

Vol. 12 - n. 2 - 2016

ISSN 2035-0686

JOURNAL of PLASTIC DERMATOLOGY

joined with

UPDATE in PLASTIC SURGERY



Official Journal of ISPLAD and ASSECE
Indexed in EMBASE/SCOPUS

EDITOR in CHIEF
Antonino Di Pietro

Periodico quadrimestrale - Spedizione in abbonamento postale 45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano
in caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tariffa.

Bruno Mandalari
Ruben Caddenino
Paolo Daniele Pigatto
Donatella Tedeschi
Glenda Tettamanti
Fenella Wojnarowska
Torsten Zuberbier

Paolo De Micheli
Luigi Esposito
Jean Paul Gabbud
Selene Gionghi
Uwe Frithjof Haustein
Sarolta Kárpáti
Gudula Kirtschig
Jasna Lipozenčić

AUTHORS

Werner Aberer
Piera Albertazzi
Giuseppe Alessandrini
Mauro Barbareschi
Serena Felli
Laura Bersani
Ching Chi Chi
Mario Cristofolini



ISPLAD



Fosfolipidi, glucosamina, fitoestrogeni e rigenerazione cutanea

Bruno Mandalari¹
Donatella Tedeschi²

SUMMARY

Phospholipids, glucosamine, phytoestrogens and skin repair

In general, apart from the acute damages related to a trauma or an infection, throughout life the anatomical and functional changes in the skin are progressive and the patients get used to the aesthetic changes.

This is particularly true for both the aging skin and the photoaging as well depending on each individual characteristics.

The gradual onset of lesions and progression of the skin changes concern also the most frequent cutaneous imperfections (cellulitis, striae, acne) which are not serious, but highly disturbing for the patient because of their psychological impact.

In this review are described the characteristics of phospholipids, glucosamine and phytoestrogens complexed in a new formulation, which achieves a very important objective, the improvement of all signs of the ageing, realizing the most effective treatment: the regular prevention, adopted as a lifestyle every day.

In many situations, the restructuring of the skin obtained with the phospholipid molecules complexed with glucosamine and phytoestrogens reflects every single property: improvement of the permeability and of cell membrane fluidity, improvement of the synthesis of collagen and of elastic fibers, activities antioxidant and anti-inflammatory, improvement of cutaneous texture and of elasticity, improvement of dermal hydration and of firmness.

Key words: Fosfolipidi, glucosamina, fitoestrogeni, invecchiamento cutaneo, photoaging.

L'immagine riflessa allo specchio documenta inequivocabilmente il fenomeno biologico dell'invecchiamento cutaneo. Non è necessario essere dermatologi per osservare come cambi la cute a tutte le età e nelle più varie condizioni (acne, cicatrici, discromie), o come il tempo lasci i suoi segni (ridotta idratazione, micro-rughe, diminuita elasticità, macchie iper-pigmentate), ma è indispensabile essere dermatologi per stabilizzare la condizione di cute sana e prevenire i danni endogeni, dell'ambiente e del tempo.

Bruno Mandalari



Fosfolipidi, liposomi e terapia transdermica

Il sistema di rilascio di una sostanza (farmaco, cosmetico) per via transdermica è ritenuto da tempo immemore un'alternativa molto attraente, rispetto alle tecniche convenzionali di somministrazione sistemica di terapie o trattamenti. La sfida principale di un *carrier* e di un sistema di rilascio di sostanze per via transcutanea è rappresentata dal superamento della barriera cutanea, che avviene grazie alle formulazioni vescicolari.

Nel lontano 1980, Mezei e Gulasekharan, per primi, hanno dimostrato il potenziale valore dei liposomi nella terapia topica e da allora la ricerca è proseguita fino allo sviluppo degli attuali

sistemi vescicolari lipidici, vettori di sostanze da impiegare a scopi cosmetici e terapeutici.

Nelle ultime decadi, in particolare, molta attenzione è stata posta allo sviluppo di nuovi sistemi di veicolazione dei farmaci (*New Drug Delivery System*, NDDS). Il NDDS ottimale dovrebbe soddisfare due principali requisiti:

1. Liberare il principio attivo (quantità e tempi) secondo le esigenze farmacologiche;
2. Trasportare il principio attivo direttamente nella sede di azione.

In questo ambito, i sistemi vescicolari sono diventati i veicoli di prima scelta nella sommi-

¹ Specialista in Dermatologia, Responsabile Dipartimento di Dermatologia Rigenerativa ISPLAD
² Medico Chirurgo, Specialista in Anatomia Patologica, Scientific Writer, Milano

FOSFOLIPIDI – CARATTERISTICHE E FUNZIONI

- Derivati dalla soia
- Elevata affinità strutturale per le membrane cellulari
- Aderenza alle cellule dello strato corneo dell'epidermide
- Miglioramento di permeabilità e fluidità di membrana
- Limitazione della TEWL, miglioramento dell'idratazione
- Veicolazione di sostanze terapeutiche e cosmetiche
- Ruolo terapeutico sinergico con molecole ad effetto rigenerante anti-aging (zuccheri amminici, glucosamina; fitoestrogeni)

nistrazione/diffusione di principi farmacologicamente attivi e di cosmetici.

