoscopio a fluorescenza. L'impronta deve evidenziare le cinque dita; il primo dito deve proseguire con il retro dell'impronta formato da avampide, istmo e retropiede. La regolarità prevede che la larghezza dell'istmo sia uguale a un terzo della larghezza massima dell'avampiede. Un istmo più stretto caratterizza un piede cavo, più largo un piede piatto.

Si passa poi alla misura della **funzionalità articolare**. Questo esame non fornisce un valore assoluto ma uno stato del paziente che è verificato nel tempo, dopo la prescrizione di esercizi di miglioramento della funzione. La misura è fatta a livello della mobilità del cingolo scapolo-omerale, espressa in centimetri; del cingolo vertebro-ischiatico, espressa in centimetri e del cingolo coxo-femorale, espressa in gradi. La mobilità del cingolo scapolo-omerale è data dalla minima larghezza tra le braccia che consente di spostarle, diritte, dall'avanti al dietro. La mobilità del cingolo vertebro-ischiatico è data dalla massima escursione in avanti della dita delle mani rispetto alla punta dei piedi, a gambe rigide. La mobilità del cingolo coxofemorale è data dalla massima apertura degli arti inferiori a paziente seduto.

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

Il **test dei ROM-s** (metaboliti dei radicali ossigeno) indica la capacità del nostro organismo a resistere al danno biologico di questi. I ROM-s rappresentano il terzo livello di danno da radicali liberi dell'ossigeno. Il primo è a livello dei mitocondri, il secondo nella cellula e il terzo alle lipoproteine circolanti nel sangue. Valori alti dei ROM-s richiedono supplementazione di antiossidanti.

Si passa poi alla valutazione di un gruppo di ormoni definito, impropriamente, come "ormoni della giovinezza". A queste sostanze sono attribuite funzioni di mantenimento della giovinezza perché diminuiscono di concentrazione con il passare degli anni. In realtà la loro diminuzione è frutto di un rallentamento metabolico.

L'ormone della crescita è prodotto a livello dell'adenipofisi su stimolo di un realising factor ipotalamico. Il GH ha un suo ritmo circadiano di secrezione che vede un picco notturno durante il sonno e, sia nell'uomo sia nella donna, diminuisce la sua concentrazione ematica con l'aumento dell'età del paziente. Il Growth Hormon mediato dalla somatomedina C attiva l'anabolismo muscolare, osseo e cutaneo. Attraverso la timopentina agisce anche sul miglioramento immunitario.

Poiché stimola la liberazione di glucosio, la sua somministrazione ha effetto diabetogeno. La concentrazione del GH è regolata dall'azione inibitoria esercitata dalla somatostatina sull'ipotalamo. L'aminoacido precursore del GH è l'arginina. Il pasto proteico (arginina, ornitina) stimola la formazione dell'ormone.

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

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

melatonina è legata alla formazione di serotonina: un eccesso della prima porta a deplezione della seconda con comparsa di depressione. Importante in questo passaggio è l'effetto della luce. Il buio facilita la trasformazione della serotonina in melatonina, inducendo il sonno ma diminuendone la concentrazione. È noto, infatti, che esiste un maggior numero di persone affette da depressione nei paesi con poca luce diurna. La melatonina svolge molte altre azioni oltre a quella dell'induzione del sonno. La sua concentrazione diminuisce con l'età e presenta, normalmente, un picco notturno. Per il suo dosaggio vanno considerate le diverse concentrazioni nella giornata, nei liquidi biologici.

Il DHEA è uno steroide prodotto dalla ghiandola surrenale su stimolo del CASH e del CRH. Questo ormone -derivato dal pregnenolone- svolge, come altri androgeni, sia un'azione anabolizzante a livello muscolare, sia uno stimolo della libido facilitando la creazione delle fantasie sessuali a livello cerebrale. L'uso inappropriato può indurre virilizzazione nella donna e induzione del cancro prostatico nell'uomo.

Gli ormoni sessuali, ovviamente diversi nell'uomo e nella donna, determinano la comparsa dei caratteri fenotipici che differenziano i sessi. Gli estrogeni sono prodotti dall'ovaio su stimolo delle gonadotropine ipofisarie, a loro volta stimolate dai releasing factor ipotalamici. La perdita della funzione ovarica determina una caduta della concentrazione di estrogeni e progesterone. Il difetto degli estrogeni, in particolare, determina numerose variazioni metaboliche, principalmente a livello osseo, lipidico e cutaneo, con conseguente invecchiamento precoce della paziente.

Il testosterone è prodotto dal testicolo su stimolo ipofisario. La sua attività periferica è condizionata dalla liberazione dalla proteina di trasporto e dalla sua riduzione. L'azione del testosterone non si limita all'induzione della libido e alla sensibilizzazione degli organi genitali, ma interferisce su tutte le attività metaboliche dell'uomo, sia fisiche (muscolo, osso, etc.) che psichiche (aggressività). Il tempo determina una riduzione nella secrezione del testosterone biodisponibile, mentre rimane costante la concentrazione ematica del testosterone totale, prodotto dal testicolo. La determinazione del testosterone biodisponibile consente di individuare le carenze metaboliche e la caduta della libido, imputabili a questo.

