Monograph Review

Tessuto Adiposo e Cellulite

Principi di mobilizzazione lipidica e nuove sinergie terapeutiche

a cura di

Mariuccia Bucci

OXYS
PUBLISHING

Tessuto Adiposo e Cellulite

Principi di mobilizzazione lipidica e nuove sinergie terapeutiche

Mariuccia Bucci
Responsabile Dipartimento NutriDermatologia e NutriLipidomica ISPLAD

Indice

La cellulite 4
Patogenesi della "cellulite" oggi 4
Morfologia, anatomia e quadro istologico 5

Il tessuto adiposo 7
Morfologia, anatomia e fisiologia 7
Lipogenesi 9
Lipolisi 9

Tessuto adiposo e cellulite: nuove acquisizioni 10

Dal tessuto bruno una nuova strategia contro l'obesità: l'attivazione termogenica 12

Mobilizzazione lipidica: una nuova terapia 13

Strategia di mobilizzazione lipidica non invasiva: nutraceutica e topica 15

Nuovi approcci e sinergie terapeutiche 17

Protocollo di associazione della mobilizzazione lipidica con le procedure dermo-estetiche 17
Utilizzo Mobilizzatore Lipidico 18

Trattamenti iniettabili 19
Mesoterapia 19
Microterapia 19
Lecilisi 19
Emulsiolipolisi 20

Trattamenti strumentali 21
Carbossiterapia 21
Radiofrequenza non ablativa 21
Criolipolisi 23
Laserlipolisi 23
Cavitazione 24
Lipoemulsione sottocutanea o LESC 24

La cellulite

Patogenesi della "cellulite" oggi

La **"cellulite"** indica un inestetismo cutaneo localizzato generalmente alle cosce, ai glutei e alle ginocchia. L'aspetto esteriore di questa condizione è bene illustrato dal termine *"pelle a buccia d'arancia"*.

Dal punto di vista scientifico, questa alterazione cutanea è meglio conosciuta come **"pannicolopatia edemato-fibro-sclerotica" (PEFS)** o anche come **"lipodistrofia ginoide"** ed indica una condizione alterata del tessuto sottocutaneo che è ricco di cellule adipose. Mentre la prima definizione meglio indica le alterazioni istologiche a carico del derma e del tessuto sottocutaneo che sono alla base della cellulite, la seconda sottolinea il coinvolgimento del pannicolo adiposo e, soprattutto, l'elevatissima incidenza nel sesso femminile. A questo proposito occorre ricordare che l'80-90% delle donne di razza caucasica (obese, magre e dimagrite) è colpita da questo inestetismo.

La **lipodistrofia** è causata da **una degenerazione del tessuto dell'ipoderma**, di natura prevalentemente adiposa, che si trova sotto il derma. La conseguenza di questa degenerazione è l'ipertrofia, causata da una non corretta microcircolazione nel tessuto adiposo, che ne altera le sue più importanti funzioni metaboliche, con aumento del volume delle cellule (e conseguente non uniforme ispessimento sottocutaneo locale), ritenzione idrica, ristagno di liquido negli spazi intercellulari.

Nella manifestazione cellulitica si ha sempre un'infiltrazione nel connettivo di linfa, di grassi, di materiale di rifiuto, di siero, di sali ed il tessuto, a seguito del ristagno di questi liquidi, perde la capacità di eliminarli diventando spugnoso, con noduli più o meno vistosi ed aderenze sclerotiche.

La cellulite, pertanto, non va intesa solamente come un'alterazione estetica, ma come una vera e propria "malattia" dei tessuti superficiali.

Oggi, inoltre, si sa che la sua **eziologia** si fonda anche su **base genetica**.

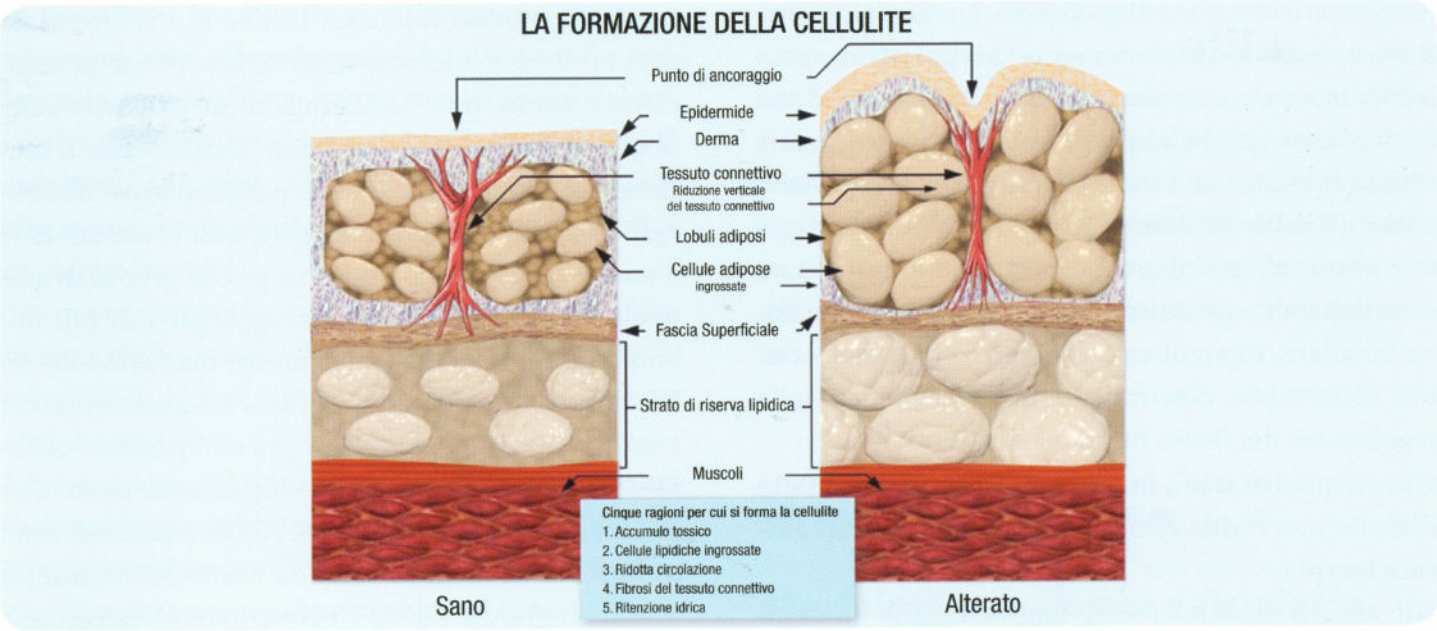
I **fattori ereditari** principali sono: il **sesso** (la PEFS è quasi esclusivamente femminile); la **razza** (le donne caucasiche bianche tendono a svilupparla maggiormente delle asiatiche o delle nere); il **biotipo** (le donne latine la sviluppano maggiormente a livello delle anche, mentre le anglosassoni e le nordiche in generale ne soffrono all'addome); la **distribuzione del tessuto adiposo**; il **numero**, la **disposizione** e la **sensibilità dei recettori ormonali** sulle cellule colpite; la predisposizione a sviluppare angiopatia periferica o insufficienza circolatoria.

Altri fattori predisponenti sono un regime alimentare non equilibrato dove la presenza abbondante di carboidrati e grassi provoca iperinsulinemia e incremento della lipogenesi; l'eccessivo consumo di sale conduce a ritenzione idrica. Una dieta povera in fibre determina costipazione e aumento della resistenza venosa agli arti inferiori con conseguente stasi e iperpermeabilità capillare.

Per terminare, uno **stile di vita sedentario** non fa che contribuire e aggravare la PEFS perché si determina: diminuzione della massa muscolare e incremento di quella grassa; inflaccidimento di muscoli e tendini; diminuzione della pompa muscolare negli arti inferiori con inibizione del ritorno venoso e incremento della stasi.

Anche uno **stile di vita inadeguato** favorisce l'insorgenza della PEFS: l'abbigliamento (es. gli abiti stretti) può causare difficoltà nel ritorno venoso; lo stesso si può dire per scarpe con tacchi molto alti che possono anche provocare danni al polpaccio e conseguenti problemi alla pompa muscolare; la postura (lunghi periodi in stazione eretta o seduta sono causa di stasi venosa); l'abitudine al fumo (provoca alterazioni alla microcircolazione e abbassa l'ossigenazione dei tessuti oltre a provocare la formazione di radicali liberi); l'abitudine a bere alcolici (causa di un incremento della lipogenesi); disturbi della sfera emotiva (provocano un incremento delle catecolamine che ad alte concentrazioni stimolano la lipogenesi).

Possono essere importanti altri disordini coesistenti: disturbi ormonali, circolatori, metabolici,



ginecologici, renali e gastrointestinali. Infine esistono le **cause iatrogene**: l'assunzione di estrogeni, antistaminici, antitiroidei e betabloccanti può contribuire allo sviluppo della patologia (Curri, 1993).

Morfologia, anatomia e quadro istologico

Spesso il termine cellulite è usato anche per quelle condizioni che dovrebbero, più correttamente, essere definite come modificazioni della silhouette ed eccesso di adiposità localizzata.

La vera condizione patologica risiede, realmente, nella cosiddetta **Pannicolite Edemato-Fibro-Sclerotica** (PEFS), affezione degenerativa a carattere evolutivo del tessuto adiposo, dovuta inizialmente ad alterazioni del microcircolo.

Questa condizione patologica mostra un suo **substrato istologico** ben definito e classificabile in almeno quattro diversi quadri evolutivi.

Nel **I° stadio** domina l'edema e il lipoedema con deformazione degli adipociti, conseguente rottura delle membrane citoplasmatiche e fuoriuscita di trigliceridi. Gli adipociti perdono le loro connessioni permettendo la formazione di lacune interstiziali di varia grandezza. Anche il microcircolo mostra alterazioni ben visibili, che si esplicano mediante ectasie vasali, microaneurismi e altri fenomeni che esitano in stasi microcircolatoria.

Nel **II° stadio** gli adipociti subiscono cospicui fenomeni di regressione distrofica, mentre la componente stromale fibrosa circostante i lobuli adiposi tende a ipertrofizzarsi (fig 1). Si osserva, contestualmente, un aumento della microangiopatia ipodermica con accentuazione della vasodilatazione, ipovolemia capillare zonale e iposfigmia per deficit della vasomotilità. L'ipossia distrettuale che consegue a tutti questi fenomeni, determina una significativa diminuzione del trofismo adipocitario.

Il **III° stadio** è caratterizzato da un'ulteriore fibrillogenesi connettivale che tende a incapsulare singoli, o piccoli gruppi, di adipociti dissociati e rarefatti, con formazione di micronoduli (fig 2), a cui consegue uno scompaginamento del confine fra l'ipoderma e il derma. Quest'ultimo mostra una lieve sclerosi diffusa, mentre l'epidermide partecipa all'affezione con un'ipercheratosi focale. Le cospicue alterazioni già evidenziate nel microcircolo, interessano, in questo stadio, anche la parete di arteriole di maggior calibro. Tale fenomeno rende così cospicua la stasi venulo-capillare da aumentare considerevolmente l'ipossia distrettuale che colpisce queste aree. Il danno delle pareti vasali è anche testimoniato da significative microemorragie.

Il **IV° stadio** rappresenta la fase di massima espressione patologica di questo fenomeno. La tipica strut-

turazione in lobuli dell'ipoderma è completamente persa e sostituita da macronoduli irregolari, incapsulati da travate connettivali molto spesse che tendono a schiacciare i pochi adipociti residui, esitando in una diffusa liposclerosi. Fenomeni regressivi si repertano anche a livello del derma (sclerosi focale del collagene e atrofia annessiale), e dell'epidermide che appare assottigliata e, spesso, introflessa. Infine la dilatazione venulare, l'ipovolemia capillare e l'arteriolosclerosi distrettuale, determinano un grave deficit della regolazione del flusso microcircolatorio.

Questi quattro stadi, in parte, coesistono, rendendo difficile una rigida classificazione e quindi un'efficace terapia.

Gli aspetti istologici ben rappresentano la complessità della patogenesi di tale affezione. Essa è caratterizzata da tre eventi essenziali:

1. Abnorme polimerizzazione del tessuto connettivo
2. Alterazioni primitive del tessuto adiposo
3. Alterazioni del microcircolo.