I liposomi sono vescicole microscopiche costituite da un volume acquoso completamente avvolto da una membrana lipidica. In genere, la membrana è costituita da un doppio strato di fosfolipidi. Quest'ultimi posseggono una testa che è attratta dall'acqua e una coda idrorepellente. (Figura 1). I liposomi sono strutturalmente identici alle membrane cellulari, sono in grado di caricare molecole farmacologicamente attive e possono quindi essere utilizzati come validi sistemi di *drug delivery*.

I farmaci o le sostanze idrofiliche possono essere caricati nel core acquoso, mentre farmaci o sostanze lipofile si distribuiscono nella fase lipidica del doppio strato fosfolipidico. I liposomi, inoltre, si comportano da "sistemi mascheranti", in grado sia di creare pacchetti di sostanze, che risultano pertanto incapsulate e fisicamente isolate dall'ambiente circostante, sia di proteggere il principio attivo da eventuali processi di degradazione chimica o enzimatica, prima che raggiunga il tessuto bersaglio.

Per le loro caratteristiche, i liposomi non sono preclusi ad alcuna via di somministrazione, men che meno a quella transdermica, dal momento che sono costituiti da fosfolipidi, che sono componenti naturali di tutte le membrane cellulari e che, grazie alla loro affinità ai lipidi di membrana, unitamente alla loro capacità di penetrare attraverso gli strati più profondi dell'epidermide, dal punto di vista biologico, rappresentano un sistema sicuro.

Permettono inoltre di veicolare molecole lipofile senza ricorrere all'impiego di tensioattivi, adiuvanti o co-solventi, che potrebbero rivelarsi tossici.

La selezione degli eccipienti più appropriati,

inoltre, è cruciale per il successo del sistema di rilascio di molecole.

Soprattutto nel caso dei surfattanti, la scelta deve essere molto accurata, per la possibilità di interazioni con la cute o con le sostanze applicate.

Per una dettagliata revisione sui liposomi per la veicolazione topica e transdermica di farmaci, si veda *Touitou et al.*

A questo riguardo, Fospidin® è caratterizzato da un elevato contenuto di un complesso costituito da fosfolipidi estratti dalla soia e da glucosamina, che realizza la sinergia dei rispettivi effetti nel rigenerare i tessuti cutanei.

Oltre alla possibilità di sfruttare le caratteristiche dei fosfolipidi per veicolare sostanze per un impiego topico, queste molecole, somministrate dall'esterno e penetrando attraverso l'epidermide fino al derma (Figura 2 e 3), forniscono un'azione di supporto a favore del turnover cellulare, mediante due meccanismi biochimici: a livello delle membrane cellulari, favoriscono gli scambi osmotici, determinano un miglioramento dei processi di riparazione cellulare necessari per rimediare ai danni ossidativi e compensare gli effetti del *cronoaging*. In secondo luogo, i fosfolipidi hanno una forte azione di supporto nella sintesi dei fibroblasti, dal momento che ne stimolano la duplicazione fisiologica.

I fosfolipidi esogeni derivati della lecitina di soia, contengono un'alta frazione (70% circa) di acido linoleico (acido grasso essenziale polinsaturo) (Fospidin®).

Quando si verifica un'alterazione della barriera idrolipidica di superficie, la quantità di acido linoleico nel sebo si riduce, con conseguenti alterazioni quali-quantitative, quali anomala composizione dello stesso sebo ed aumento della perdita di acqua per via transepidermica (TEWL, *trans epidermal water loss*).



Figura 1.
I Fosfolipidi - estratti dalla soia e ricchi di acido linoleico, favoriscono l'idratazione della pelle e aiutano a mantenere integro il film idrolipidico.



Figura 2.
Fospidin®.



Figura 3.
L'azione di Fospidin®.

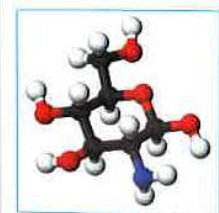


Figura 4.
La Glucosamina - è uno zucchero appartenente alla famiglia dei glicani che favorisce la biosintesi di nuovo acido ialuronico.

Oltre a contrastare il fenomeno del *cronoaging*, i fosfolipidi, mediante l'apporto di acido linoleico, possono pertanto favorire il riequilibrio dello strato esterno dell'epidermide nei casi in cui la barriera risulti danneggiata per esposizione ad agenti esogeni od in particolari situazioni di stress cutaneo.

G glucosamina

La glucosamina, zucchero amminico presente in modo ubiquitario nel corpo umano. È un componente di glicoproteine, proteoglicani, glicosaminoglicani (GAG) e precursore per la sintesi dell'acido ialuronico, con la generica proprietà, riconosciuta da tempo, di preservare l'idratazione e l'elasticità della cute.

In Fospidin®, come sopra anticipato, la glucosamina (Figura 4) è complessata con fosfolipidi e, oltre a sostenere i suoi effetti fisiologici, ne viene veicolata fino in profondità, nel derma.

Tale molecola può infatti fornire il substrato per un'adeguata biosintesi, da parte dei fibroblasti, dei glicosaminoglicani che, per la loro carica elettronegativa, hanno la capacità di scambiare ioni, fissare l'acqua e assicurare così un'adeguata idratazione dermica (la disidratazione è un elemento di assoluto rilievo nell'invecchiamento ed in altre condizioni patologiche della cute), oltre che un corretto assetto fisiologico nel tessuto connettivo.