Lo studio delle popolazioni linfocitarie consente di verificare la funzionalità delle difese immunitarie. Si determina il numero totale dei linfociti, la percentuale di T helper e di T suppressor e la concentrazione dei natural killer.

La valutazione delle intolleranze alimentari consente di individuare gli alimenti responsabili di disturbi che seguono l'assunzione di detto alimento. La mucosa intestinale permette il passaggio anche di componenti alimentari non completamente digerite. Queste, a differenza dell'allergia, IgE mediata, stimolano le IgG e determinano un'attivazione complementare che è evidenziata clinicamente con particolari disturbi.

Il dosaggio delle endorfine ci indica il vissuto da stress. In particolare, il loro aumento è un indice di distress. L'aumento delle endorfine aumenta la sensazione di fame e riduce l'azione del testosterone con riduzione della libido ed impotenza.

Completiamo la valutazione diagnostica con lo studio delle variazioni genetiche studiando principalmente un polimorfismo a singolo nucleotide (**Single Nucleotide Polymorphism o SNP**). Lo studio degli SNPs è molto utile poiché variazioni anche di singoli nucleotidi possono influenzare i processi metabolici del nostro organismo condizionandone la risposta nei confronti di alimenti, agenti chimici, farmaci fino ad arrivare a una diversa predisposizione verso le varie patologie.

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

In particolare, si valuta:

#### **assenza della lattasi**

Quando la variazione è presente in entrambe le copie del DNA (CC), essa causa una ridotta espressione dell'enzima lattasi nei microvilli dell'intestino tenue; questa ridotta espressione fa sì che il lattosio

venga digerito sempre meno portando a manifestazioni cliniche come coliche, crampi, meteorismo e diarrea.

#### **rischio celiachia**

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

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

#### **recettore per gli attivatori dei perossisomi gamma**

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

#### **metilene tetraidrofolato reduttasi**

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

#### **convertitore dell'angiotensina**

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

#### **alcol deidrogenasi 1c**

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

#### **citocromo p450 1A2**

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

#### **lipoproteina lipasi**

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

#### **apolipoproteina c3**

L'apolipoproteina C3 (APOC3) è una lipoproteina capace di legare i lipidi e deputata al trasporto di colesterolo e trigliceridi ai vari tessuti ed organi, attraverso la circolazione. La variazione può portare a ipertrigliceridemia, con un rischio circa quattro volte più elevato di insorgenza di patologie cardiovascolari e arteriosclerosi

#### **recettore della grelina**

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

#### **recettore adrenergico beta 2**

Le cellule lipidiche contengono il prodotto del gene del recettore adrenergico Beta 2 (ADRB2), la proteina ADRB2. Essa influisce sulla mobilitazione del grasso, stimolata per via ormonale e sensibile alle variazioni dei livelli di catecolamine.

#### **recettore adrenergico beta 3**

si pensa che una mutazione del recettore adrenergico beta 3 sia uno dei geni che influenza l'accumulo del grasso nel corpo per **alterata dispersione energetica**.

**gene associato alla massa grassa e all'obesità**

Il polimorfismo nel gene FTO comporta una predisposizione ad accumulare grasso corporeo con più facilità per una maggiore concentrazione plasmatica di ormone leptina, che aumenta lo stimolo della fame.

#### **motilina**

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

#### **superossido dismutasi 2**

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

#### **glutazione S-transferasi m1**

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

#### **catalasi**

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

#### **interleuchina 6**

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

#### **fattore di necrosi tumorale**

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

#### **interleuchina 10**

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

#### **recettore per la vitamina D**

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

#### **(collagene 1 di tipo α1)**

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

#### **citocromo p450 19A1**

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

#### **enzima catecol-O-metiltransferasi**

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

#### **recettore per gli estrogeni di tipo 1**

Il polimorfismo del gene *esr1* è associato a una disfunzione recettoriale con ridotta risposta agli estrogeni endogeni e un maggiore rischio di osteoporosi.

#### **recettore per gli androgeni**

Il polimorfismo del gene *androgen* indica una maggiore sensibilità allo stimolo androgenico. Questo determina un aumento di incidenza di acne e di alopecia e, nell'uomo, si ha una maggior predisposizione al tumore della prostata.

#### **trasportatore della serotonina**

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

#### **recettore della dopamina D2**

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

#### **proteina associata a capacità cognitive e della memoria**

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

#### **collagene di tipo 3 alfa1**

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

#### **proteina della matrice extracellulare emilina1**

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

#### **acido ialuronico sintetasi**

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

#### **stromelisina-1 o metalloproteinasi di matrice di tipo 3**

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

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

Vediamo ora come la Medicina Fisiologica, tramite il Life Quality Medical Program, interviene nella **prevenzione dei danni dell'invecchiamento generale**. L'operatività principale della medicina fisiologica è quella preventiva basata sulla rieducazione comportamentale del paziente. La corretta gestione del corpo da parte del paziente è la base dell'ottimizzazione fisiologica e del mantenimento dello stato di salute.