Tali alterazioni, molto spesso, si potenziano combinandosi fra loro e possono produrre ulteriori danni che, a loro volta, favoriscono l'instaurarsi degli eventi scatenanti. Verosimilmente il "primum movens" è da ricercarsi nelle alterazioni degli sfinteri pre-capillari e della conseguente modificazione della permeabilità venulo-capillare. L'edema e il trasudato pericapillare e interadipocitario, ben presto si associano e favoriscono le alterazioni metaboliche delle fibrille collagene che appaiono iperplastiche e tendono ad accumularsi in sede pericapillare e intorno agli adipociti. Le fibre collagene, così drasticamente alterate, si aggregano intorno a piccoli gruppi di adipociti fortemente distrofici. L'aggregarsi di più micronoduli porta alla formazione di macronoduli che hanno un gran riscontro clinico. Le alterazioni del tessuto connettivo, sia nella sua componente cellulare che extra-cellulare, sono condizionate molto dalla funzionalità dei fibroblasti. A loro volta essi sono influenzati fisiologicamente da numerosi fattori: tra questi un grande rilievo è ricoperto dagli estrogeni, i quali attraverso le modificazioni indotte sui fibroblasti inducono e potenziano l'iperpolimerizzazione del tessuto connettivo, l'aumento dell'idrofilia e dell'osmosi interstiziale. La ritenzione idrica favorisce la compressione dei vasi con conseguente cospicua ipossia distrettuale. A sua volta l'ipossia induce l'aumento della produzione di collagene, che aggrava il processo patogenetico.

Gli estrogeni partecipano alla patogenesi della cellulite anche influenzando i recettori degli adipociti con conseguente ipertrofia e anisopoichilocitosi delle cellule adipose.

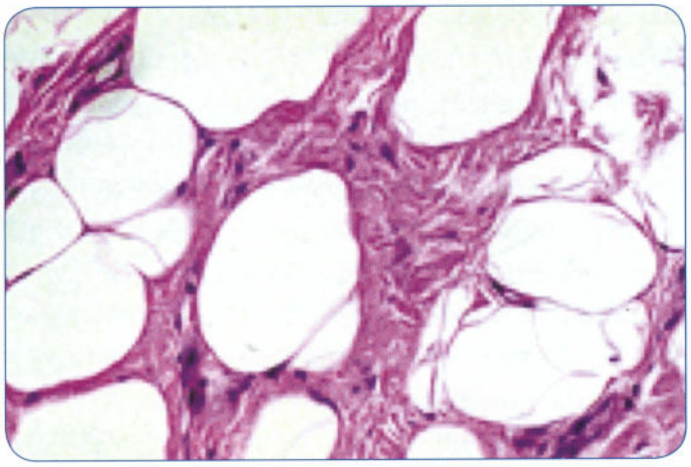


Figura 1

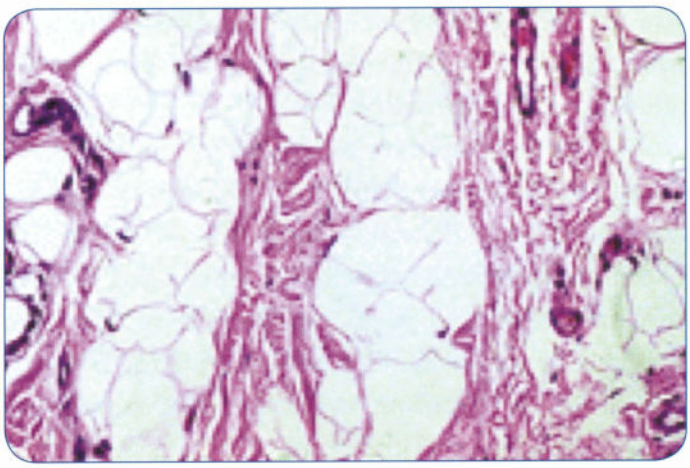


Figura 2

In definitiva, **la cellulite è un'affezione dovuta a una complessa eziopatogenesi multifattoriale, nella quale grande rilievo hanno le alterazioni del microcircolo, della biosintesi del collagene e il trofismo degli adipociti**. A questi elementi, si associano altri eventi direttamente o indirettamente correlati ai tre fattori principali.

Tra questi sembrano avere grande importanza l'influenza degli estrogeni, il fenomeno dell'ipossia, la presenza di alcune citochine infiammatorie e anche alcune alterazioni dell'apparato neurovegetativo.

L'interruzione del "circolo vizioso" che innesca e autoalimenta tale affezione è lo scopo che ogni dermatologo dovrebbe porsi quando è chiamato a fronteggiare questo comunissimo problema (Ferranti, 2011).

Didatticamente possiamo individuare tre forme di cellulite: compatta, edematosa, molle.

La **cellulite compatta** è dura, tende l'epidermide al massimo e si presenta granulosa sotto le dita, aderente ai piani profondi, non si modifica con la posizione. Può essere dolorosa al tatto. La sede più frequente è situata nella metà inferiore del corpo, in un aspetto ginoide e in particolare nelle natiche, faccia mediale delle ginocchia e postero-laterale delle cosce. Può essere anche interessata la regione epigastrica o la regione deltoidea. Predilige le donne non necessariamente obese, in buono stato fisico e con discreta muscolatura.

La **cellulite edematosa** si presenta di consistenza pastosa con nodosità e succulenza declive; è molto dolorosa al tatto o anche spontaneamente. Sono presenti segni obiettivi e soggettivi d'insufficienza circolatoria venosa e/o linfatica degli arti inferiori (edemi, varici, varicosità, teleangectasie, discromie, fragilità cutanea, senso di tensione, prurito, crampi, parestesie). Possono essere interessate le cosce e le ginocchia, ma soprattutto le gambe sono largamente invase e, nel particolare, il tratto polpaccio-caviglia, in un aspetto di "gamba a colonna".

La **cellulite molle** è un tessuto spongioso e "flottante" che ruota sotto le dita, è mobile in senso gravitazionale, modificandosi dalla posizione in piedi a sdraiata; è raramente dolorosa. Interessa prevalentemente la faccia antero-mediale delle cosce e delle braccia; coesiste una muscolatura atrofica, spesso inesistente; sono quasi sempre presenti smagliature, espressione di un disagio delle fibre elastiche del connettivo. È frequente dopo i 40 anni di età. Può considerarsi anche un'evoluzione della compatta. Appare spesso senza discriminazione regionale, dopo un dimagramento mal condotto e troppo rapido o dopo abuso di diuretici o dopo manovre massoterapiche e strumentali irrazionali.

Il tessuto adiposo

Morfologia, anatomia e fisiologia

Morfologia

Il **tessuto adiposo** è un particolare tessuto connettivo costituito da **adipociti** o *fat cells* contenenti grossi vacuoli di lipidi, i quali fungono da riserva energetica in risposta a segnali nervosi e umorali.

Gli adipociti sono sparsi in tutto il connettivo lasso, soprattutto in sede perivasale.

Il tessuto adiposo è un organo diffuso, il più grande del nostro corpo, nel maschio 15-20% e nella femmina 20-30%, localizzato nel sottocutaneo, cavità inguinali, ascellari, logge renali, retroperitoneale.

Il tessuto adiposo ha anche funzioni d'isolamento termico, protezione meccanica e di sostegno.

In base al colore abbiamo due isotipi:

1. **Tessuto adiposo varietà uniloculare o bianco** (fig 3)
   30-40 mm; 150-160 mm,
   Grande vacuolo lipidico, pochi mitocondri

Contiene 90-99% di lipidi, tracce di carotenoidi, acidi grassi liberi, mono e digliceridi, colesterolo e suoi esteri.

Il tessuto adiposo bianco è formato da grosse cellule tondeggianti occupate da un'unica goccia di lipidi *(lipid droplet)*, pochi mitocondri e molti ribosomi. Le *lipid droplet* sono organi cellulari. Sono rivestite da fosfolipidi cui si legano particolari proteine che svolgono un ruolo nella gestione del contenuto energetico.

Ogni cellula adiposa è circondata da una membrana basale ed è avvolta da un intreccio di fibre reticolari. Gli elementi cellulari sono accostati in ammassi divisi in lobuli da setti connettivali in cui si trovano i vasi sanguigni. Ogni adipocita è in contatto con almeno un capillare; il flusso ematico, in rapporto a quello muscolare, è di molto superiore.
Gli adipociti prendono origine dai pre-adipociti. Nell'adulto, l'aumento della massa adiposa avviene per incremento volumetrico. Tuttavia, anche in età adulta ci sono elementi staminali in grado di differenziarsi in adipociti.
L'apporto calorico può determinare in età prepubere un aumento di adipociti. Tale numero rimane invariato a vita. Il numero viene mantenuto costante tra fenomeno ad apoptosi e neo-adipogenesi con un turnover del 10% annuo.

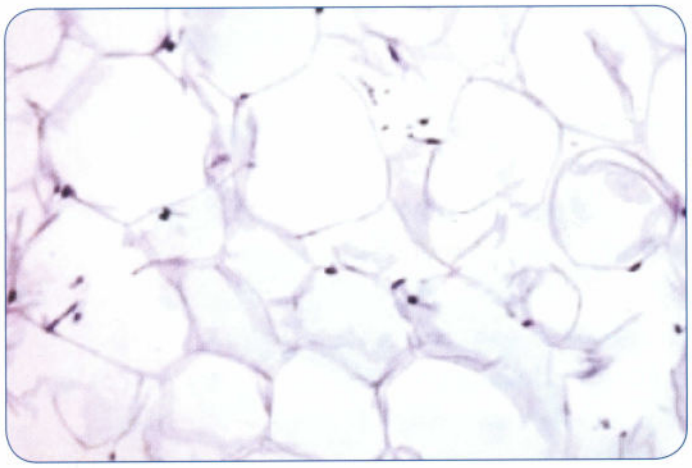


Figura 3 - Tessuto adiposo bianco

2. **Tessuto adiposo multiloculare o bruno** (fig 4)
   15-20 mm; 40-50 mm
   Pochi e piccoli vacuoli lipidici, molti mitocondri
   Espressione di UCP1

Le cellule sono di dimensioni ridotte, poligonali, con molte gocce lipidiche, elevato numero di mitocondri e una ricca rete vascolare. Il tessuto bruno è presente nel feto e nel neonato, poi diventa tessuto adiposo bianco. Produce calore mediante ossidazione dei trigliceridi nei mitocondri (Wu et al., 2013).

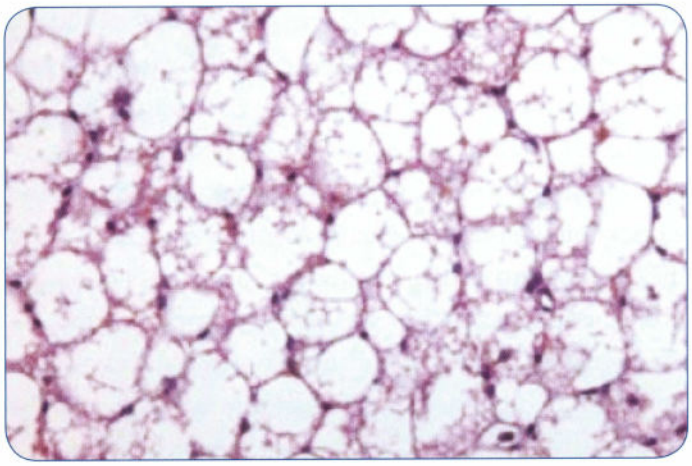


Figura 4 - Tessuto adiposo bruno

Aspetti funzionali

La principale funzione è la gestione delle riserve energetiche.
La crescita o la riduzione della massa grassa si realizzano attraverso una riduzione o un aumento di volume.

Aspetti anatomici e fisiologici

L'organo adiposo è diviso in due distretti: sottocutaneo e splancnico-addominale. Funzione ed entità di deposito sono variabili nei vari comparti, in funzione di età, sesso e attività ormonali.
Nell'uomo il grasso si localizza nella metà superiore del corpo, nella regione addominale, in sede viscerale (adiposità androide), nella donna invece predomina la distribuzione sottocutanea, specialmente nella porzione somatica inferiore, ossia nell'area gluteo-femorale (adiposità ginoide).
Ricerche condotte in vivo e in vitro, indicano che sia i fenomeni di lipolisi che di lipogenesi, vengono regolati in modo diverso nel maschio rispetto alla femmina e nel reparto splancnico rispetto a quello sottocutaneo; quest'ultimo, nel sesso femminile, mostra a sua volta notevoli differenze regionali, evidenti soprattutto tra l'ipoderma della metà superiore del corpo e quello gluteo-femorale.
Lipogenesi e **lipolisi** dipendono dallo stato nutrizionale e sono regolate da fattori endocrini come catecolamine, insulina, ormoni steroidei e alcune adipokine.