I GAG fungono pertanto da molecole garanti della isoionia, della isoosmia, della isotonia della sostanza fondamentale del tessuto connettivo, quindi del derma. Si suppone inoltre che lo stimolo attivo operato dalla glucosamina solfato sui fibroblasti per la produzione di GAG possa estendersi anche alla produzione di collagene endogeno.

Recentemente è stato condotto uno studio su fibroblasti di derma umano, che sono stati coltivati in un mezzo di coltura arricchito con due farmaci, singolarmente o associati: glucosamina solfato (per la sua capacità di stimolare la sintesi della matrice extra-cellulare) e/o polidesossiribonucleotide (per le riconosciute proprietà antinfiammatorie e rigenerative).

È stato dimostrato che la somministrazione di glucosamina solfato a fibroblasti cutanei determina la sua incorporazione nei glicosaminoglicani e induce la stimolazione della sintesi della matrice extracellulare. La glucosamina, inoltre, agisce come un amplificatore/potenziatore dell'enzima ialuronosintetasi.

Oltre alle proprietà sopra menzionate, la glucosamina si dimostra molto promettente per la prevenzione ed il trattamento di diverse condizioni patologiche, grazie alle sue attività antiossidanti ed antinfiammatorie.

La maggior parte di queste funzioni è esercitata modulando la risposta flogistica soprattutto attraverso il Nuclear Factor- κ B (NF- κ B), che è in grado di controllare la produzione delle citochine infiammatorie e la sopravvivenza delle cellule.

Per queste ragioni, la glucosamina sta trovando impiego come trattamento complementare ulteriore anche nelle malattie cardiovascolari, nei deficit neurologici, in oncologia ed in diverse patologie della cute.

In relazione a quest'ultimo aspetto e per le caratteristiche della glucosamina sopra riassunte, ormai da diversi anni è riconosciuto un suo ruolo nel programma preventivo e correttivo dell'invecchiamento cutaneo, che si manifesta notoriamente con segni inizialmente reversibili a carico del viso, del collo e del décolleté (lascità, inestetismi, approfondimento delle interlinee cutanee, iperpigmentazione).

GLUCOSAMINA – CARATTERISTICHE E FUNZIONI

- Polisaccaride, precursore dell'acido ialuronico
- Substrato per la sintesi di GAG
- Miglioramento dell'idratazione dermica
- Miglioramento della sintesi di collagene
- Attività antiossidante ed antinfiammatoria
- Miglioramento di texture, turgore ed elasticità della cute

Fitoestrogeni

Risale ai primi anni '20 del secolo scorso la dimostrazione di Bernhard Zondek, della capacità dei fiori di salice di simulare l'attività degli estrogeni, con la conferma dell'esistenza di estrogeni di derivazione dalle piante, o fitoestrogeni. Da allora, la ricerca ha fatto progressi molto importanti e le conoscenze sul ruolo di queste sostanze sono molto avanzate non solo per quanto riguarda l'ambito endocrinologico e ostetrico-ginecologico, ma anche in relazione alla risorsa stessa dei fitoestrogeni, estraibili da legumi e soia. I fitoestrogeni sono molecole in grado di interferire con un elevato numero di processi fisiopatologici, propri di organi ed apparati diversi e di numerose funzioni: riproduzione, rimodellamento osseo, apparato cardiovascolare e nervoso, sistemi immunitario e metabolico, cute.

A causa di questi effetti, i fitoestrogeni in generale, assunti per diverse vie e persino con la dieta, sono terapeuticamente utili nella prevenzione e nel trattamento di sintomi della menopausa, dell'osteoporosi, dei tumori, delle malattie cardiovascolari, neurodegenerative, immunitarie e metaboliche, oltre che dell'invecchiamento cutaneo.

Questa eterogeneità dei *target* terapeutici certamente non indica che i fitoestrogeni siano una panacea con effetti ed azioni indiscriminati, dal momento che la differente risposta terapeutica dello specifico apparato o sistema effettore, dipende anche dalla variabilità stessa d'organo, dalla molteplicità recettoriale e quindi dal meccanismo di azione dipendente o indipendente.

Ai fitoestrogeni in generale, derivati dai semi di soia, sono attribuiti effetti positivi sulla cute: riduzione della morte cellulare indotta da raggi ultravioletti (UV) in cheratinociti posti in coltura, miglioramento dell'elasticità della cute, riduzione della profondità delle rughe ed aumento della produzione di pro-collagene di tipo I.

Per alcuni fitoestrogeni (isoflavone genisteina) è dimostrato anche l'effetto protettivo dose-dipendente contro la senescenza da raggi UV, in fibroblasti di derma coltivati, mediante *upregulation* dell'attività intracellulare dell'enzima antiossidante superossido-dismutasi (SOD). Anche il resveratrolo, un ulteriore comune fitoestrogeno, è un potente antiossidante, con proprietà antinfiammatorie ugualmente potenti. Applicazioni topiche di lozioni contenenti isoflavonoidi fitoestrogenici hanno dimostrato di proteggere topi contro l'infiammazione indotta da raggi UV, l'immunosoppressione e la fotocarcinogenesi. Tale attività protettiva foto-immune dipende dall'attivazione del segnale del recettore per gli estrogeni nella cute ed è inoltre associata a proprietà antiossidanti.