S'inizia con la programmazione di una corretta **alimentazione**. Questa dovrà essere variata e composta da tutti i macronutrienti. La quantità sarà divisa in 5 pasti dando la preferenza agli zuccheri, principalmente complessi, nella prima parte del giorno ed alle proteine nel pasto serale. La giusta quantità di cibo sarà calcolata tramite il fabbisogno energetico del paziente. Ciò per regolare l'introduzione calorica ed evitare ad eccessi o a difetti della stessa.

Nella compilazione del programma alimentare, saranno ovviamente eliminati i cibi responsabili di intolleranza. Questi alimenti sono sospesi per un periodo medio di 3 mesi e, successivamente, gradualmente reintrodotti.

Collegato all'alimentazione, è il corretto funzionamento dell'attività intestinale. Per questo si integra l'alimentazione di fibre grezze. E si ripristina la flora batterica intestinale spesso alterata da diete incongrue. L'assunzione dei prebiotici consente questa regolazione e migliora la funzione intestinale.

Si passa poi all'integrazione alimentare per compensare eventuali mancanze della dieta. Si prescriverà una capsula di un polivitaminico con sali minerali ed oligoelementi per compensare la carenza di queste sostanze. Gli alimenti che ingeriamo sono conservati, raffinati, trattati e cucinati, questi processi determinano la scomparsa d'importanti principi attivi che devono, conseguentemente, essere introdotti dall'esterno.

Importante è il rispetto del giusto apporto proteico: secondo le più recenti indicazioni, 1 grammo per chilo di peso ideale. Si ricorderà al paziente che la parte proteica edibile nella carne è il 25%, nel pesce e nei latticini il 20%, nelle uova e nei legumi il 15%. Qualora, alla fine della giornata, non si sia assunta la quantità stabilita, si può compensare con un integratore proteico in polvere o in barretta.

L'apporto proteico favorisce, oltre al mantenimento della corretta struttura e funzione del nostro corpo, anche il mantenimento del corretto peso corporeo. Infatti le proteine inducono un aumento dell'attività termogenetica. Inoltre, assunte poco prima del pasto, stimolano le secrezioni digestive, preparandoci ad una corretta digestione degli alimenti.

Importante è anche l'apporto di acidi grassi polinsaturi omega 3, non sintetizzabili dal nostro organismo. L'acido  $\alpha$ -linolenico (18:3; ALA), l'acido eicosapentaenoico (20:5; EPA) e l'acido docosaesaenoico (22:6; DHA) devono essere introdotti con la dieta (pesce) o con un supporto integrativo. L'eccesso di omega 6 altera il metabolismo delle prostaglandine facilitando nel paziente la comparsa di processi infiammatori e malattie cardiovascolari. L'alimentazione ricca in carne sbilancia il rapporto a favore degli omega 6.

In base alle risposte dei polimorfismi genetici si regolerà sia l'apporto degli alimenti, sia degli integratori e si aiuterà il paziente nei casi di irregolarità genetica del senso di fame.

Nella rieducazione comportamentale, si cercherà di far comprendere la necessità di migliorare le condizioni ambientali, per quanto possibile, ed eliminare l'assunzione di sostanze tossiche o a effetto vasocostrittore, come il **fumo**: questo ultimo particolarmente negativo per la cute nella donna e per la vascolarizzazione del pene nell'uomo. La dipendenza da fumo è un grande problema che, oggi, interessa in modo particolare la donna, con alterazioni della cute definite dagli autori inglesi come: *smoker's face*.

Il fumo di sigaretta determina:

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

Vari sono i mezzi utili per aiutare il paziente fumatore a smettere. Recentemente risulta particolarmente valida la Vareniclina che compete con la nicotina sugli specifici recettori.

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

Il termine deriva da quello primitivo dell'Endofarmacologia, che conia nel 1990, per indicare una stimolazione dell'organismo al fine di ottimizzare la produzione di elementi funzionali e strutturali dello stesso. Nasce da un concetto biochimico, la costante di Michelis e Menten, secondo il quale le reazioni enzimatiche sono ottimizzate nella produzione dei loro prodotti mediante l'aumento delle quantità dei substrati e degli enzimi di trasformazione. Le reazioni biologiche sono tutte caratterizzate dall'ingresso del substrato nel sito attivo dell'enzima, dalla trasformazione stereochimica di questo, dalla formazione del prodotto di reazione e dalla liberazione di quest'ultimo. La costante di Michelis e Menten afferma che aumentando le quantità di enzima e di substrato abbiamo come conseguenza un aumento della quantità di prodotto di reazione. Da ciò, l'endofarmacologia propone l'assunzione di alte concentrazioni di precursori per ottimizzare le quantità di prodotti di reazione.

