

Pier Antonio Bacci

CELLULITI 2012

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA F.E.F.
(FIBROEDEMATOSI EVOLUTIVA FEMMINILE)



PRESENTAZIONI A CURA DI
CARLO ALBERTO BARTOLETTI, CARLO D'ANIELLO E IVO PITANGUY



Nell'anno 2000, invitato a scrivere un capitolo per il mio libro "Le celluliti", il professor Sergio Curri così si esprimeva:

*"È ormai da tempo che sono certo della necessità di una visione unitaria che non prescindia sia dagli aspetti morfologici che da quelli biologici dell'intero sistema in cui ci troviamo ad operare. Ancora oggi è facile commettere l'errore di pensare al microcircolo come a un sistema a sé stante che regola e viene regolato da funzioni precise e ben coordinate. Occorre ben capire l'importanza di ciò che sta -attorno ai vasi-, vale a dire di quella componente che è stata sapientemente definita tanti anni orsono **periangio**. In realtà si tratta di un termine omnicomprensivo, e come tale oscuro, che vuol appunto dire -tutto quello che sta attorno al vaso sanguigno- e che con lui coopera al buon funzionamento del tessuto tributario".*

Fu da allora chiara l'importanza di unire all' "**Istios**", cioè al biologico-molecolare il momento "**Angios**", cioè il dinamico funzionale, dato che le due fasi sono sempre unite nella Matrice Extracellulare non in senso statico ma vitale. Per questo, qualunque processo che alteri le caratteristiche fisiologiche di uno solo di queste componenti finisce per alterare l'intero complesso strutturale e funzionale del meccanismo vitale, per cui il concetto di cellula non può essere accettato senza considerare insieme l'ambiente vitale della cellula, cioè la matrice.

Da non sottovalutare inoltre l'importanza e il ruolo della membrana cellulare, soprattutto del glicocalice membranoso, dove la struttura oligosaccaridica ramificata consente di agire come vero e proprio "mediatore funzionale" fra l'interno e l'esterno della cellula ramificandosi ed embricandosi intimamente con le proteine e i lipidi della membrana cellulare. Sappiamo infatti che il glicocalice della membrana cellulare ha punti di legame per i Glucosaminoglicani (GAG), in particolare per l'Acido Jaluronico, per gli **Eparani** ed i Condroitin Solfati e, a loro volta, i GAG si legano a Proteoglicani (PQ) e glicoproteine strutturali della Matrice Extracellulare.

Questo è dunque il modo con cui si stabiliscono contatti tra la Matrice ExtraCellulare ed il citoscheletro della singola cellula, questa è quindi il razionale scientifico che non dobbiamo mai perdere di vista per avvicinarci, passo dopo passo, alla verità intima delle cose.

Dunque, la "istangiopatia" appare un concetto sempre più attuale e forte, moderno e in continuo divenire non solo speculativo ma anche clinico, ed è all'interno di questo concetto che dobbiamo guardare con estrema attenzione in questo meraviglioso e complicato spazio infinitesimale dove si giocano i veri e propri destini della vita perché qui iniziano tutti i processi d'invecchiamento e di degenerazione, iniziando dalla glicazione proteica della membrana cellulare. (Fig. 4.1-4.2)

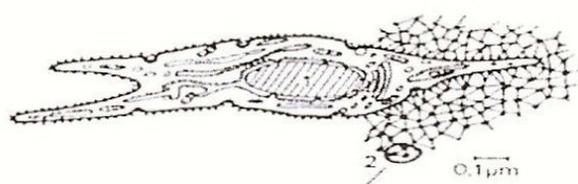


Fig. 4.1-4.2: Esiste un sistema di regolazione microscopica, talvolta definito come unità microvascolotessutale che si trova immerso in una sostanza fondamentale in fase di sol: qui avvengono tutti gli scambi vitali di base, fra cui la costruzione del tessuto connettivo.

DEFINIZIONE

Tutte le reazioni metaboliche vitali sono regolate in modo tale da garantire la concatenazione e la regolarità degli eventi che rappresentano la base della vita stessa, le alterazioni di tali reazioni, a qualunque livello avvengano, sono la causa prima delle malattie degenerative. Comprendere questi fenomeni risulta essere di assoluta importanza nel momento diagnostico, in particolare nelle patologie edematose o fibroedematose dove si evidenzia sempre di più il ruolo fondamentale della matrice interstiziale e di tutta l'unità microvascolotessutale, rispetto al solo versante capillare.