In generale, nell'uomo, l'invecchiamento cutaneo è associato ad assottigliamento, atrofia, secchezza, comparsa di rughe e rallentamento della velocità di guarigione delle ferite.

Nelle donne in post-menopausa, questi effetti deleteri della senescenza sono esacerbati dalla riduzione dei livelli di estrogeni, evidenza che ha portato al ripristino per via iatrogena, mediante terapia sistemica estrogeno-sostitutiva, dei benefici proprio correlati all'estrogeno (ripristino del trofismo cutaneo, miglioramento del corrugamento, della secchezza e dell'effetto

FITOESTROGENI – CARATTERISTICHE E FUNZIONI

- Fito-ormoni derivanti dalla soia
- Azione ristrutturante del tessuto cutaneo: aumento della sintesi di:
 - Collagene (pro-collagene di tipo I e collagene di tipo III)
 - Acido ialuronico
 - Fibre elastiche
- Miglioramento dell'elasticità della cute, riduzione della profondità delle rughe
- Effetto antinfiammatorio (protezione contro infiammazione da raggi UV, immunosoppressione e foto-carcinogenesi)
- Miglioramento della capacità di trattenere acqua e produrre sebo
- Migliorata attività della superossido-dismutasi, effetto antiossidante

barriera), grazie all'incremento della sintesi di collagene, al miglioramento della sintesi (e della morfologia) di fibre elastiche, di collagene di tipo III e di acido ialuronico ed alla migliorata capacità di trattenere acqua e di produrre sebo. Tuttavia, nonostante queste premesse e malgrado ulteriori attività positive su flogosi, guarigione e velocità di cicatrizzazione delle ferite, la terapia a lungo termine con estrogeni sistemici è risultata correlata, come è noto, all'insorgenza di effetti nocivi generali.

Allo scopo di identificare alternative sicure ed efficaci, con maggiore focus terapeutico sulla cute, risultano di particolare interesse gli estrogeni per via topica, ma anche i fitoestrogeni, a parte i modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs, *selective estrogen receptor modulators*), destinati al trattamento di diverse condizioni che esulano dall'ambito di questa trattazione (osteoporosi, neoplasie della mammella, contraccettione).

I fitoestrogeni, pertanto, assumono un ruolo molto importante nella gestione terapeutica topica della cute che è invecchiata non solo per ragioni anagrafiche, ma anche per eccessiva esposizione ai raggi solari.

Uno studio recente, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato l'effetto di una terapia topica a base di estradiolo con quello di un trattamento sempre locale con un fitoestrogeno (genisteina) sulla concentrazione di acido ialuronico nella cute del viso di donne in postmenopausa.

Dopo 24 settimane di trattamento, anche se il braccio trattato con estradiolo ha dimostrato un effetto maggiore, è stato comunque osservato l'aumento della concentrazione di acido ialuronico anche nelle pazienti trattate con fitoestrogeno topico, peraltro in una condizione in cui l'invecchiamento aveva evidentemente già prodotto segni cutanei visibili.

La cute sana e la cute alterata

La cute rappresenta l'organo più vasto del corpo umano, che possiede una prima responsabilità funzionale molto importante: la difesa iniziale dell'organismo verso le più varie *noxae* fisiche ambientali potenzialmente ostili. Tale azione, naturalmente, è ottimale se la cute è sana e integra ed anche se, grazie alle molecole lipidiche e fosfolipidiche di membrana, garantisce una permeabilità tra il *milieu* interno e l'ambiente esterno, in grado di prevenire la perdita di acqua e di elettroliti, che sono essenziali per la vita. Tuttavia, frequentemente e progressivamente nel corso dell'esistenza, l'efficienza della cute si riduce e va preservata con misure preventive o rigenerative efficaci, che si affiancano alle buone norme generali per condurre un'esistenza sana (alimentazione equilibrata, esercizio fisico costante, astensione dal fumo, moderata esposizione ai raggi ultravioletti).

Per i medici, infatti, è molto importante sensibilizzare i propri pazienti verso un concetto semplice, ma troppo spesso trascurato e minimizzato: ogni età richiede particolare attenzione in generale verso il proprio stato di salute e, nel caso specifico, verso le condizioni della propria pelle, che non deve necessariamente essere interessata da patologie gravi (che richiedono diagnosi e terapie mirate), ma che, in quanto organo più accessibile tra tutti all'osservazione diretta, consente attraverso l'ispezione e l'attenzione regolari, di cogliere le prime evidenze di alterazioni, indipendentemente dall'età del paziente. Nel caso della cute, è infatti più frequente rilevare i segni di alterazioni ancor prima che i sintomi vengano segnalati e questo si può verificare a ogni età, nel giovane, nell'adulto e persino nell'anziano, in caso di acne, di cellulite, di disidratazione, o semplicemente durante lo scorrere del tempo, considerato che l'invecchiamento

si esprime con specifiche alterazioni morfologiche, avviene ogni giorno e riguarda tutti.

Non va inoltre trascurato il cosiddetto stress cutaneo, espressione aspecifica, che indica diverse condizioni morbose molto eterogenee tra loro, nelle quali tuttavia la componente emotiva e da ansia è il determinante comune per l'insorgenza di segni e sintomi cutanei (Tabella 1).

Tabella 1. Lo stress cutaneo: segni e sintomi.