A questo punto ci si può chiedere, ma perché aumentare i precursori quando si può somministrare direttamente il prodotto preformato? La somministrazione del prodotto preformato può causare dei problemi da eccesso di sostanza con conseguenti feed-back negativi in caso di sostanze ormonali e/o internalizzazione e reclutamento recettoriale in caso di ormoni o neurotrasmettitori, o reclutamento recettoriale. In tutti i casi abbiamo una trasformazione della fisiologia, un evento contrario alle nostre finalità.

L'endomodulazione consente, invece, indipendentemente dalla quantità di precursori somministrate, di ottenere un'ottimizzazione del prodotto di reazione senza mai causare un eccesso di questo. Infatti, con l'endomodulazione stimoliamo la formazione di prodotto di reazione ma, quando anche una sola molecola di questo è in eccesso, non potendo proseguire la normale via metabolica, si inserisce nel sito allosterico dell'enzima bloccandone la funzione ed impedendo la formazione di ulteriori quantità della stessa.

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

Per esempio, possiamo ridurre il senso di fame stimolando la formazione di serotonina con triptofano e di colecistochinina con fenilalanina. Possiamo stimolare la biosintesi surrenalica di steroidi supplementando il precursore pregnenolone in forma vegetale (diosgenina). Possiamo attivare l'anabolismo del corpo facilitando la formazione di GH con una supplementazione di arginina. Possiamo ottimizzare la concentrazione di serotonina, riducendo lo stato depressivo e ottimizzare la concentrazione di melatonina, riducendo le irregolarità del sonno, supplementando triptofano.

Quando l'endomodulazione non migliora le concentrazioni ormonali, si può passare al trattamento sostitutivo, ma somministrando solo le quantità necessarie a compensare il difetto. Gli eccessi posologici possono, infatti, indurre un feed back negativo con blocco definitivo della produzione ormonale endogena.

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

Passiamo poi al trattamento delle cause dell'Aging. Abbiamo detto che tutti i processi d'invecchiamento portano ad un eccesso di ROS, iniziamo perciò con un trattamento antiossidante.

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

Affrontiamo poi direttamente le cause, cioè l'Inflammaging, la Glicazione proteica e l'Escape Mitocondriale dei radicali liberi dell'ossigeno.

**Inflammaging.** Fisiologicamente i processi pro-infiammatori sono regolati da processi anti-infiammatori. Questo per evitare eccessivo danno biologico conseguente alla reazione infiammatoria. Con l'avanzare dell'età il sistema immune subisce un graduale deterioramento definito con il termine d'Immunosenescenza. Nell'Immunosenescenza:

- Diminuisce il numero di mast cells
- Diminuisce la citotossicità dei NK
- Diminuisce la chemiotassi e la funzione dei neutrofili
- Aumentano i Linfociti CD 8 e diminuiscono i CD 4
- Diminuiscono le plasmacellule
- Diminuisce la fagocitosi macrofagica con aumento della liberazione di citochine infiammatorie

Questa situazione viene, poi, aggravata dalle variazioni del DHEA caratteristiche dell'invecchiamento.

Tutto questo determina uno spostamento della bilancia di regolazione dell'Inflammaging a favore delle risposte pro-infiammatorie.

Nello stato d'immunosenescenza precedentemente descritto, l'instaurarsi di risposte immunitarie (innate o adattive) verso patogeni stanziali nel nostro corpo (come il Citomegalovirus e l'Herpes virus) inducono una risposta infiammatoria cronica e il conseguente inflammaging. In particolare, i linfociti NK (immunità innata) aggrediscono la cellula infettata dal virus e liberano interferone gamma. Questo, a sua volta, induce il richiamo dei monociti e la formazione dei macrofagi M1. Possiamo, infatti, distinguere due differenti tipi di macrofagi. Quelli proinfiammatori, detti M1, che una volta attivati sintetizzano citochine infiammatorie (IL1 e TBF), enzimi lisosomiali e ROS. E quelli antinfiammatori, detti M2, che liberano citochine regolatrici della risposta infiammatoria (IL10) e stimolano il processo riparativo (collagenogenesi). Inoltre i macrofagi M1 liberano catecolamine che, con la loro azione vasocostrittrice, riducono l'apporto di ossigeno ai tessuti infiammati.

Ciò detto diventa chiara la necessità di bloccare, nell'inflammaging, l'attività del macrofago M1 e trasformarlo in macrofago M2. L'attivazione M1 del macrofago segue dei processi intracellulari che portano alla fosforilazione della mitogen-activated protein kinase p38 e alla lettura dei geni che sintetizzano le citochine infiammatorie. Gli antinfiammatori si inseriscono in alcuni punti di questo processo che può essere ugualmente e più fisiologicamente bloccato agendo sulla espressività genetica. La letteratura ci dice che possiamo inibire la risposta infiammatoria mediante la metilazione del DNA dei macrofagi con l'uso della S-adenosilmetionina.