Lipogenesi

Il primo passo è la captazione di acidi grassi liberi (FFA), che la lipoproteinlipasi (LPL), sintetizzata dagli adipociti e trasferita alle cellule endoteliali, preleva dalle lipoproteine plasmatiche: chilomicroni e VLDL.

I FFA penetrano dentro gli adipociti per diffusione passiva o trasporto attivo, sono convertiti poi in acil-CoA e legati al glicerolo-3-fosfato ricavato dal metabolismo glucidico. L'esterificazione porta alla formazione di **trigliceridi** racchiusi nel citoplasma dentro le *lipid droplets*.

L'INSULINA esplica una potente azione di stimolo sull'attività della LPL e, quindi, sulla captazione dei FFA e sulla liposintesi.

Mediante la **lipoproteinlipasi (LPL)**, presente nell'endotelio dei vasi che circondano gli adipociti, i trigliceridi (TG) veicolati nel sangue dalle lipoproteine vengono idrolizzati in **glicerolo e acidi grassi**; questi ultimi possono, quindi, attraversare l'endotelio e raggiungere l'adipocita dove vengono riconvertiti a TG (fig 5).

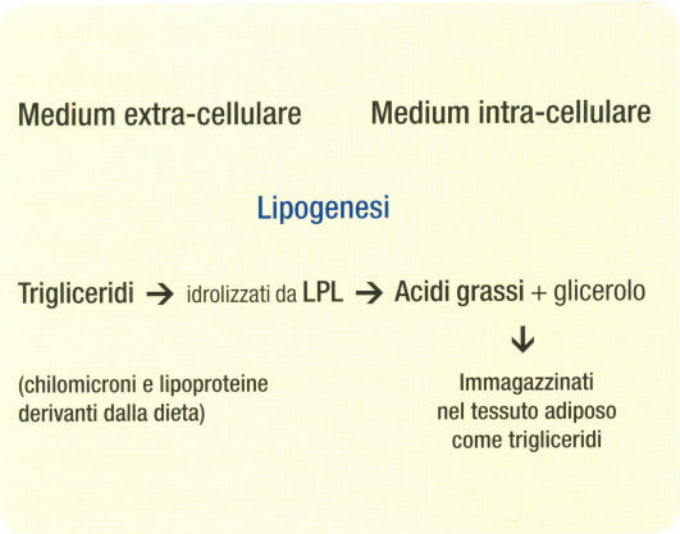


Figura 5

I **tre sottotipi beta** trasmettono l'impulso lipolitico, mentre le **alfa** mandano un segnale antilipolitico.

L'adipocita è l'unico elemento cellulare che ospita sulla sua membrana adrenorecettori agonisti e antagonisti. L'idrolisi dei trigliceridi dipende, pertanto, dal bilancio locale tra questi input di segno opposto.

I **recettori beta** attivano l'enzima di membrana adenilciclasi determinando un aumento di AMPc, il quale, a sua volta, innesca la proteinkinasi (PKA).

I **recettori alfa2** hanno effetto contrario (inibitorio).

In presenza di AMPc, la PKA fosforila la lipasi ormono-sensibile, in tal modo la lipasi, ora attiva, va verso i depositi lipidici dove inizia l'idrolisi dei trigliceridi, in collaborazione con altre lipasi.

Il **recettore beta2**, in condizioni normali, è il più rilevante promotore lipolitico e l'adrenalina il principale ligando. Lo stesso ormone eccita, però, anche il recettore alfa2. Il bilancio tra gli effetti lipolitici e antilipolitici della stimolazione adrenergica dipende, in un determinato distretto, dal rapporto numerico tra unità di tipo beta2 e di tipo alfa2 e da variazioni locali di sensibilità.

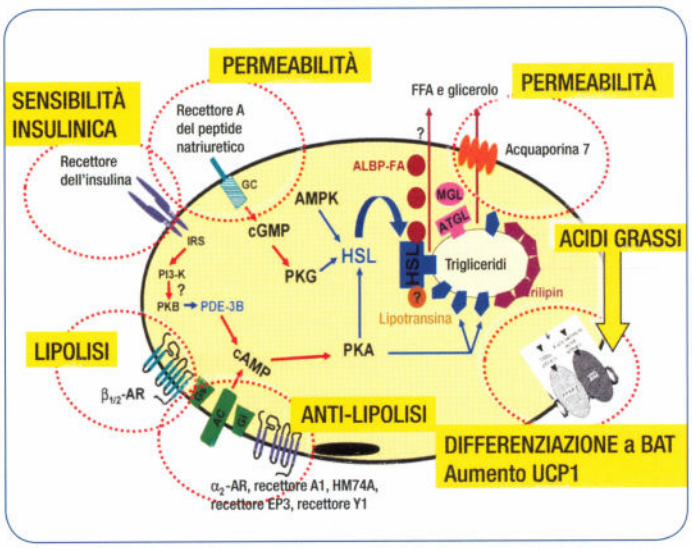


Figura 6

Lipolisi

Nell'uomo gli unici ormoni in grado di avviare la lipolisi sono le **catecolamine** (adrenalina e noradrenalina), che a livello cellulare interagiscono con quattro recettori adrenergici differenti: **beta1, beta2, beta3 e alfa2**.

L'INSULINA è il più potente ormone antilipolitico, incrementa la funzione della fosfodiesterasi, la quale degrada l'AMPc che si forma, per cui rende reversibile l'attivazione della lipasi ormono-sensibile (fig 6) (Terranova, 2008).

Così si spiega come aminofillina e teofillina, che inibiscono la fosfodiesterasi, bloccano la rimozione di APMc con incremento della lipolisi. L'adenosina, invece, inibendo la produzione di AMPc, è antilipolitica (fig 7) (De Campos et al., 2008).

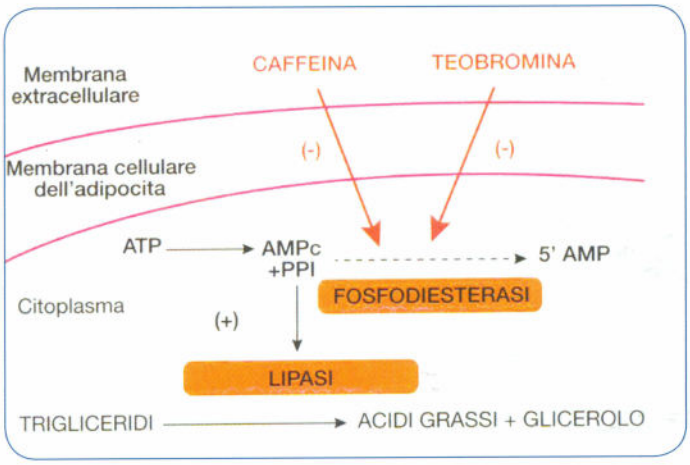


Figura 7

Tessuto adiposo e cellulite: nuove acquisizioni

Tutti gli esperti concordano che per affrontare la cellulite bisogna conoscere le basi fisiologiche della patologia che include **un'anormale iperpolimerizzazione del tessuto connettivo, alterazioni primarie del tessuto adiposo e alterazioni del microcircolo**.

Le alterazioni del microcircolo possono essere causate da un'insufficiente attività degli sfinteri dei precapillari che regolano il flusso sanguigno. Infatti, all'analisi del flussimetro laser Doppler, emerge che il flusso del sangue nelle zone colpite da cellulite è del 35% più basso rispetto a quelle sane.

Solo un occhio poco esperto può confondere la cellulite con l'adiposità localizzata. Nell'adiposità localizzata, infatti, si osservano ipertrofia e iperplasia degli adipociti, mentre nella PEFS esistono alterazioni strutturali del derma, del microcircolo e anche del metabolismo degli adipociti. Queste possono essere associate a ulteriori modificazioni morfologiche oltre che istochimiche, biochimiche e ultrastrutturali.

Anche l'analisi biochimica dimostra una differenza significativa nella composizione dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi nei pazienti obesi che soffrono anche di PEFS.

Il tessuto adiposo non gioca un ruolo importante nell'insorgenza della cellulite, ma è vittima di una situazione microcircolatoria, di un difetto dell'impalcatura fibrosa connettivale, e genera una tensione meccanica attraverso l'ipertrofia.

Il tessuto adiposo è molto plastico; ciò è dovuto alla presenza di elementi mesenchimali indifferenziati, capaci, in caso di necessità, di trasformarsi in ADIPOCITI.

Alla neoadipogenesi si contrappongono fenomeni di apoptosi. Il tessuto adiposo può, inoltre, modulare, direttamente e indirettamente, il flusso ematico che lo attraversa.

Gli adipociti secernono fattori neoangiogenetici e altri fattori che regolano l'endotelio.

Studi recenti hanno dimostrato che in soggetti obesi gli adipociti vanno incontro a ipertrofia con un incremento del rilascio di citochine flogogene che causano fenomeni dolorifici muscolari.

L'adiposità comporta l'attivazione di meccanismi biochimico-cellulari di tipo infiammatorio, che determina fenomeni a distanza di resistenza insulinica e aterosclerosi.

Per alcuni ricercatori **il tessuto adiposo è un organo infiammatorio, per cui l'obesità sarebbe una condizione di flogosi cronica**. Si potrebbe allora dedurre che negli accumuli adiposi distrofici della cellulite i processi infiammatori che si originano possano innescare alterazioni endoteliali, edema (descritto da Curri) e fenomeni di proteolisi enzimatica dei setti interlobulari. La cellulite potrebbe in tal modo rivelarsi degna del suo nome come affezione infiammatoria.

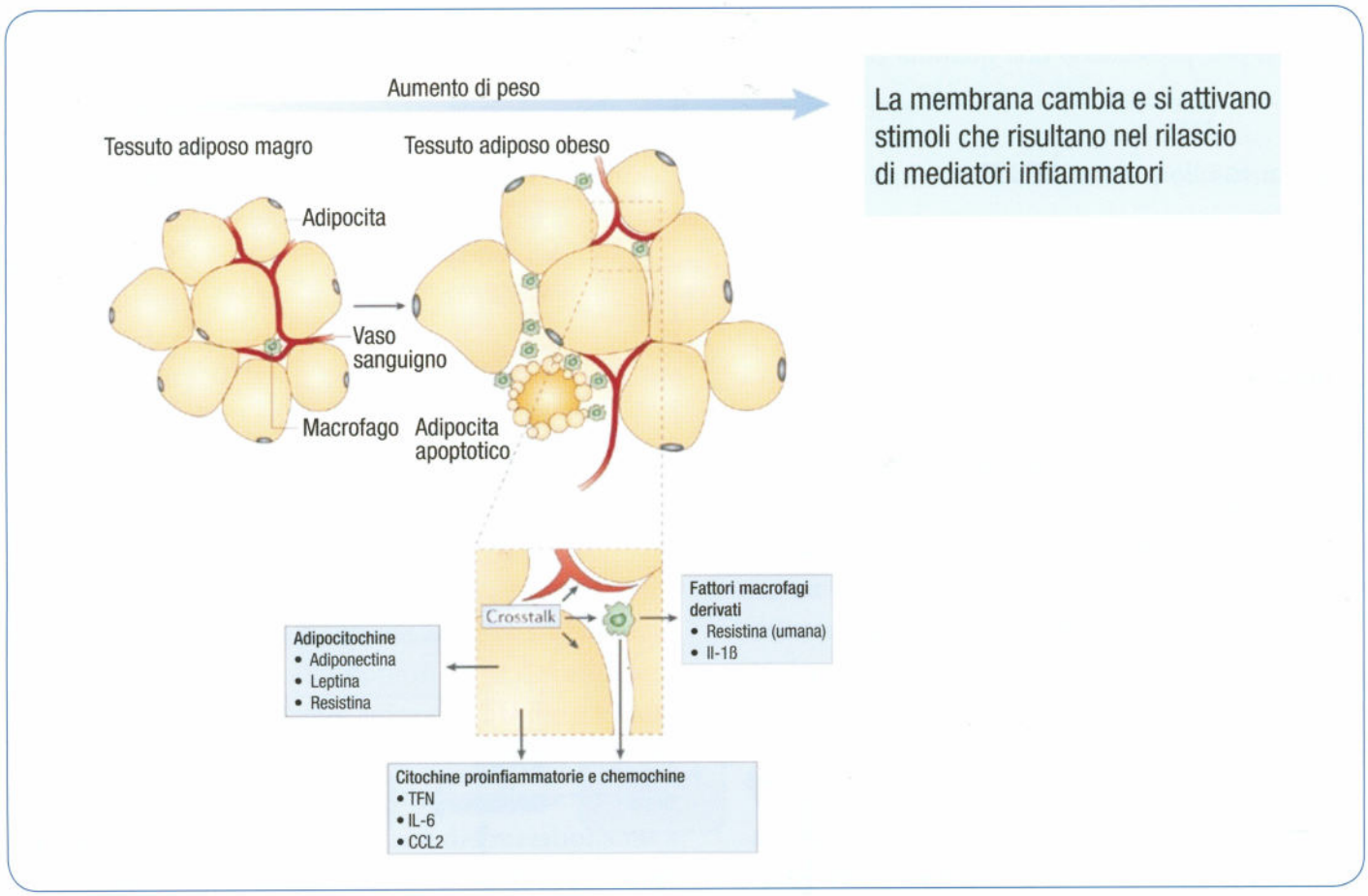
Diversi sono i filoni di ricerca, al momento in corso, per capire i meccanismi metabolici che sono all'origine dell'obesità, nel tentativo di individuare nuovi target molecolari e meccanismi biochimici e marker predittivi di sviluppo dell'obesità.