Segni e sintomi	Descrizione
Dermalite	Stato flogistico, anche su base atopica
Eritema	Aumento della vascolarizzazione localizzato, a chiazze, o diffuso
Orticaria	Eruzione cutanea con ponfi e macchie, pruriginosi
Eruzioni	Esantema, macchie, alterazioni del colorito cutaneo, rash
Desquamazione	Esfoliazione dell'epidermide in squame di varia dimensione
Brufoli	Piodermiti di un follicolo pilifero. Foruncoli
Prurito	Irritazione cutanea che induce al grattamento
Brucciore	Sensazione dolorosa associata ad escoriazione cutanea
Acne	Dermatosi infiammatoria del follicolo pilosebaceo e del tessuto perifollicolare

Acne

Nel caso dell'acne vulgaris, la cui patogenesi è oggetto, da anni, di un dibattito molto acceso, attualmente si ritiene che sia essenzialmente una patologia infiammatoria cronica. Studi recenti hanno confermato che l'infiammazione è la caratteristica di tutte le lesioni acneiche: il micro-comedone, le cosiddette lesioni "non infiammatorie" (comedoni aperti e chiusi), le papule, le pustole, i noduli, le "cisti", l'eritema "post-infiammatorio", l'iperpigmentazione e le cicatrici.

Il ruolo del *Propionibacterium acnes* è quello di mantenere l'infiammazione sub-clinica durante il decorso della malattia, attraverso diverse vie, la più importante delle quali è l'attivazione dell'immunità innata.

Lo stato di infiammazione cronica, pertanto, persiste attraverso l'intero "ciclo di vita" dell'acne e di tutte le lesioni acneiche, dall'insorgenza fino alla risoluzione, compresi l'eritema e l'iperpigmentazione post-infiammatori, oltre che le cicatrici post-acneiche.

Il paziente portatore di acne, con il progredire del tempo, a diverse età, dimostra lesioni acneiche di volta in volta diverse anche dal punto di vista morfologico.

Invecchiamento cutaneo

Rallentare l'invecchiamento rappresenta una sfida peculiare della società attuale, che sollecita ed impone, ad ogni età, un'efficienza ottimale, imprescindibile da un'effettiva condizione di benessere psico-fisico.

Gli effetti dell'invecchiamento, anche se irreversibili in quanto parte del ciclo vitale, possono essere oggi contrastati grazie, soprattutto, alle conoscenze delle ipotesi sull'eziopatogenesi di

questo processo fisiologico. L'ultima di tali ipotesi, quella sui radicali liberi, è tra le più affidabili ed approfondite, a sostegno dell'invecchiamento anagrafico (su base cronobiologica, genetica ed ormonale) e di quello esogeno ("tossico", da radiazioni).

Lo stress ossidativo gioca un ruolo cardine, nella cute, nel processo dell'invecchiamento. Questa constatazione è vera per quanto riguarda l'invecchiamento intrinseco e persino più vera ancora, per quello estrinseco.

Entrambe le forme di invecchiamento riconoscono nel danno ossidativo al DNA mitocondriale (all'RNA, ai fosfolipidi di membrana ed alle proteine costitutive) un comune denominatore, che può essere prevenuto dalla supplementazione di sostanze antiossidanti attraverso qualsiasi via di somministrazione, per limitare l'insorgenza di alterazioni d'organo, morfologiche e funzionali (Tabelle 2 e 3).

Tali segni e sintomi risultano secondari allo stress esogeno indotto dalle radiazioni ultraviolette e da ulteriori fonti ambientali di specie reattive dell'ossigeno (ROS, reactive species of oxygen, quali per esempio: raggi infrarossi, ozono, inquinamento, fumo di sigaretta), in confronto allo stress ossidativo intrinseco, responsabile del normale invecchiamento cutaneo.

In ogni caso, il trattamento topico è di prima scelta in tutti i pazienti, compresi quelli che sono affetti da foto-danneggiamento lieve e moderato, a causa della semplicità della cura e dei costi associati, del tutto accettabili (Tabella 4).

Rughe e discromie cutanee: Rinestetismi di tutte le fasi della vita

Per quanto riguarda il processo di invecchiamento cronologico, è di comune

INVECCHIAMENTO CELLULARE TEORIE PATOGENETICHE DI IERI E DI OGGI

- Teoria evolutzionistica
- Teoria della regolazione genica
- Teoria della senescenza cellulare
- Teoria immunitaria
- Teoria neuroendocrina
- Teoria dei radicali liberi

Tabella 2. Nel processo di invecchiamento sono coinvolti tutti i diversi costituenti cutanei, con evidenti ripercussioni su aspetto morfologico e rispettive funzionalità.

Costituente cutaneo	Effetto dell'invecchiamento
Pelli	Rarefazione, ispessimento, concentrazione in zone particolari, diminuzione di melanina
Unghie	Fragilità, opacizzazione, ispessimento
Epidermide	Minore effetto barriera, rallentata proliferazione cellulare
Membrana basale	Ridotto legame dermo-epidemico, minore scambio metabolico
Derma	Ridotto sostegno meccanico e strutturale
Ghiandole sudoripare e sebacee	Ridotta produzione di sudore e sebo
Ipoderma	Diminuzione apporto nutritivo
Collagene	Ridotta capacità di sostegno
Fibroblasti	Ridotta produzione di sostanza fondamentale (glicosaminoglicani, glicoproteine), di fibre di collagene e di elastina. Rallentata rigenerazione cellulare
Elastina	Ridotta plasticità e tonicità del tessuto
Acido ialuronico	Ridotti idratazione, turgore e plasticità

Tabella 3. Foto-danneggiamento: aspetti cutanei macroscopici ed istologici.