Per comprendere questo meccanismo d'azione dobbiamo approfondire i concetti dell'epigenetica (scienza che studia le variazioni dell'espressione genica senza alterazione del DNA). L'espressione del DNA è regolata mediante i processi di metilazione, le modificazioni degli istoni e l'interferenza dell'RNA. In particolare è il processo di metilazione a livello del dinucleotide Citosina-Guanina, presente spesso a livello delle regioni promoter del DNA, che comporta l'attenuazione della espressione genica, cioè il silenziamento del gene. Sappiamo che la trascrizione di un gene strutturale (sintesi di RNA messaggero) richiede particolari processi di attivazione -proteine regolatrici- che consentono l'attacco dell'RNA polimerasi e la lettura del DNA con sintesi dell'RNA messaggero. L'RNA polimerasi, per iniziare la lettura del gene strutturale, riconosce delle particolari sequenze nucleotidiche del promoter, dette di consenso. La metilazione dei nucleotidi di consenso determina blocco della lettura del gene e della sintesi delle proteine da questo codificate. Da ciò, l'utilizzazione di SAM consente la metilazione della citosina a livello del DNA del macrofago M1 e porta alla risoluzione dell'infiammazione.

Da ciò evidenziamo la presenza dello stato infiammatorio con la valutazione della Proteina C Reattiva -prodotta dal fegato su stimolazione dell'Interleuchina 6- e la predisposizione genetica mediante lo studio dei polimorfismi responsabili dell'esaltazione del processo infiammatorio. Quindi passiamo al trattamento con S-adenosilmetionina.

**Glicoaging.** Il processo di glicazione proteica deriva dall'eccesso di glicemia che porta al legame delle proteine con gli zuccheri. La valutazione di questo danno può essere facilmente determinata con l'Emoglobina Glicosilata. Il trattamento prevede la diminuzione del valore della glicemia mediante una dieta e, eventualmente, con l'uso di farmaci.

Il trattamento del glicoaging richiede la diminuzione dell'eccesso adiposo, tramite una regolazione dell'apporto energetico indotto dalla dieta e alla attività fisica e la diminuzione delle concentrazioni della glicemia e dell'insulina indotta da farmaci.

I farmaci principalmente utilizzati sono:

- Biguanidi (Metformina). Questi farmaci diminuiscono la gluconeogenesi epatica e facilitano l'assorbimento cellulare del glucosio.
- Glitazoni, questi farmaci diminuiscono la gluconeogenesi ed aumentano la sensibilità delle cellule all'insulina.



. Inibitori dell'alfa-glucosidasi, inibiscono l'attività dell'enzima alfa-glucosidasi riducendo l'assorbimento del glucosio intestinale.

Possiamo, perciò, formulare un fitopreparato che possa avere gli stessi effetti del trattamento su esposto.

- Riduciamo la sensazione di fame con della Griffonia Simplicifolia che contiene 5-OH triptofano, precursore della serotonina capace di stimolare il centro della sazietà. Otteniamo così la riduzione dell'introito energetico.
- Aumentiamo il dispendio energetico con del Citrus Auranticum che contiene Sinefrina capace di attivare i recettori beta 3 degli adipociti.
- Attiviamo la lipolisi con il Coleus Forskohlii che contiene la forskolina capace di aumentare la funzione dell'adenilatociclastasi e la formazione dell'AMP-c. L'AMP-c attiva la lipasi ormono-sensibile diminuendo la concentrazione intradipocitaria dei trigliceridi. Manteniamo alte le concentrazioni di AMP-c bloccando le fosfodiesterasi 3 con Guaranà che contiene la guaranina, base xantina che inibisce l'azione delle fosfodiesterasi e con Yerba Mate contenente caffeina e teobromina, anch'esse basi xantiche.

Inoltre aggiungiamo:

- Gymnema Silvestre che contiene l'acido ginnemico capace di bloccare l'assorbimento degli zuccheri a livello intestinale.
- Chitosano una fibra idrosolubile che si combina con grassi e zuccheri, riducendone l'assorbimento
- Panax Ginseng che contiene ginsenosidi, tra i quali il ginsenoside Rb2 che è capace di inibire la gluconeogenesi palmitato indotta.
- Lagerstroemia Speciosa che contiene l'acido corosolico capace di facilitare il passaggio trans membrana del glucosio attivando i GLUT4 (glucotrasportatori)

Tutte queste azioni sono contenute in un fitopreparato ad azione metformina simile, la Galega Officinalis che contiene aminoguanidina. Questa:

- riduce la concentrazione ematica di glucagone diminuendo la glicemia
- riduce la gluconeogenesi epatica
- aumenta l'assorbimento cellulare di glucosio
- riduce l'assorbimento del glucosio da parte dell'intestino.