Un'ipotesi che si sta vagliando vede come uno dei principali responsabili la riduzione dell'attività mitocondriale.

Ingrassiamo per bilancio energetico positivo. Se la situazione persiste, si forma tessuto adiposo che, se cresce oltre un certo limite, porta queste cellule adipose (adipociti) a liberare **fattori pro-infiammatori** oltre a richiamare i macrofagi che, a loro volta, secernono citochine come TNF alfa *(Tumor Necrosis Factor)*. Queste citochine sono in grado di ridurre l'attività dell'enzima sintetasi eNOS *(Endothelial Nitric Oxide Synthase)* e, quindi, di ridurre la formazione di Ossido di azoto (NO) che, oltre ad agire sui vasi sanguigni, è uno dei principali fattori della sintesi di mitocondri (mitocondriogenesi), organuli cellulari che bruciano glucosio e acidi grassi e producono energia.

Nell'obeso, poiché il tessuto adiposo inibisce l'attività di eNOS, i mitocondri diminuiscono di numero, ma anche di funzionalità. Si crea, così, un problema metabolico, perché si accumulano acidi grassi e aumentano gli adipociti, ma non si è in grado di produrre l'energia, sotto forma di ATP (adenosintrifosfato), a partire dal glucosio e dagli acidi grassi. L'ATP è la molecola fonte di energia delle cellule: la sua bassa concentrazione, a livello di cellule nervose, è sintomo di deficit di energia che, quindi, favorisce l'introduzione di alimenti. Questo spiega il circolo vizioso.

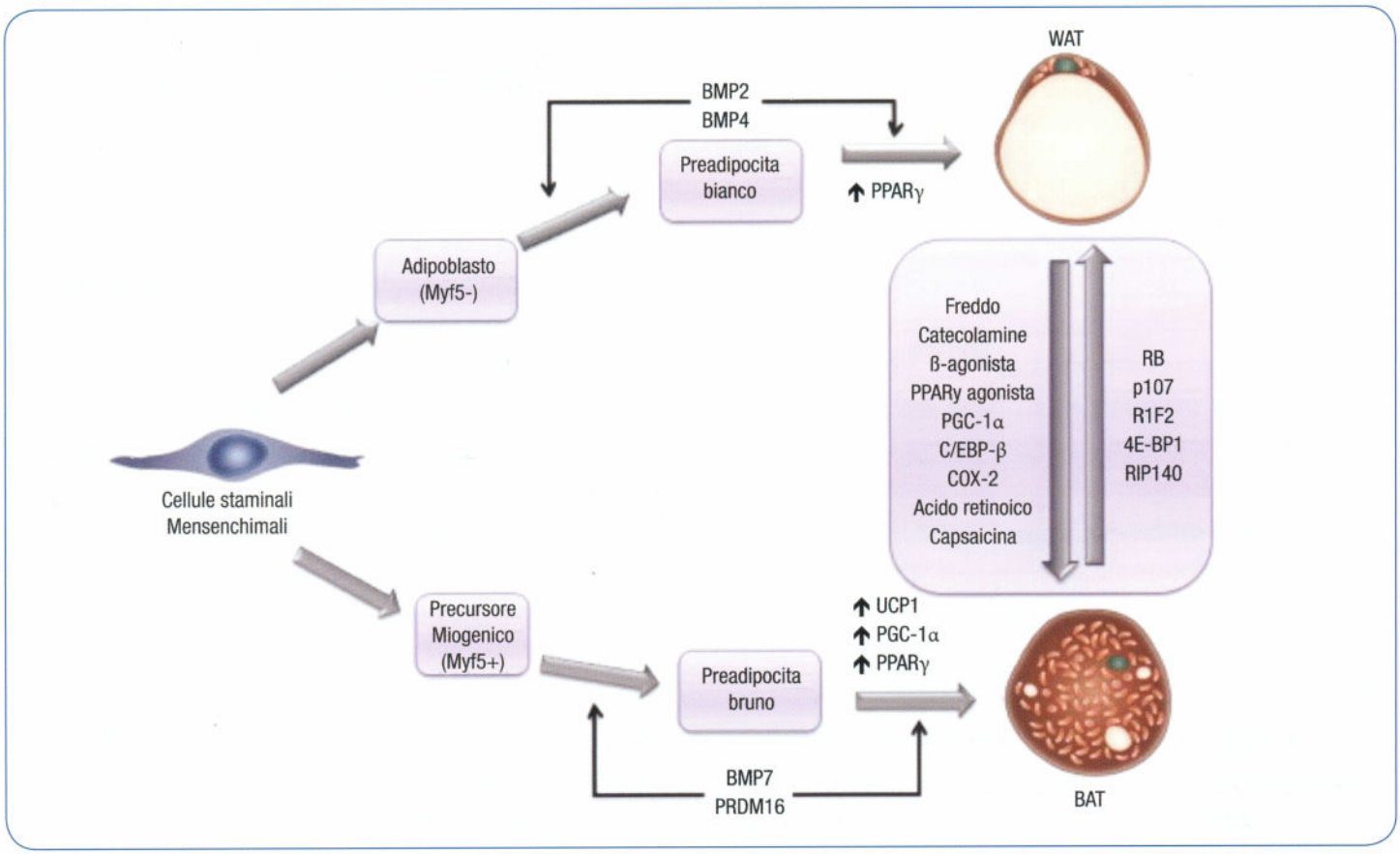
Proprio sulla diversa concentrazione dei mitocondri stanno procedendo delle ricerche sul grasso bianco e bruno: le cellule adipose bianche hanno una concentrazione più bassa di mitocondri rispetto alle brune (Yoneshiro, 2013).



Tratto da: *Nature Publishing Group, Nature Review Immunology© 2006*

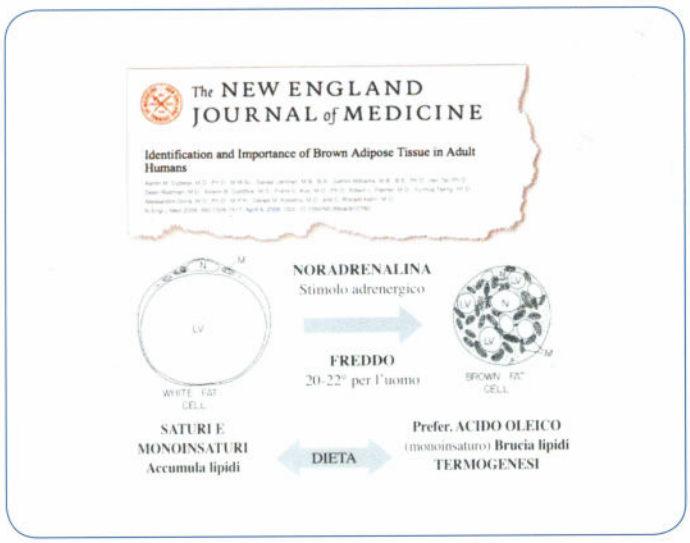
Dal tessuto bruno una nuova strategia contro l'obesità: l'attivazione termogenica

L'organo adiposo è composto dal **tessuto adiposo bianco** (WAT) che accumula energia e dal **tessuto bruno** (BAT) che, regolato dal sistema nervoso adrenergico, disperde energia sotto forma di calore (termogenesi).
L'interesse medico per il tessuto adiposo bruno (BAT) è iniziato con l'osservazione che nei ratti tale tessuto è attivato anche in seguito all'ingestione di cibo obesogeno, implicando una sua possibile azione anti-obesità. Questa ipotesi è stata confermata nel topo mediante esperimenti d'ingegneria genetica che hanno dimostrato come diventino obesi topi senza BAT o senza i recettori che medino lo stimolo funzionale del BAT (recettori beta adrenergici). Dati recentissimi dimostrano come i topi geneticamente resistenti all'obesità, nonostante mangino di più, presentano una quantità cinque volte maggiore di BAT rispetto ai topi che sono proni all'obesità (Wu et al., 2013; Ouellet et al., 2012).
Anche l'organo adiposo dell'uomo adulto è provvisto di BAT.
La continua scoperta di vie molecolari alternative per lo stimolo dell'attività del grasso bruno e per la trans-differenziazione del bianco (WAT) in bruno (BAT) ha permesso di pensare a nuove strategie di mobilizzazione lipidica.
A questo proposito è recentissima la scoperta di un nuovo ormone, **irisina**, che è prodotto dall'apparato muscolo-scheletrico durante l'attività fisica. Tale ormone ha potenti doti di induzione del fenotipo bruno nell'organo adiposo e, quindi, offre un ulteriore motivo di inclusione di programmi di attività fisica nelle strategie terapeutiche per l'obesità, ma offre anche la possibilità di ottenere tale risultato mediante la semplice somministrazione ormonale. Infine, in questo contesto, la recente scoperta che gli ormoni cardiaci Anp e Bnp sono in grado di attivare il grasso bruno aggiunge ulteriori speranze di prospettive terapeutiche ormonali per l'obesità.

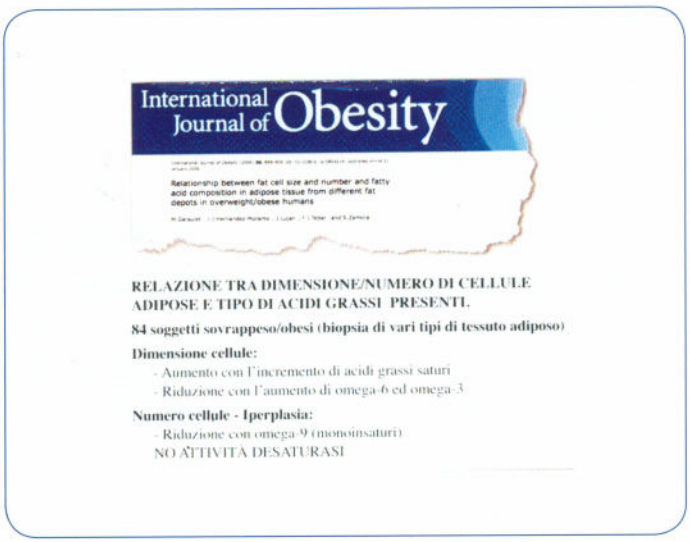


Mobilizzazione lipidica: una nuova terapia

La problematica della cellulite è fortemente associata a quella dell'obesità, numerosi studi sono stati condotti per trovare delle soluzioni, e una delle vie più promettenti prende in considerazione le due forme di **tessuto adiposo** presenti nell'organismo, **bruno e bianco**.
Gli acidi grassi e l'incremento di peso sono, quindi, **strettamente collegati**: l'adipocita contiene depositi di trigliceridi e, secondo segnali ben precisi e stimolazioni ormonali, li converte in acidi grassi da "bruciare" a livello mitocondriale.
L'adipocita che accumula grassi è l'adipocita bianco, quello che li brucia è l'adipocita bruno (Cypess, 2009).