Aspetti macroscopici	Aspetti istologici
Accelerato invecchiamento cutaneo: cute disomogenea, assottigliata, anelastica	Riduzione e frammentazione di collagene ed elastina
Precoci rughe (profonde e numerose)	Assottigliamento dell'epidermide
Discromie, macchie cutanee	Ridotta capacità di divisione delle cellule basali
Desquamazione, cute coriacea, secca	Ridotta ritenzione idrica (epidermide e derma)
Incarnato giallastro	Alterato trofismo dei fibroblasti
Alterazione del tono e del turgore cutanei	Riduzione dei livelli di GAG
Presenza di lesioni pre-cancerose benigne e/o maligne (cheratosi seborroica, lentigo simplex, cheratosi attinica; epitelomi basocellulari e spinocellulari)	Ispessimento irregolare dello strato corneo

conoscenza come il suo avanzare sia segnato dalla comparsa di rughe: solchi permanenti, lineari e sottili, scavati sulla fronte e sul viso (Tabella 5).

Molto spesso, si osserva la presenza concomitante di discromie, macchie cutanee associate, iperpigmentate, di aspetto variabile.

Anche i meccanismi che regolano la sintesi di melanina risultano infatti danneggiati da radiazioni UV (solari e da fonti artificiali), fumo di sigaretta, smog ed agenti atmosferici (vento), con conseguente produzione irregolare del pigmento, particolarmente evidente su mani e viso (Tabella 6).

Cellulite e smagliature: gli inestetismi più frequenti

All'origine della cellulite coesistono diverse cause: genetiche, endocrine, vascolari, alimentari e comportamentali, responsabili di

Tabella 4. Classificazione del foto-invecchiamento secondo Glogau.

Glogau Photodamage Scale
Tipo I: Assenza di rughe
Anomalia del pigmento assenti o minime
Assenza di cheratosi
Tipo II: Rughe presenti al movimento
Rughe iniziali al movimento della cute ("rughe del sorriso")
Sottili linee ai lati delle labbra e degli occhi
Iniziali lentiggini senili
Assenza di cheratosi
Tipo III: Rughe presenti a riposo
Rughe visibili sempre
Discromie evidenti, teleangectasie
Cheratosi visibile
Tipo IV: "Solo rughe"
Rughe ubiquitarie
Colorito grigiastro o giallastro della cute
Pregressa neoplasia cutanea

Tabella 5. Rughe di espressione e rughe di vecchiaia.

Rughe di espressione (anche su volto giovane)	Rughe di vecchiaia (fisiologiche dopo i 30 anni)
Riflettono la mimica facciale	Connesse a ridotto tono, per alterazione di collagene ed elastina
Si manifestano anche su volto giovane	Riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo
Sono determinate da abitudini posturali (assunte nel parlare o esprimere emozioni)	Rilassamento muscolare
	Zone interessate
	Tra i 30 e i 40 anni > palpebre aree peri-oculari, solco naso-labiale, rime labiali. Segni orizzontali sulla fronte anche a riposo
	Tra i 40 ed i 50 anni > fronte e glabella (accentuazione, "zampe di gallina"). Labbra: assottigliamento; guance: riduzione tono
	Tra i 50 ed i 60 anni > accentuazione segni progressi. Collo: cedimento della pelle
	Tra i 60 ed i 70 anni > guance: assenza di pannicolo adiposo; viso: incavamento
	70 anni e oltre > assottigliamento della cute, fragilità. Ridotto tono muscolare, deposizione sotto-mentoniera del grasso residuo

Tabella 6. Macchie cutanee: caratteristiche, fattori scatenanti e tipologia di pazienti.

Tipo di discromia	Fattore scatenante	Paziente
Ipermelanosi	1. Genetica 2. Cause ambientali (raggi UV, farmaci fototossici, cosmetici, profumi, cerette) 3. Terapia ormonale estro-progestinica; contraccezione	Donne in età fertile, o in terapia ormonale
Lentigo solare	Raggi UV	Soggetto di fototipo I-III* Macchie giallo scuro o nocciola
Melasma gravidico (cloasma)	Estrogeni, progesterone	Donne in gravidanza Macchie scure (griglastre, marroni)
Lentigo senile (cloasma senile)	Menopausa	Donna in età avanzata Macchie brune, tonde
Macchie rossastre	Acne	Adolescenti, adulti
Discromia varie	Patologie sistemiche varie (es. malattia di Addison)	Adulti

Tabella 7. Cellulite: eziologia e conseguenze cliniche.

Eziologia		Conseguenze cliniche locali e generali
Cause genetiche	Predisposizione familiare	Precoce comparsa delle alterazioni
Cause endocrine	Iperattività estrogenica Obesità	Ritenzione idrica
Cause vascolari	Deficit del ritorno di sangue venoso al cuore Rallentata circolazione linfatica	Stasi venosa Stasi linfatica
Stress	Ritmi di vita frenetici e scarso riposo Grave affaticamento fisico e psichico	Condizionamento per insorgenza e aggravamento della cellulite
Cause alimentari e comportamentali	Vita sedentaria Alimentazione non sana Fumo di sigaretta Abiti e scarpe non confortevoli	Aumento di peso Squilibrato apporto di sali minerali, vitamine, antiossidanti Potenziamento fattori di rischio per patologie varie

Tabella 8. Cellulite: aspetti morfologici e sintomatologia.