Dobbiamo precisare che nella preparazione del fitopreparato si deve quantizzare la concentrazione del principio attivo di base per essere sicuri di una risposta terapeutica corretta e ripetibile.

Sappiamo che in conseguenza della glicazione si ha la formazione iniziale delle Basi di Schiff, a cui segue la formazione dei Prodotti di Amadori e, infine, ai Prodotti di Glicazione Avanzata, detti AGE. L'AGE, a livello cellulare, induce l'attivazione del Fattore Nucleare KB che, a sua volta, determina la trascrizione dei geni per le citochine. In particolare il Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  e l'Interleuchina 6, causando infiammazione. Inoltre, l'attivazione della NADPH Ossidasi aumenta lo stress ossidativo cellulare con liberazione di radicali liberi. Ne consegue che anche nel glicaging si deve trattare sia l'infiammazione che l'eccesso di radicali liberi.

**Escape Mitocondriale dei radicali liberi dell'ossigeno.** Ovviamente, con il valore dei ROMs alto, dobbiamo somministrare degli antiossidanti. Nel contempo dobbiamo ridurre la causa che determina detto incremento. Bisogna, perciò, ridurre l'attivazione anomala della catena del trasporto degli elettroni; cioè l'eccessiva alimentazione e l'attività fisica incongrua. Inoltre, dobbiamo ridurre la produzione di radicali liberi prodotta dall'infiammazione e dal glicaging.

L'ottimizzazione metabolica prosegue con l'uso di **farmaci metabolotropici** e disintossicanti utilizzati per via endovenosa a piccoli boli. Le iniezioni vengono effettuate a giorni alterni con cicli di 10 sedute. Il ciclo si ripete ogni 3 mesi.

I farmaci più utilizzati sono il glutatione ridotto, gli zuccheri fosforilati, solfo-adenosil-metionina e ornitina, citrullina e arginina. Il glutatione ridotto svolge un'azione detossicante tramite i suoi gruppi sulfidrilici, formando gli acidi mercapturici; inoltre svolge la ben nota azione antiradicalica. Gli zuccheri fosforilati migliorano il potenziale delle membrane e le funzioni energetiche della cellula. La solfo-adenosin-metionina migliora i processi di trans metilazione. Ornitina, citrullina e arginina facilitano l'ureogenesi dell'ammoniaca.

L'introduzione a piccoli boli consente un miglior passaggio trans-membrana dei principi attivi, particolarmente a livello della barriera ematoencefalica.

Il trattamento della **funzione motoria** prevede sia una corretta attività fisica, sia il riassetto posturale. Lo sport, condotto in maniera costante e senza sforzo, migliora sia lo stato fisico che quello psichico. Lo sforzo fisico eccessivo induce una reazione da stress con i danni conseguenti a questa, oltre all'attivazione dell'escape dei radicali liberi dell'ossigeno. Si programmano degli esercizi funzionali, utili al mantenimento dell'attività articolare, del tono addominale e del circolo venolinfatico degli arti inferiori. Gli esercizi dovranno essere quotidiani ed effettuati senza sforzo (frequenza cardiaca massima = 80% (220 - età paziente).

La **posizione del corpo** rispetto ai piani d'appoggio dovrà essere normalizzata, se dalla visita risultassero delle irregolarità. Ginnastica posturale e ortesi plantari sono tra i possibili trattamenti di rieducazione e correzione. Recenti macchine dinamiche computerizzate analizzando i deficit muscolari e portano al lavoro del capo muscolare specifico.

Importante è la regolazione del **sonno**. Dobbiamo regolare tutte le fasi del sonno utili sia all'equilibrio dello stato fisico sia a quello dello stato psichico. Numerose sostanze agiscono a livello dei recettori del GABA, con effetto ansiolitico ed ipnoinducente. Il primo passo, però, è quello di creare un habitat che faciliti il vissuto del sonno. Posto confortevole, assenza di suoni e, principalmente di luci. Queste, infatti, bloccano il passaggio della serotonina a melatonina. Il secondo passo è la somministrazione dell'endomodulatore contenente triptofano per ottimizzare la formazione di melatonina. Due capsule la sera prima di coricarsi a stomaco vuoto. Il terzo passo è la sostituzione soggettivizzata della melatonina. I dosaggi devono compensare la riduzione del valore ematico senza eccedere. Dosaggi alti di melatonina hanno significato nel trattamento di patologie e non nel miglioramento della funzione. Quando i trattamenti esposti non producano alcun risultato si può passare all'utilizzazione di farmaci specifici.