Da studi condotti sia su specie animali sia sull'uomo si è giunti a una conoscenza approfondita dei **meccanismi di shift metabolico tra adipocita bianco a bruno.**
Un dato che emerge chiaramente è **il ruolo di acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi della serie omega-6 e omega-3 nella regolazione del metabolismo a livello dell'adipocita** (Garauleut et al., 2006).
Le nuove acquisizioni in tema di sovrappeso e obesità riconoscono una correlazione positiva tra la quantità di trigliceridi depositati all'interno degli adipociti del tessuto adiposo bianco e il sovrappeso.
Le **dimensioni degli adipociti** sono a loro volta correlate con la composizione degli acidi grassi: aumentano con l'incremento degli acidi grassi saturi, si riducono con l'aumento degli omega-6 e omega-3 (Couet et al., 1997).



Questi ultimi sono acidi grassi polinsaturi essenziali, ovvero non sintetizzabili dall'organismo umano e, pertanto, necessariamente assunti tramite la dieta (Sales-Campos et al., 2013).
L'instaurarsi di sovrappeso sembrerebbe, quindi, dovuto a un cambiamento della composizione degli acidi grassi nella dieta.
Attraverso la **Lipidomica** è stato possibile **valutare la composizione lipidica della membrana** del globulo rosso, **fornendo indicazioni sullo stato dell'adipocita, ed evidenziare gli eventuali squilibri che determinano l'accumulo della massa adiposa.**
Nel sovrappeso e nell'obesità, infatti, si ha una caratteristica composizione della membrana del globulo rosso, caratterizzata in questo caso da un **aumento degli acidi grassi saturi, dell'ARA, del rapporto omega 6/omega 3, e da una riduzione del DHA e degli omega 3. L'aumento di ARA è indice d'infiammazione e dell'innalzamento della produzione di radicali liberi** (fig 8).

Lo stress ossidativo causato dalla presenza di radicali liberi dell'ossigeno svolge, infatti, un'azione di degradazione sui grassi, potendo causare ossidazione oppure isomerizzazione degli acidi grassi polinsaturi. Sarebbe pertanto utile, in una supplementazione nutraceutica che prevede l'uso di acidi grassi polinsaturi (PUFA), rafforzare la presenza di antiossidanti sinergici. Questo può svolgere una doppia azione: proteggere la degradazione dei polinsaturi e innalzare il livello di difese dai radicali liberi dell'individuo.

La misura dei livelli di acidi grassi in vari tessuti provenienti da individui obesi ha evidenziato come gli **enzimi desaturasi delta 9, delta 6 e delta 5 giochino un ruolo notevole**, con i primi due che aumentano (con aumento di acido palmitoleico, acido oleico) incrementando il rischio di obesità del 60%.

È presente, inoltre, **un deficit di funzionamento a livello della proteina UCP-1 che attiva la termogenesi**, e qui le ricerche proseguono per approfondire maggiormente la conoscenza del meccanismo di attivazione (Langin, 2006).

Si è visto che ci sono diverse sostanze in grado di stimolare la termogenesi, incrementando l'attività mitocondriale del tessuto adiposo bruno (caffeina, capsaicina, polifenoli e antiossidanti), nonché altre sostanze in grado di rendere più rapido il turnover del trigliceride in fosfolipide (fosfatidilcolina).

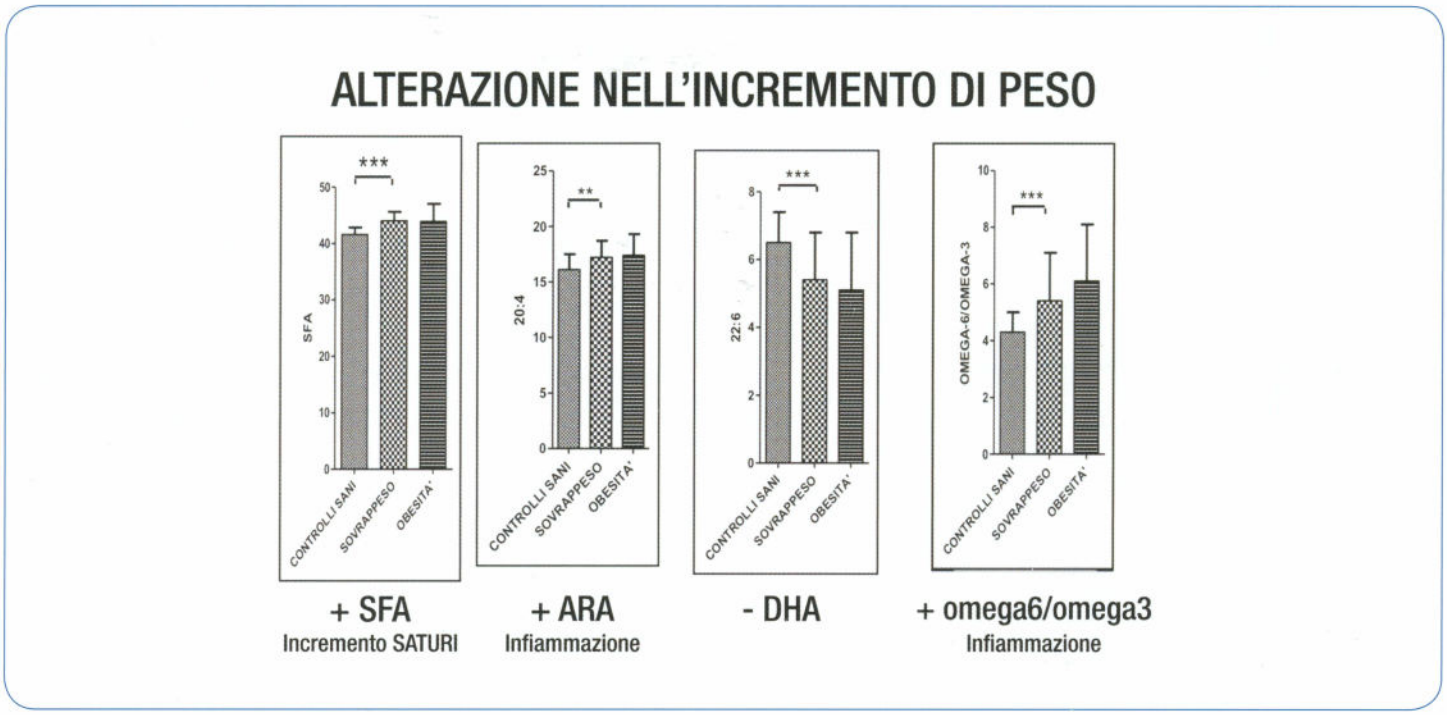
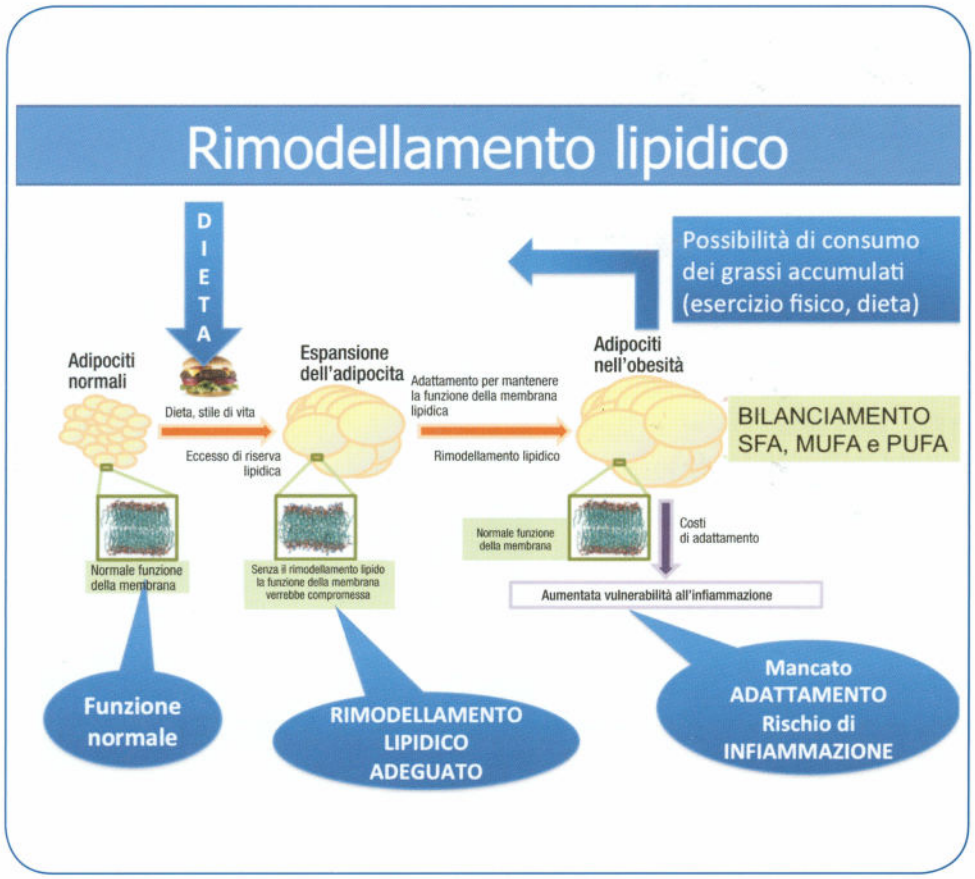


Figura 8

Strategia di mobilizzazione lipidica non invasiva: nutraceutica e topica

Il miglioramento delle conoscenze sulla biologia degli adipociti ha portato allo sviluppo di una strategia per la mobilizzazione del tessuto adiposo, composta da un integratore alimentare orale, accoppiabile a una formulazione topica sinergica.



Come detto, sovrappeso e obesità presentano un caratteristico andamento del profilo della membrana del globulo rosso, che rappresenta lo squilibrio collegabile all'accumulo della massa adiposa. Da ciò è scaturita la progettazione di una strategia per la mobilizzazione del tessuto adiposo, basata sulla casistica di sovrappeso-obesità (disponibile presso Lipinutragen srl), dalla quale si evince lo shift del profilo lipidomico di membrana, nonché la presenza di stress radicalico, rispetto ai controlli sani (Iorio et al., 2009; Ferreri, 2009).

Si tratta di attuare nel paziente la riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti, che riacquistano le funzioni naturali di gestione e consumo dei grassi. Attraverso l'attivazione mitocondriale e la stimolazione del metabolismo lipidico, vi sarà una conseguente riduzione del grasso localizzato e una normalizzazione del turnover.

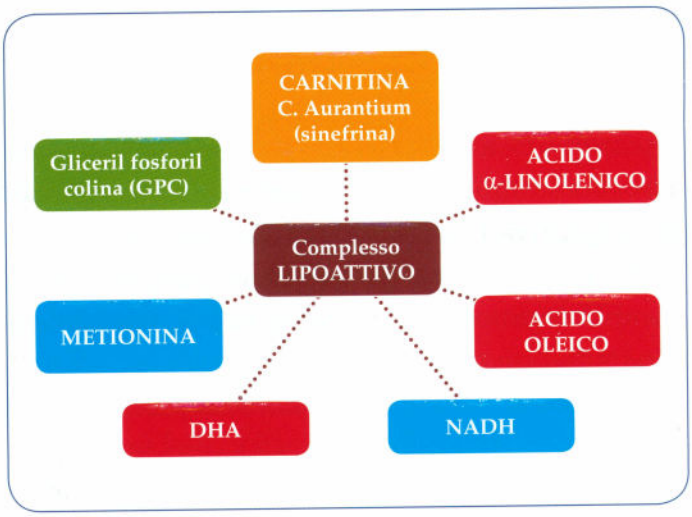
Questa **mobilizzazione lipidica non invasiva** presuppone la somministrazione al paziente di un **complesso funzionale LIPOATTIVO** in grado di **riattivare in modo naturale l'adipocita con il ripristino della sua responsività agli stimoli metabolici di lipolisi e della trasformazione da adipocita bianco** (WAT), deputato allo stoccaggio di trigliceridi, ad **adipocita bruno** (BAT), deputato invece al consumo di trigliceridi, attraverso l'attivazione mitocondriale e la stimolazione del metabolismo lipidico (Lopez-Huertas, 2012; Jacobson et al., 2012).