Tipo	Soggetti	Segni e sintomi
Cellulite compatta*	Soggetti in buona forma fisica con muscolatura tonica poco mobile	Sedi: braccia, ginocchia, cosce e glutei Consistenza dura e dolore alla palpazione
Cellulite molle o flaccida	Soggetti con tessuto ipotonico (persone di mezza età o che variano di peso troppo velocemente ed irregolarmente)	Sedi: interno delle cosce e delle braccia Fluttuazione delle parti interessate durante il movimento e passando dalla posizione distesa a quella eretta
*Cellulite edematosa	Associata alla forma compatta Soggetti con alterato circolo linfatico e venoso (arti inferiori)	Ristagno liquido (glutei e bacino) Aspetto "spugnoso" e gonfio dei tessuti Molto dolore al tatto

Tabella 9. Stadiazione della cellulite.

Stadio	Caratteristiche	Aspetto morfologico
1	Iniziale alterazione del microcircolo Anomala permeabilità di parete Trasudazione plasmatica, ristagno, accumulo nell'interstizio	Edema Stadio reversibile
2	Peggioramento dei fenomeni iniziali Riduzione scambi metabolici e di ossigeno Ristagno tossine	Cute pallida, ipodermica e pastosa
3	Micronoduli in evoluzione Ulteriore peggioramento scambi metabolici Distruzione progressiva del connettivo del derma	Cute "a buccia d'arancia"
4	Macronoduli Fibrosi del connettivo secondaria alla flogosi circostante	Noduli riconoscibili alla palpazione Grave aspetto "a buccia d'arancia" Cute pallida, ipotermica, dolente Stadio irreversibile

caratteristiche alterazioni a carico dei tessuti connettivo e adiposo (Tabelle 7, 8 e 9).

Anche le cosiddette *striae distensae*, più correntemente definite smagliature o strie atrofiche, nonostante ripercussioni psicologiche a volte importanti, nella maggioranza dei casi rappresentano solo un inestetismo della cute, peraltro estremamente frequente, che interessa in prevalenza il sesso femminile, ma non esclude affatto quello maschile.

Le smagliature sono alterazioni atrofiche, lineari e ben delimitate, dello strato dermico della cute. Possono avere una larghezza di 1-10 mm ed una lunghezza anche di svariati centimetri. Si localizzano elettivamente sulla superficie interna delle cosce, sulla parte esterna delle regioni glutee, su fianchi, mammelle e addome, dove appaiono come strie di colore bianco-violeaceo, lievemente infossate e flaccide che, seguendo, in genere, le linee di tensione, attraversano le aree corporee sottoposte ad improvvisi cambi di forma e volume.

Tali cambi si verificano praticamente in tutte le fasi della vita ed in molte circostanze: durante

l'adolescenza, la gravidanza, per aumento di peso o la rapida riduzione dopo una dieta, per incremento o decremento della massa muscolare. Più di rado, le strie atrofiche riflettono una condizione patologica e coesistono con altri sintomi e segni in corso di malattie endocrine (ipersurrenalismo, malattia di Cushing) e genetiche (sindrome di Marfan, di Ehlers-Danlos) (Tabella 10).

Conclusioni

- In generale, a parte gli insulti acuti, traumatici o infettivi, a qualunque fascia di età le modificazioni anatomo-funzionali della cute sono graduali e i pazienti si abituano progressivamente ai cambiamenti estetici. Questo, come sopra descritto, riguarda il foto-invecchiamento e l'invecchiamento cutaneo, inteso come fisiologica progressione del processo di incanutimento dell'organo cute, che dipende dalle caratteristiche individuali di ciascuno.

Tabella 10. Strie atrofiche: fattori di rischio e aspetti morfologici.

Fattori di rischio e cause	Morfologia
Rapide variazioni delle forme corporee in caso di: Predisposizione genetico-costituzionale Età puberale e adolescenza Gravidanza Sovrappeso e obesità Diete ferree e dimagrimento Denutrizione e carenze vitaminiche	Siria cicatriziale indelebile e permanente (per rottura di fibre elastiche e collagene del derma)
Mastoplastica additiva (applicazione di protesi al seno)	Colore rosso-violaceo (stadio iniziale)
Assunzione di steroidi anabolizzanti	Aspetto bianco lucido (stadio avanzato)
Trattamento a lungo termine con corticosteroidi	Lineare, fusata, simmetrica. Contorni frastagliati ed irregolari.
Stress eccessivo e prolungato	Singola, o raggruppata a coppie o triadi
Malattie endocrine (ipersurrenalismo, malattia di Cushing) Malattie genetiche (sindrome di Marfan, di Ehlers-Danlos)	