Si passa poi al trattamento dei **deficit cognitivi** alla base dei disturbi di comunicazione. Il primo passo nei deficit mnesici è l'uso dell'endomodulazione che potenzia l'azione di tutti i mediatori della memoria. Due capsule al mattino a stomaco vuoto. Quando l'endomodulazione non è sufficiente, si passa all'uso dei farmaci nootropi, così detti per il loro effetto di miglioramento della memoria. In caso di riduzione mnesica persistente utilizziamo acetil-carnitina, mimetico dell'acetilcolina, al mattino; ed i fosfolipidi, utili alla necessaria fluidità di membrana alla sera. I fosfolipidi, responsabili della fluidità delle membrane biologiche, favoriscono la neosinaptogenesi, migliorando gli scambi interneuronali. Per questa loro caratteristica facilitano, inoltre, l'espressività recettoriale e, quindi, la comunicazione neuronale. Citicolina e magnesio per ottimizzare il LTP. La citicolina migliora le funzioni energetiche delle cellule neuronali e stimola la sintesi dei fosfolipidi. L'acetil-carnitina, con una formula di struttura simile all'acetilcolina, si sostituisce a questo neurotrasmettitore nell'attivazione dello stimolo di rinforzo. Il magnesio compete con gli ioni calcio a livello del recettore NMDA, regolando l'eccitazione cellulare ed evitando l'eccessiva fosforilazione delle proteine di struttura dovuta alle chinasi calcio dipendenti.

I farmaci nootropi di ultima generazione (l'aniracetam al mattino e l'idebenone alla sera) vanno utilizzati quando la perdita di memoria è maggiore. L'aniracetam stimola il recettore ionotropico AMPA depolarizzando il neurone con ioni sodio e attivando il LTP. L'idebenone attiva la sintesi e il turnover

della serotonina e dell'acetilcolina, oltre a proteggere i fosfolipidi dall'azione lipoperossidativa dei radicali liberi dell'ossigeno.

Passiamo ora al trattamento delle variazioni del **tono dell'umore** e in particolare alla tendenza dello stato depressivo. Importante nella prevenzione della depressione è il mantenimento della giusta concentrazione cerebrale di serotonina. La serotonina liberata dal neurone afferente agisce sul neurone ricevente per un breve periodo, poi viene ricaptata e metabolizzata dalle monoaminossidasi (MAO). Il primo punto d'intervento è mantenere una giusta situazione ambientale con i giusti ritmi di luce e buio per consentire una giusta concentrazione di serotonina il giorno e una giusta concentrazione di melatonina la sera. Poi si cerca di ottimizzare la formazione della serotonina con un endomodulatore contenente triptofano. Due capsule al mattino a stomaco vuoto. Infine si passa all'intervento farmacologico con l'uso di farmaci che inibiscano il reuptake della serotonina. O di farmaci che blocchino l'enzima di metabolizzazione (anti-MAO).

Passiamo al trattamento del **distress**. La trasformazione dell'eustress in distress attiva determinati stati organici e comportamentali negativi sia per il soggetto sia per la sua vita di relazione. L'impossibilità della risoluzione dell'aggressione esterna induce il mantenimento nel tempo della reazione biochimica da stress con:

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

Il primo trattamento è l'educazione del paziente a momenti quotidiani di rilassamento. Massaggi, Yoga e Training Autogeno possono in vario modo e a vari livelli rilassarci dalle tensioni quotidiane. Anche semplici esercizi, da far seguire al paziente da solo, possono aiutare a ritrovare momenti privi dalle tensioni generate dai problemi quotidiani.

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

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

Nel nostro corpo, continuamente, si determinano delle derepressioni degli oncogeni, con attivazione dei sistemi di crescita e moltiplicazione anarchica delle cellule. A questa derepressione corrisponde una variazione della composizione antigenica cellulare che consente al sistema immune di bloccare e distruggere le cellule neoplastiche. Anche l'invecchiamento è caratterizzato da una riduzione delle funzioni immunitarie con aumento dell'incidenza alle infezioni e al cancro.

Prima di utilizzare i farmaci è possibile l'uso di fitopreparati quali i Frammenti di Papaya Carica. Questi stimolano:

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

Anche le sostanze di sintesi, quali il pidotimod ad azione immunostimolante, sono utili. Questo attiva, infatti, la citotossicità linfocitaria, la differenziazione dei T linfociti, il rilascio di interferone e di interleuchina 1, l'attività dei linfociti natural killer.

L'alta concentrazione di endorfine induce perdita del desiderio sessuale e, nell'uomo, impotenza. Queste problematiche vanno inserite nel più ampio trattamento dei **deficit sessuali**.

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

Nel maschio tratteremo:

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

Nella donna:

- La diminuzione del desiderio
- La clitorale vulvare
- La dispareunia

La **perdita del desiderio sessuale**, sia nell'uomo sia nella donna, è attribuita a una mancanza di testosterone. Il comportamento sessuale consegue, principalmente, alla stimolazione dell'area preottica mediale, a livello ipotalamico. Il testosterone aumenta la concentrazione di ossido nitrico che stimola la liberazione di dopamina. Si ottiene così un aumento del desiderio sessuale. La necessità di terapia sostitutiva con testosterone può essere verificata, nell'uomo, con il test PADAM. In caso di bisogno, la somministrazione di testosterone deve essere sempre soggettivizzata alle reali necessità del paziente. Preferiamo utilizzare una somministrazione per via transdermica con una crema contenente una determinata quantità di principio per unità di volume. Nella donna in climaterio, quando i valori del testosterone sono inferiori a 20 ngr/dl, si consiglia una terapia con 1 mgr di testosterone al giorno.