Il **complesso funzionale LIPOATTIVO orale** è costituito da una miscela di attivi (acido oleico, NADH, Metionina, Gliceril-fosforilcolina, L-Carnitina, DHA, Tè verde, Citrus Auratium) con la specifica funzione di **promuovere lo shift metabolico da adipocita bianco ad adipocita bruno e svolgere azione lipolitica e antinfiammatoria.**

Mobilizzatore Lipidico Sinergico ORALE

Emulsione di DHA, Glicerilfosforilcolina (GPC), Metionina, Citrus Aurantium, Carnitina, Tè verde, Vitamina E, NADH

- Induce un'attivazione dei meccanismi di **lipolisi naturali** del grasso di deposito.
- Modifica il profilo delle membrane cellulari inducendo uno **shift metabolico** tra adipocita bianco/adipocita bruno (fisiologico tessuto «antiobesità»).
- Riequilibra la composizione della membrana cellulare.
- È attivatore mitocondriale e stimolatore del metabolismo lipidico.
- È antinfiammatorio e antiossidante.



Strategia Nutraceutica Cocktail di attivi protezione adipocita regolazione lipolisi + **Dieta Attività fisica Trattamenti estetici**	AUMENTO Acidi Grassi Saturi SFA (palmitico, stearico)	CARNITINA, SINEFRINA da C. aurantium, METIONINA, ACIDO OLEICO
	METABOLISMO ENZIMATICO dei GRASSI SATURI	NADH, ACIDO OLEICO
	INCREMENTO INFIAMMATORIO Acido arachidonico Pista omega-6	ACIDO α-LINOLENICO con GPC
	PERDITA della PISTA OMEGA-3 ANTINFIAMMATORIA	Pista omega-3 ACIDO α-LINOLENICO DHA con GPC
	RIDUZIONE FLUIDITÀ MEMBRANA	DHA, ACIDO OLEICO con GPC
	STRESS RADICALI LIBERI	Vitamine antiradicali, protezione antiossidante

La somministrazione orale del complesso LIPOATTIVO dura almeno 4 mesi. Dalle prime esperienze di utilizzo si è potuto constatare che i benefici si manifestano già dopo il primo mese di assunzione.

Tale formulazione orale è accompagnata da un **trattamento topico** che è in sinergia con l'attività di mobilizzazione con **un'azione lipolitica**, anch'essa studiata per coadiuvare la riduzione dell'infiammazione locale.

Mobilizzatore Lipidico Sinergico TOPICO per il trattamento delle disfunzioni del microcircolo.

La formulazione topica contiene: Fosfatidilcolina veicolata con Lecitina, Caffeina, Acido glicirretico, Centella asiatica, Carnosina, Pro-Sveltyl; **svolge un'azione termica**, stimolando così la mobilizzazione dei lipidi, e ha anche **effetto lipolitico e antiedemigeno** (Maron et al., 2003).

- È implementabile con la correzione nutraceutica per una sinergia di effetto.
- Contribuisce al rimodellamento cutaneo.
- È drenante.
- Ha azione lipolitica topica selettiva.

- Ha azione criogenica.
- Contribuisce allo shift metabolico adipocita bianco/bruno.

La strategia di Mobilizzazione Lipidica apre, quindi, nuove prospettive per il trattamento delle adiposità localizzate e può consentire al professionista di migliorare le performance del suo intervento e delle tecniche ambulatoriali, con conseguente maggiore soddisfazione da parte del paziente.

Nuovi approcci e sinergie terapeutiche

Normalmente per contrastare la cellulite e l'adiposità localizzata vengono consigliati una serie di approcci terapeutici variabili a seconda dei casi. Dal consiglio di semplici integratori alimentari da accompagnarsi a un regime dietetico ipocalorico e a un'adeguata attività fisica, ai trattamenti medici localizzati non invasivi per arrivare a quelli chirurgici (laserterapia, liposcultura e lipoaspirazione). In ogni caso, il trattamento delle adiposità localizzate e della cellulite non è standardizzabile e la scelta della tecnica più idonea viene presa sulla base delle caratteristiche individuali (sensibilità o allergia a determinate sostanze o trattamenti, stadio e caratteristiche del problema, etc.) (Escudier, 2011; Wollina, 2008).

Approcci terapeutici comunemente proposti sono:

- **Dieta e attività fisica**
- **Cosmeceutici**
- **Nutraceutici**
- **Mesoterapia, Microterapia**
- **Lecilisi, Intralipoterapia**
- **Carbossiterapia**
- **Radiofrequenza**
- **Criolipolisi**
- **Laserlipolisi**
- **Cavitazione**
- **Ultrasuoni**
- **Lipoemulsione sottocutanea o LESC**
- **Liposcultura**
- **Lipoaspirazione**

L'approccio razionale al trattamento della cellulite e adiposità localizzata dovrebbe essere multifattoriale:

- **Drenare efficacemente i liquidi** inducendo una riduzione dei ristagni interstiziali e intercellulari, favorendo il drenaggio e l'eliminazione di liquidi.
- **Stimolare la lipolisi** per attivazione dei meccanismi che facilitano l'utilizzo dei grassi di deposito.
- **Attivare il metabolismo lipidico degli adipociti** nelle persone in sovrappeso od obesi, gli adipociti bianchi sono «sordi» agli stimoli metabolici.

Grazie alla Lipidomica è possibile impostare strategie personalizzate di integrazione nutraceutica a supporto di terapie dietetiche, mediche, tecnologiche e chirurgiche.

Protocollo di associazione della mobilizzazione lipidica con le procedure dermo-estetiche

Sulla base degli studi di Lipidomica effettuati, è stato ipotizzato un **protocollo di utilizzo della mobilizzazione lipidica** (integrazione orale e topica) **a supporto delle diverse procedure dermo-estetiche**, comunemente utilizzate, per una sinergia di effetto atta a migliorare e a velocizzare i risultati, ma soprattutto a mantenerli.
Il protocollo prevede tre fasi distinte:

- **fase PRE-PROCEDURA**, cioè l'utilizzo del mobilizzatore lipidico due mesi prima del trattamento ambulatoriale, per poter riattivare la responsività dell'adipocita agli stimoli metabolici di lipolisi, per promuovere lo shift metabolico da adipocita bianco ad adipocita bruno e ridurre l'infiammazione dei tessuti.
- **fase PROCEDURA**, in concomitanza con l'inizio del trattamento e per tutto il ciclo di terapia, sfruttando l'azione lipolitica, termica e drenante del complesso lipoattivo.

- **fase POST-PROCEDURA** consiste nella sospensione dell'utilizzo del mobilizzatore lipidico per due mesi e nella ripresa di utilizzo dello stesso per ulteriori 2 mesi, finalizzata al mantenimento del corretto metabolismo lipidico e alla riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti.

A seconda della metodica utilizzata sarà possibile abbinare il mobilizzatore lipidico (integrazione orale e topica) in una, in due o in tutte e tre le fasi del protocollo in base alla sinergia di effetti: attività del mobilizzatore lipidico in combinazione con il tipo di azione della metodica adoperata.

Utilizzo Mobilizzatore Lipidico

FASE PRE-PROCEDURA	FASE PROCEDURA	FASE POST-PROCEDURA
2 mesi prima	Inizio e durante ciclo di terapia	Sospensione di 2 mesi + ripresa per ulteriori 2 mesi
Attività antinfiammatoria Stimolazione metabolismo	Azione drenante Azione lipolitica	Stimolazione metabolismo Mantenimento
• Carbossiterapia • Lecilisi • Intralipoterapia • Laserlipolisi • Cavitazione • LESC	• Mesoterapia • Microterapia • Carbossiterapia • Radiofrequenza non Ablativa • Intralipoterapia • Criolipolisi • Laserlipolisi • Cavitazione • LESC	• Carbossiterapia • Radiofrequenza non Ablativa • Lecilisi • Intralipoterapia • Criolipolisi • Laserlipolisi • Cavitazione • LESC

Trattamenti iniettabili

Mesoterapia

La **mesoterapia** (messa a punto dal medico francese Pistor negli anni '50) **viene utilizzata prevalentemente nella PEFS edematosa e negli accumuli adiposi localizzati**. Consiste nell'iniezione nel mesoderma, quindi nel derma medio, mediante aghi sottili lunghi 4 mm, di un insieme di farmaci o di sostanze omeopatiche, **ad attività lipolitica e/o drenante**. I farmaci utilizzati sono diversi: antinfiammatori, antiedemigeni, capillaro-protettori, lipolitici, etc. Bisogna escludere dal trattamento i soggetti allergici. La mesoterapia è lievemente dolorosa, traumatica ed è possibile la formazione di ematomi. Il ciclo di terapia comprende da 8 a 15 sedute con frequenza settimanale, seguito da una di mantenimento mensile.

Per accelerare i risultati benefici di questo trattamento, utilizzato prevalentemente nella PEFS edematosa, si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica **durante la fase di PROCEDURA** per drenare efficacemente i liquidi e stimolare la lipolisi.

Microterapia

Una variante della mesoterapia è la **microterapia**: in questo caso la sostanza iniettata è una soluzione salina, assolutamente innocua, caratterizzata da un'elevatissima concentrazione. Si utilizza un ago più corto e sottile, praticamente indolore, fissato su un particolare supporto a forma di campana. **È indicata per la PEFS edematosa ma anche per le forme d'insufficienza veno-linfatica e di ritenzione idrica**.
Per accelerare i risultati benefici di questo trattamento, utilizzato prevalentemente nella PEFS edematosa, si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica **durante la fase di PROCEDURA** per drenare efficacemente i liquidi e stimolare nel contempo la lipolisi.

Lecilisi

La lecilisi è un trattamento iniettivo specifico per l'adiposità localizzata che utilizza un farmaco allopatico: la fosfatidilcolina.
L'impiego della fosfatidilcolina nel trattamento dell'adiposità localizzata è piuttosto recente, ma non per questo privo di efficacia. Il primo a proporla, nella metà degli anni '90, è stato un medico brasiliano che ha provato a trattare piccoli depositi adiposi e la PEFS sfruttando tecniche mesoterapiche.
In effetti, se iniettata direttamente nel tessuto adiposo mediante l'utilizzo di aghi sottilissimi ma abbastanza lunghi da raggiungerlo, la fosfatidilcolina è in grado di solubilizzare i grassi, riducendo il volume degli adipociti. Questo effetto è particolarmente utile nel trattamento degli accumuli adiposi che, vuoi per fattori endocrini e metabolici, vuoi per uno stile di vita sedentario, risultano particolarmente resistenti ai tradizionali interventi dietetici e comportamentali, come l'addome, l'interno coscia, la "coulotte de cheval" e i fianchi; buoni risultati si possono altresì ottenere nel trattamento dei depositi adiposi della palpebra inferiore e del doppio mento. La tecnica, svolta in regime ambulatoriale, è scarsamente invasiva e va eseguita mensilmente.
L'efficacia della fosfatidilcolina è limitata al trattamento di volumi adiposi superficiali e circoscritti; per gli accumuli eccessivi e profondi, la tecnica chirurgica di liposuzione rimane la soluzione più efficace. L'iniezione, inoltre, non è scevra da inconvenienti; nelle 24-72 ore dalla seduta, le zone trattate potrebbero ritrovarsi leggermente infiammate, dolenti o rigonfie. In rari casi si osserva la comparsa di piccoli noduli ed ematomi, che tendono comunque a regredire nel giro di qualche settimana.
Per accelerare i risultati benefici di questo trattamento utilizzato per l'adiposità localizzata si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica nella **fase PRE-PROCEDURA** per indurre un'attivazione dei meccanismi di lipolisi naturali dei grassi di deposito, modificare il profilo delle membrane cellulari inducendo uno shift metabolico, per coadiuvare la riduzione dell'infiammazione; durante la **fase di**

PROCEDURA per drenare efficacemente i liquidi e stimolare la lipolisi e nel **POST-PROCEDURA** per il mantenimento del corretto metabolismo lipidico e la riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti.