- La gradualità nell'insorgenza delle lesioni e la progressione delle modificazioni cutanee riguardano anche gli inestetismi più frequenti (cellulite, smagliature) non gravi, ma disturbanti per il paziente, al punto tale da comportare ripercussioni sulla sfera psicologica- e condizioni francamente patologiche, come l'acne, in tutti i diversi aspetti morfologici che la caratterizzano.
- Per quanto sopra esposto riguardo alle caratteristiche di Fospidin®, in tutti questi casi il trattamento più efficace è la prevenzione regolare, realizzata sistematicamente come abitudine e adottata come stile di vita ogni giorno, proprio perché la gradualità delle lesioni cutanee non permette al paziente di cogliere le differenze, realizzando l'assuefazione al progressivo peggioramento.
- In molte situazioni, pertanto, la ristrutturazione della cute realizzata con Fospidin® riflette le proprietà delle molecole fosfolipidiche complessate con glucosamina e fitoestrogeni: miglioramento della permeabilità e fluidità delle membrane cellulari, miglioramento della sintesi di collagene e fibre elastiche, attività antiossidante ed antinfiammatoria,

miglioramento di *texture* ed elasticità della cute, miglioramento dell'idratazione dermica e del turgore. (Figura 5).

- Si tratta di effetti peculiari di Fospidin®, che avvengono in sintonia con i processi ed i ritmi fisiologici della cute.

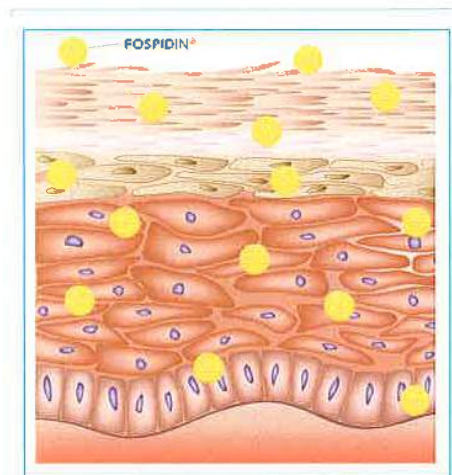


Figura 5.
Meccanismo d'azione di Fospidin®.

Lettere consigliate

- Prasanthi D, Lakshmi PK. Vesicle. Mechanism of Transdermal Permeation: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2012; Vol 5, Issue 1.
- Touitou E, Junginger HE, Weiner ND, et al. Liposomes as carriers for topical and transdermal delivery. *J. Pharm. Sci.* 1994; 83(9):1189-203.
- Di Pietro A, Luppino I. Studio sull'effetto di un gel a base di Fosfidim Π (complesso di fosfolipidi, glucosamina, fitoestrogeni) nel miglioramento di elasticità cutanea, idratazione superficiale e profonda, rughe superficiali. *Journal of Plastic Dermatology* 2014; 10,1,29-34.
- Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1841(3):280-94.
- Feingold KR. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J. Lipid. Res.* 2007; 48(12):2531-46.
- Malaekeh-Nikouei B, Golmohammadzadeh S, Salmami-Chamanabad S, et al. Preparation, characterization, and moisturizing effect of liposomes containing glucosamine and N-acetyl glucosamine. *J. Cosmet. Dermatol.* 2013; 12(2):96-102.
- A cura di: Carlo Alberto Bartoletti, Fulvio Tomaselli, Vincenzo Varlaro. La glucosamina solfato nel programma preventivo dell'invecchiamento cutaneo e precollagen implant. *La Medicina Estetica.* 1995; 4.
- Avantaggiato A, Martinelli M, Palmieri A, et al. Hyaluronic acid: the use of its precursor in skin bio-stimulation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2015; 29(3):647-54.
- Dalirfardouei R, Karimi G, Jamialahmadi K. Molecular mechanisms and biomedical applications of glucosamine as a potential multifunctional therapeutic agent. *Life Sci.* 2016; 16.
- Schlessinger J, Green B, Edison BL, et al. A Firming Neck Cream Containing N-Acetyl Glucosamine. Significantly Improves Signs of Aging on the Challenging Neck and Décolletage. *J. Drugs Dermatol.* 2016; 15(1):47-52.
- Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, et al. Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules* 2015; 5,545-589.
- Gomez-Cabrera MC, Sanchez-Gomar F, Garcia-Valles R, et al. Mitochondria as sources and targets of damage in cellular aging. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50(8):1287-95.
- Katz BE, Lewis J, McHugh L, et al. The tolerability and efficacy of a three-product anti-aging treatment regimen in subjects with moderate-to-severe photodamage. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2015; 8(10):21-26.
- Thornton M, Julie. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5(2):264-270.
- Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 741:230-6.
- Widyarini S, Domanski D, Painter N, Reeve VF. Photoimmune protective effect of the phytoestrogenic isoflavonoid equol is partially due to its antioxidant activities. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2012; 11(7):1186-92.
- Shu YY, Maibach HI. Estrogen and skin: therapeutic options. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2011; 12(5):297-311.
- Patriarca MT, Barbosa de Moraes AR, Nader HB, et al. Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: a double-blind, randomized clinical trial of efficacy. *Menopause.* 2013; 20(3):336-41.
- Kircik Leon H. Re-evaluating Treatment Targets in Acne Vulgaris: Adapting to a New Understanding of Pathophysiology. *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13(suppl 6):s57-s60.
- Chang AI. Expanding Our Understanding of Human Skin Aging. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136(5):897-9.
- Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J. Tissue Viability.* 2016.
- Mandalari B, Di Pietro A. La rigenerazione del tessuto cutaneo. *J. Plast Dermatol.* 2014; 10,1.