Nell'**incapacità erettiva** e, cioè, nell'assenza di erezione, si esegue una terapia con alprostadil intracavernoso. L'introduzione con iniezione intracavernosa di prostaglandina determina un rilassamento dello sfintere muscolare delle arterie elicine con ingresso di sangue ed erezione. Nella perdita dell'erezione e, cioè, quando è presente un'erezione che, però, dura poco tempo (fuga venosa) si esegue una terapia con sildenafil o farmaci similari. Questi farmaci bloccano l'azione delle fosfodiesterasi 5 consentendo un prolungamento dell'azione del GMP-c. Questo mantiene un continuo ingresso di sangue nei corpi cavernosi, compensando la fuga venosa da rilassamento della fascia di Buck. I vari farmaci di blocco delle fosfodiesterasi si differenziano nel tempo d'inizio dell'azione e in quello di durata.

Nella donna i problemi sessuali conseguono, principalmente, alla cessazione della funzione ovarica e alla caduta del tasso ematico di estrogeni. Questi disturbi s'inseriscono in una patologia più vasta conseguente alla cessazione della funzione ovarica detta climaterio.

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

Il trattamento medico del climaterio deve iniziare nella premenopausa e continuarsi nella postmenopausa per tutta la vita della paziente. Nella premenopausa è utile la somministrazione di un endomodulatore contenente il precursore degli ormoni steroidei, utile per ottimizzare la steroidogenesi surrenalica. La postmenopausa richiede un intervento ormonale sostitutivo che iniziato nella premenopausa con somministrazione di progesterone si concluda nella postmenopausa con la somministrazione sia d'estrogeni sia di progesterone. Il calcolo della quantità di estrogeni da somministrare prevede il rapporto tra il valore ematico repertato e i valori normali ottimali. Questo consente una somministrazione per via transcutanea ogni giorno in maniera continua. Anche per il progesterone si deve soggettivizzare la quantità da somministrare. Il valore calcolato viene somministrato per via transcutanea (10 giorni al mese in abbinamento al trattamento estrogenico).

Terminiamo il trattamento ormonale sostitutivo, accennando ai possibili rischi di questa terapia. Dobbiamo subito distinguere il concetto di eccitoproliferativo da quello di cancerogeno. Gli estrogeni sono eccitoproliferativi cioè fanno crescere più velocemente una cellula indipendentemente dal suo stato. Una cellula normale avrà dei benefici da questo stimolo, ma anche una cellula neoplastica verrà stimolata a crescere di più. Quindi gli estrogeni non trasformano cellule normali in neoplastiche ma fanno crescere meglio tutte e due. La trasformazione in cancro di una cellula prevede, invece, delle mutazioni a livello del DNA che, ripetute nel tempo, determinano la variazione della cellula in senso neoplastico.

Dobbiamo ricordare che esiste una possibilità di azione cancerogenetica da parte, non degli estrogeni, ma di alcuni loro metaboliti: le forme 4 idrossilate. La metabolizzazione degli estrogeni prevede una iniziale idrossilazione ed una successiva metossilazione. Una piccola percentuale di estrogeni lega il gruppo OH a livello del carbonio 4. A livello del seno la ricchezza di citocromi CYP1B1 facilita l'idrossilazione in posizione 4. Queste forme, se non sono subito metossilate, possono ossidarsi a chinoni ed indurre mutazione a livello del DNA. Clinicamente nel cancro del seno repertiamo alte concentrazioni di forme 4 idrossilate e dei conseguenti chinoni (forme non presenti nel fibroadenoma). In seguito a quanto detto abbiniamo alla terapia ormonale sostitutiva della donna in climaterio, una crema per il seno contenente inibitori del citocromo B1 e antiossidanti.

Completiamo i trattamenti di ottimizzazione del benessere con il miglioramento dell'**armonia estetica** del paziente. Questo perché la PNEI ci dice che il miglioramento psicologico del paziente provoca anche miglioramento delle funzioni del sistema nervoso centrale, del sistema endocrino e del sistema immunitario.

Il miglioramento dell'estetica del paziente deve sempre rispettare i canoni dell'armonia. Questi sono alla base del concetto del bello e prevedono il mantenimento di una particolare proporzione matematica detta proporzione aurea. Fibonacci prima e Leonardo da Vinci dopo, hanno studiato le proporzioni di un corpo perfetto ed hanno visto che sempre è rispettato il numero aureo di 1,618. Le proporzioni auree sono presenti nell'armonia delle forme costruite dalla natura. Sono presenti nelle opere dell'architettura dell'uomo che vengono definite belle. E oggi sono usate nella preparazione di prodotti commerciali per aumentarne la gradevolezza da parte dell'utilizzatore.

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