Emulsiolipolisi

L'emulsiolipolisi è una metodica lipolitica che prevede la somministrazione di fosfolipidi ipotalamici e carnitina direttamente nel tessuto adiposo mediante piccoli aghi di pochi millimetri di lunghezza; nel caso in cui all'infiltrazione è seguita l'applicazione di ultrasuoni, si potrà parlare di *emulsiolipolisi ultrasonica*. Questo tipo di terapia **nasce per il trattamento della cellulite e dell'adiposità localizzata**, inestetismi che spesso non sono due entità separate, anzi la maggior parte delle volte coesistono. Per comprendere il meccanismo di azione dell'emulsiolipolisi si deve analizzare la digestione dei grassi nell'organismo.

Se si considera il tessuto adiposo bianco, le cellule adipose (cellule uniloculari) che compongono i pannicoli di grasso dei pazienti obesi o in sovrappeso sono per una buona parte formate da una sola goccia di grasso (LV), con un nucleo (N) sospinto in periferia e poco citoplasma (M), in cui sono immersi i vari organuli delle cellule tra cui la lipasi dell'adipocita (lipasi intradipocitaria).

In questa cellula la lipasi sarà poco attiva, in quanto avrà a disposizione poca superficie del grasso (una sola grossa goccia di grasso) ed essendo come già detto idrosolubile non potrà penetrare all'interno del grasso ma agirà solo sulla superficie della molecola adiposa.

Per far aumentare l'attività della lipasi intradipocitaria e quindi la lipolisi, più che aumentare il numero delle molecole di lipasi, è indispensabile aumentare la superficie del grasso affinché l'attività della lipasi stessa sia massima.

In parole povere, **si deve creare nel tessuto adiposo in eccesso un effetto sali biliari-simile utizzando farmaci in grado di determinare tale fenomeno**.

I fosfolipidi ipotalamici, come dimostrato da diversi studi in vitro, hanno la capacità di emulsionare prima e poi micellizzare i trigliceridi intradipocitari; hanno, cioè, la capacità di realizzare un effetto sali biliari-simile, favorendo l'attività della lipasi intradipocitaria sia per incremento della superficie del grasso stesso, sia perché essa non sarà più confinata in un po' di citosol ma potrà diffonde nel citoplasma tra le gocce di grasso.

Dopo tale fase, segue l'ossidazione, cioè la demolizione dei grassi, con liberazione di energia, che avviene nei mitocondri, per cui le molecole di grasso ad opera di un trasportatore, la proteina carnitina, si dirigono nei mitocondri.

Per accelerare i risultati benefici di questo trattamento utilizzato per l'adiposità localizzata si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica nella **fase PRE-PROCEDURA** per indurre un'attivazione dei meccanismi di lipolisi naturali dei grassi di deposito, modificare il profilo delle membrane cellulari inducendo uno shift metabolico, per coadiuvare la riduzione dell'infiammazione; durante la **fase di PROCEDURA** per drenare efficacemente i liquidi e stimolare la lipolisi; nel **POST-PROCEDURA** per il mantenimento del corretto metabolismo lipidico e la riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti (Varlaro, 2006).

Trattamenti strumentali

Carbossiterapia

È una metodica utilizzata nell'adiposità localizzata associata a insufficienza veno-linfatica. Ha grande validità sia da sola, sia associata con la mesoterapia. È efficace e sicura. Viene inoculato con aghi sottilissimi un gas: l'anidride carbonica medicale. Questo tipo di gas è sicuro perché, venendo in contatto con il sangue, si scioglie per cui non si è sottoposti al rischio di embolia.

Il gas riesce a penetrare all'interno del tessuto adiposo dopo l'inoculazione, rompe gli adipociti e libera i trigliceridi. Inoltre, permette una maggior cessione di ossigeno da parte dei globuli rossi e, pertanto, una maggior ossigenazione della cellula adiposa.

Azione del gas iniettato sottocute:

1. **AZIONE SULLA CIRCOLAZIONE: il gas determina una vasodilatazione diretta**, l'aumento della velocità del flusso sanguigno e l'apertura dei capillari "schiacciati" dai liquidi di ritenzione e da cellule adipose dilatate. Il sangue scorre più velocemente, i tessuti sono più ossigenati, le scorie vengono più facilmente smaltite e la ritenzione idrica, ad esempio delle gambe, si risolve.
2. **AZIONE SUL TESSUTO ADIPOSO: gli effetti del gas sul tessuto adiposo sono un effetto lipolitico diretto** legato all'azione meccanica del flusso del gas **e un effetto lipolitico indiretto** legato alla capacità del gas di aumentare la disponibilità di ossigeno ai tessuti e, quindi, di determinare una RIATTIVAZIONE DEL METABOLISMO CELLULARE (si riattivano gli enzimi in grado di sciogliere i grassi).
3. **AZIONE SULLA CUTE: migliora in generale l'aspetto della pelle** che risulta più tonica, più compatta, più luminosa; ciò è dovuto all'aumento del flusso sanguigno, all'ossigenazione dei tessuti e all'azione sul fibroblasto, la cellula in grado di produrre acido ialuronico, collagene e fibre elastiche.
4. **NESSUN RISCHIO PER LA SALUTE: l'anidride carbonica è atossica**, batteriologicamente pura e non provoca embolia. Non esistono effetti collaterali se non qualche piccolo livido creato dal microago. È controindicata in gravidanza, in caso di infarto acuto e di gravi malattie renali e polmonari.

Per accelerare i risultati benefici di questo trattamento utilizzato per l'adiposità localizzata si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica nella **fase PRE-PROCEDURA** per indurre un'attivazione dei meccanismi di lipolisi naturali dei grassi di deposito, modificare il profilo delle membrane cellulari inducendo uno shift metabolico e per coadiuvare la riduzione dell'infiammazione; durante la **fase di PROCEDURA** per drenare efficacemente i liquidi e stimolare la lipolisi; nel **POST-PROCEDURA** per il mantenimento del corretto metabolismo lipidico e la riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti.

Radiofrequenza non ablativa

Recentemente è stata introdotta la **radiofrequenza non ablativa, metodica utile nelle forme di PEFS associate a rilassamento cutaneo**.

La Radiofrequenza **(RF)** rappresenta, infatti, un'interessante metodica nel trattamento di alcuni inestetismi quali l'**adiposità localizzata, la pannicolopatia edemato-fibro-sclerotica (P.E.F.S.)**, meglio conosciuta con il nome di "cellulite", l'**invecchiamento cutaneo e il rilassamento cutaneo**. L'apparecchiatura consta di un generatore di corrente alternata ad alta frequenza, di manipoli con caratteristiche diverse in funzione delle patologie da trattare e forniti di un intrinseco sistema di raffreddamento essenziale per evitare il surriscaldamento dell'epidermide. Il principio su cui si basa questa metodica consiste nel riscaldamento controllato del tessuto, derma o sottocute, mediante l'induzione di un campo elettromagnetico che determina nel tessuto interessato una complessa e variegata risposta in funzione della modalità applicativa prescelta. La **RF** permette di trasmettere, in maniera controllata, calore ai tessuti sottostanti

molto più in profondità di qualsiasi altro sistema e, in particolare, della metodica laser. Il manipolo bipolare presenta al suo interno due elettrodi (+/-) che eccitati generano un campo elettromagnetico con una profondità di circa 3-6 mm. L'utilizzo bipolare è peculiare per il trattamento dell'invecchiamento del viso, collo e décolleté. Il manipolo monopolare è costituito da un unico elettrodo che genera, sempre attraverso la costituzione di un campo elettromagnetico, un riscaldamento controllato molto più profondo rispetto alla modalità bipolare, arrivando sino a 4-6 cm di profondità. L'intensità del riscaldamento è in funzione della conducibilità tissutale e, in particolar modo, della resistenza che ogni specifico tessuto oppone a farsi attraversare da una corrente elettrica. Questa resistenza, chiamata impedenza, varia notevolmente in funzione delle peculiarità del tessuto da trattare. Ad esempio, il sangue offre un'impedenza certamente maggiore rispetto al grasso, la cute disidratata si lascia più facilmente attraversare rispetto a una cute ben idratata. Questi concetti fisici sono basilari per l'applicazione pratica di questa metodica, che deve essere, quindi, personalizzata per ogni paziente e distretto.

In **modalità bipolare**, come innanzi accennato, **la RF è particolarmente indicata nel trattamento del rilassamento e dell'invecchiamento cutaneo sia cronologico, sia fotoindotto**. In particolare agisce sul trofismo del tessuto cutaneo migliorandone anche il tono. Il campo elettromagnetico indotto dal manipolo, con il conseguente rialzo termico del derma, induce un'intensa stimolazione dei fibroblasti cui consegue la liberazione di sostanze vasoattive che riattivano il microcircolo e una contestuale fibrillopoiesi e collagenogenesi che giustifica l'effettivo miglioramento dell'obiettività clinica. In eguale misura si osserva un ricompattamento del collageno preesistente che si dispone in maniera più ordinata sui piani spaziali. Non c'è necessità di anestesia e il paziente, terminata la seduta, può tranquillamente riprendere la sua quotidianità.

In **modalità unipolare la RF è particolarmente indicata nel trattamento della adiposità localizzata** e della **P.E.F.S.**, meglio conosciuta con il termine di "cellulite". È bene precisare che i risultati migliori si hanno nel trattamento dell'adiposità localizzata in virtù dell'assenza delle anomalie anatomico-strutturali presenti nella P.E.F.S. responsabili di una maggiore resistenza del tessuto a farsi attraversare dall'impulso elettrico. La modalità utilizzata in entrambi i casi è quella monopolare. In questo caso, il campo elettromagnetico indotto dal manipolo determina un riscaldamento termico del tessuto in profondità (4-6 cm) con duplice azione:

1. Intensa attivazione del microcircolo con associato migliorato drenaggio, in caso di cellulite;
2. Alterazione della carica elettrica citoplasmatica adipocitaria con conseguente attività lipolitica.

La metodica non è invasiva ed è praticamente indolore, considerato che il paziente percepisce soltanto una sensazione di calore più o meno intensa secondo l'individuale sensibilità e i parametri operativi utilizzati. È bene ricordare che i miglioramenti, già riscontrabili dopo le prime sedute, si stabilizzano ulteriormente nel prosieguo e sono decisamente più eclatanti se si abbina un'adeguata attività motoria e igiene alimentare.

I campi di utilizzo descritti meritano comunque un'attenta valutazione anche istologica, carenza questa frequente in campo dermoestetico.

Per accelerare i risultati benefici di questo trattamento utilizzato per l'adiposità localizzata associato a rilassamento cutaneo, si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica nella **fase di PROCEDURA** per drenare efficacemente i liquidi e stimolare la lipolisi; nel **POST-PROCEDURA** per il mantenimento del corretto metabolismo lipidico e permettere la riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti (Pugliese, 2007).

Criolipolisi

La criolipolisi, chiamata cool sculpting, è una metodica mininvasiva per trattare la cellulite e le adiposità localizzate che sfrutta l'azione del freddo per eliminare le cellule adipose. Il freddo, infatti, innesca nelle cellule adipose un processo di autodistruzione, detta apoptosi, che non provoca alcun danno ai tessuti circostanti o all'epidermide. Le cellule adipose alterate dal trattamento e sottoposte ad apoptosi, saranno eliminate attraverso il sistema linfatico e renale nei giorni e nelle settimane successive.

È un trattamento indicato per quelle zone in cui il tessuto adiposo è "plicabile", cioè sollevato in una plica compresa interamente nel manipolo. Il manipolo utilizzato, infatti, è costituito da una grossa ventosa che "aspira", come in un vacuum, la plica cutanea. Le zone più adatte sono l'addome, i fianchi, l'interno delle cosce, la zona interna del ginocchio e le braccia. Il tessuto viene portato a bassissima temperatura per circa 30 minuti. Al termine del trattamento la zona trattata rimane arrossata per qualche tempo (raramente si formano ecchimosi) e poi si normalizza rapidamente. Talvolta, nei giorni successivi può persistere una diminuita sensibilità della zona e può essere presente un leggero fastidio (prurito o gonfiore) che scompare entro una settimana. Il processo di riduzione del cuscinetto adiposo è graduale: i risultati non sono visibili prima di quattro settimane. Il trattamento può essere ripetuto dopo circa due mesi. Il numero delle sedute può variare da una a due-tre per zona, a seconda della problematica del paziente: se l'adiposità è lieve può essere sufficiente una sola applicazione, in presenza di un'adiposità maggiore il trattamento deve essere ripetuto due o tre volte.

I risultati sono duraturi se il paziente mantiene un peso stabile. Per evitare la recidiva, infatti, devono essere eliminati gli eccessi alimentari, la sedentarietà, lo stress, le alterazioni ormonali.

Per accelerare i risultati benefici di questo trattamento utilizzato per l'adiposità localizzata associato a rilassamento cutaneo, si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica nella **fase di PROCEDURA** per drenare efficacemente i liquidi e stimolare la lipolisi; nel **POST-PROCEDURA** per il mantenimento del corretto metabolismo lipidico e la riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti.

Laserlipolisi

La **laserlipolisi**, o più semplicemente laserlisi, è una tecnica ambulatoriale in grado di eliminare il grasso superfluo mediante l'utilizzo di energia laser. Le zone più frequentemente trattate e sede di adiposità localizzata sono: i fianchi, la regione peritrocanterica *(coulotte de cheval)*, l'interno delle cosce, l'interno delle ginocchia, il basso addome, ma anche il sottomento e l'interno delle braccia.

Si esegue in anestesia locale mediante una fibra ottica del diametro di un terzo di millimetro, introdotta nel cuscinetto adiposo con uno speciale ago. La fibra ottica è collegata a un laser Neodimio-YAG che lisa le cellule adipose.

Il successivo riassorbimento delle cellule adipose danneggiate determina la scomparsa del cuscinetto adiposo. Il metodo è atraumatico e solitamente non si formano ecchimosi. È un trattamento ambulatoriale. Il paziente dovrà mantenere una certa compressione sull'area trattata per circa sette giorni (un collant a compressione graduata oppure una guaina elastica). I risultati sono apprezzabili in tre-quattro settimane, definitivi in otto.

Per accelerare i risultati benefici di questo trattamento utilizzato per l'adiposità localizzata si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica nella **fase PRE-PROCEDURA** per indurre un'attivazione dei meccanismi di lipolisi naturali dei grassi di deposito, modificare il profilo delle membrane cellulari inducendo uno shift metabolico e per coadiuvare la riduzione dell'infiammazione; durante la **fase di PROCEDURA** per drenare efficacemente i liquidi e stimolare la lipolisi; nel **POST-PROCEDURA** per il mantenimento del corretto metabolismo lipidico e la riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti.

Cavitazione

È una metodica non invasiva che sfrutta l'effetto biologico sui tessuti di particolari onde elettromagnetiche, gli ultrasuoni.

Se trattiamo la cute affetta da cellulite con ultrasuoni a bassa frequenza, si formano microbolle di vapore che per azione degli ultrasuoni stessi finiscono per implodere.

L'apparecchio è costituito da un manipolo che deve essere posizionato sulla superficie cutanea eseguendo movimenti circolari e che emana **onde di ultrasuoni a frequenza generalmente compresa tra i 30 e i 70 Khz**.

L'onda sonora – che tuttavia non è udibile da orecchio umano – si propaga con movimenti oscillatori simili a quelli delle onde del mare.

Durante il trattamento, **l'onda ultrasonica attraversa la pelle fino a raggiungere il tessuto adiposo**. In questo punto si provocano movimenti di espansione e compressione alternati – più specificatamente pressione negativa e positiva – che generano la formazione di bolle di vapore.

L'energia rilasciata dall'implosione delle microbolle provocherebbe la distruzione delle cellule adipose che vengono, poi, riassorbite dal sistema linfatico ed eliminate attraverso le vie urinarie.

Gli ultrasuoni migliorano il drenaggio cutaneo e hanno un'azione antinfiammatoria e antiedemigena. Inoltre il riscaldamento prodotto dagli ultrasuoni favorisce il ricompattamento e la formazione di nuovo collagene che contribuisce al miglioramento del tono cutaneo.

Il trattamento necessita in genere di 8/10 sedute. Ogni seduta – di durata intorno ai 40 minuti – andrà eseguita con cadenza mensile. **È consigliata sempre una fase di mantenimento**.

Per accelerare, inoltre, i risultati benefici di questo trattamento utilizzato per l'adiposità localizzata si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica nella **fase PRE-PROCEDURA** per indurre un'attivazione dei meccanismi di lipolisi naturali dei grassi di deposito, modificare il profilo delle membrane cellulari inducendo uno shift metabolico e per coadiuvare la riduzione dell'infiammazione; durante la **fase di PROCEDURA** per drenare efficacemente i liquidi e stimolare la lipolisi; nel **POST-PROCEDURA** per il mantenimento del corretto metabolismo lipidico e la riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti.

Lipoemulsione sottocutanea o LESC

La lipoemulsione sottocutanea (LESC) è una nuova tecnica mininvasiva per la rimozione dei pannicoli adiposi localizzati e per il body contouring associato a ptosi cutanea. Questa impiega energia ultrasonica per **emulsionare gli adipociti** in un'area prestabilita, preservando nel contempo le strutture anatomiche circostanti. È una vera e propria **lipoemulsione sottocutanea ultrasonica**.

Il trattamento delle adiposità localizzate si effettua attraverso un apparecchio elettromedicale a ultrasuoni cavitazionali in multifrequenza (30-40 Khz). Tale tecnica consiste in un'emulsione del tessuto adiposo in eccesso, effettuata con cannula ultrasonica (2 mm x 140/160 mm) fredda e sua successiva aspirazione, pressoché indolore, mediante un'altra sottilissima cannula. Il grasso residuo reso fluido viene eliminato naturalmente e metabolizzato nel giro di alcune settimane.

In pratica, l'energia elettrica dell'apparecchio viene convertita in energia di vibrazione che il manipolo trasduce in onde di compressione che attraversano la sonda e vengono riflesse dalla punta, espandendosi circolarmente col movimento avanti/indietro della sonda. Il bersaglio specifico sono gli adipociti che vengono disgregati dalla matrice tissutale, impiegando il 50% in meno dell'energia che era necessaria con le apparecchiature a ultrasuoni di I generazione (10W anziché 20). A causa del legame relativamente lasso tra gli adipociti, il fluido tumescente (SF, Lidocaina, adrenalina) che viene infiltrato all'inizio della procedura circonda queste cellule, consentendo alle bolle d'aria che esso naturalmente contiene di infiltrarle. Al contrario, le strette giunzioni intercellulari di altri tessuti non consentono alle bolle di interporsi negli spazi cellulari. Pertanto, le bolle d'aria non

possono infiltrare cellule di tessuti a elevata densità come vasi, nervi e fibre collagene che rimangono estranei all'azione dell'energia ultrasonica.

Il primo tempo della tecnica consiste nell'infiltrazione tumescente (SF, lidocaina, adrenalina) del tessuto da trattare. Esposte all'azione degli ultrasuoni queste bolle si espandono e collassano creando un'energia che disgrega gli adipociti dalla matrice tissutale. Gli adipociti si mescolano a questo punto alla soluzione tumescente, dividendosi in gruppi più piccoli di cellule integre che vengono successivamente aspirate. Poiché gli adipociti non contengono bolle d'aria, la cavitazione ultrasonica agisce soltanto nel separare le cellule adipose dalla matrice senza determinare cavitazione delle cellule stesse che, pertanto, rimangono integre.

I risultati sono visibili già dal primo mese e si perfezioneranno nel giro di 3 mesi. Oltre all'effetto riducente sul volume del tessuto adiposo trattato, LESC induce anche un effetto tensore della cute che crea un'armonia di risultato difficilmente ottenibile con la classica liposuzione. Inoltre, il paziente può riprendere fin da subito le proprie abituali attività (lavorativa, sociale, sportiva).

In MODALITÀ CONTINUA è indicata per:

- Adiposità localizzate pure o associate a PEFS I-II stadio;
- Esiti di liposuzione;
- Aree soggette a ptosi (interno delle cosce, regione sottoglutea).

In MODALITÀ PULSATA è indicata nel trattamento delle aree lipodistrofiche dovute a:

- Precedenti trattamenti chirurgici o medico estetici;
- PEFS III-IV stadio;
- Terapia con farmaci anti-retrovirali.

LESC è utile nel trattamento di riduzione delle adiposità localizzate ma anche nella ptosi cutanea, poiché induce una retrazione cutanea. La liposuzione tradizionale crea **poca o nulla** retrazione specie nelle aree soggette a ptosi. La laserlipolisi crea retrazione attraverso un **effetto termico** che può danneggiare la matrice connettivale.

L'introduzione di uno strumento chirurgico e/o di energia termica nel piano subdermico provoca fenomeni di frammentazione e di flogosi che portano alla formazione di tessuto fibro-cicatriziale con potenzialità contrattili, se la matrice connettivale non viene danneggiata. **Un danneggiamento della matrice connettivale** dovuto ad aspirazioni troppo aggressive o a un eccessivo apporto di energia termica o ad una temperatura troppo elevata **riduce drasticamente la capacità della cute di retrarsi**.

L'azione degli ultrasuoni sugli adipociti si prolunga per circa due giorni con un picco dopo 20 ore. Dagli studi effettuati **non** risultano significative variazioni di colesterolo e trigliceridi post-trattamento.

Per accelerare i risultati benefici di questo trattamento utilizzato per l'adiposità localizzata si può ricorrere a terapie sinergiche di mobilizzazione lipidica nella **fase PRE-PROCEDURA** per indurre un'attivazione dei meccanismi di lipolisi naturali dei grassi di deposito, modificare il profilo delle membrane cellulari inducendo uno shift metabolico e per coadiuvare la riduzione dell'infiammazione; durante la **fase di PROCEDURA** per drenare efficacemente i liquidi e stimolare la lipolisi; nel **POST-PROCEDURA** per il mantenimento del corretto metabolismo lipidico e la riattivazione della funzionalità metabolica degli adipociti.

Bibliografia

Curri S. Compendio di Semeiotica Clinica e Strumentale delle Pannicolopatie. Edizione EDRA, 1993.

Ferranti G. La Cellulite. La Pelle; novembre-dicembre (n.10), 2011.

Terranova F. La medicina estetica. Anno XXXII (n.4), 2008.

De Campos M, Ricci Leonardi G, Chorilli M, et al. The effect of topical caffeine on the morphology of swine hypodermis as measured by ultrasound. J Cosmet Dermatol; 7(3) 232-237, 2008.

Wu J, Cohen P, Spiegelman MB . Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? Genes & Development; 27:234–250, 2013.

Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. The Journal of Clinical Investigation; 123(8):3404-3408, 2013.

Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. Cell.; 150(2):366-376, 2012.

Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. The Journal of Clinical Investigation; 122(2):545-552, 2012.

Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. N Engl J Med.; 360(15):1509–1517, 2009.

Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine J-M, Lamisse F. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. Int J Obes; 21:637-43, 1997.

Garaulet, et al. Int J Obesity; 30, 899, 2006.

Sales-Campos H, Souza PR, Peghini BC, da Silva JS, Cardoso CR. An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease. Mini Rev Med Chem; 13:201-10, 2013.

Langin D. Pharmacol Res; 53,482, 2006.

Iorio EL, Ferreri C. Lipidomica, In: Diagnostica Molecolare nella Medicina di Laboratorio. Balestrieri, Giordano A., Napoli C, Pavan A. Eds, Piccin, Padova, pp.341 -359, 2009.

Ferreri C. Trans Fatty Acids and Oxidative Transformations by Free Radicals: the Role in Health, In: Fatty Acids in Health Promotion and Disease Causation, Watson, R.R. ed, AOCS Press, 2009.

Lopez-Huertas E. The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomised controlled trials. Br J Nutr; 107(2):5185-94, 2012.

Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. J Clin Lipidol; 6:5-18, 2012.

Maron DJ, Lu GP, Cai NS, Wu ZG, LiYH, Chen H et al. Cholesterollowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial. Arch Intern Med; 163:1448-53, 2003.

Escudier B. Benefit of a topical slimming cream in conjunction with dietary advice. International Journal of Cosmetic Science; 33:334–337, 2011.

Wollina U. Aesthetic and Cosmetic Dermatology. Dermatol Ther; 21:118–130, 2008.

Varlaro V, Bartoletti CA. Razionale di un nuovo trattamento lipolitico per via sottocutanea (intradiposa): emulsiolipolisi. La medicina estetica; Anno XXX, aprile-giugno (n.2), 2006. Ed. Salus Internazionale, Roma.

Pugliese S. Indicazioni e limiti della Radiofrequenza in dermatologia. Congresso AIDA, 2007.