La matrice extracellulare è caratterizzata da una sostanza fondamentale, costituita da acqua contenenti soluti che cambia il suo stato fisicoenergetico a seconda del compartimento e del suo stato metabolico, particolarmente acidità, radicali liberi, sistema di ossidoriduzione, temperatura, ossigenazione. In questa sostanza vivono elementi caratteristici finalizzati agli scambi vitali di base e, molto probabilmente, a questo livello matriciale avvengono reazioni infiammatorie che causano, in un secondo tempo, le alterazioni degenerative delle patologie croniche, dato che le reazioni chimiche di ossido-riduzione possono dar luogo alla formazione di particolari metaboliti tossici dell'ossigeno denominati **"Radicali Liberi"** che possono eccedere le capacità di difesa delle cellule provocando una situazione definita "Stress ossidativo", cui può far seguito un danno tessutale acuto o cronico caratterizzato da un disfacimento della componente fosfolipidica delle membrane cellulari ed una morte cellulare con sostituzione di collagene, infine una lipoperossidazione ed una fibrosi. (Da Fig. 4.3 a Fig. 4.6)

TOSSICITA' OSSIGENO:

L'Ossigeno e' un elemento essenziale per la vita, ma talvolta e' TOSSICO:



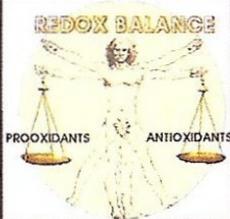
Agenti anti-ossidanti

Agenti pro-ossidanti

Bilancia Ossidativa

Izzo -1999

REDOX BALANCE



PROOXIDANTS

ANTIOXIDANTS

In particolari condizioni la formazione di R.O.S. puo' eccedere le capacita' di difesa delle cellule, provocando una situazione definita " STRESS OSSIDATIVO", cui puo' far seguito un danno tessutale acuto o cronico.

Izzo -1999

CONDIZIONI GENERANTI METABOLITI TOSSICI DELL'OSSIGENO:

- Accumulo di metaboliti ridotti
- enzimi: xantina ossidasi
- Mitocondri
- Attivazione neutrofilo-fagocitosi
- Metaboliti dell'acido arachidonico
- Ossidazione delle catecolammine
- fumo
- Radiazioni ionizzanti
- Farmaci, tossici ambientali
- " Iron overload disease "
- Stress psico-fisico, ecc.



R.O.S.

Perossidazione lipidica

Izzo -1999

TOSSICITA' DEI R.O.S.:

Scala di sensibilità dei vari substrati:

Substrati:	sensibilità-ROS
Lipidi e antiproteasi	+++
Proteine	+++
Acidi nucleici	++
Mucopolisaccaridi	+

Izzo -1999

Da Fig. 4.3 a Fig. 4.6: Il corpo umano si basa sull'ossigeno per respirare, ma la sua utilizzazione crea i radicali liberi che costituiscono un'importante difesa contro batteri e virus, ma che costituiscono anche un pericolo per le proprie cellule, quando sono in eccesso. (Courtesy M. Izzo)

Nei molteplici processi metabolici che si svolgono in tutti i tessuti, avviene sempre un susseguirsi logico di reazioni e fenomeni tra loro legati da elementi catalizzatori o da enzimi, per ogni fenomeno esiste sempre "un controllore" delegato alla "lettura" dell'evento precedente. Tale controllore legge e regola la fine dell'evento che precede e l'inizio di quello che segue, in modo tale che possa essere sempre presente una concatenazione logica e vitale degli eventi.

È tutto molto simile alle leggi del software, ma qual è l'ultimo controllore?

Rileggendo attentamente lo storico libro del professor Sergio Curri dal titolo "Microcircolazione", nelle pagine iniziali troviamo delle affermazioni importanti:

"Per moltissimo tempo si è dubitato dell'assioma fondamentale che attribuisce ai capillari il significato e le funzioni più importanti nell'ambito di tutto il sistema circolatorio, cuore compreso. Attualmente vi sono ripensamenti, e cominciano a sorgere perplessità più o meno giustificate... Ma cosa ci sta intorno al capillare?"

Nel 1982 a Roma, durante il Congresso Nazionale della Società Italiana di Mesoterapia, allora fortemente impegnata a dimostrare le possibilità terapeutiche di quella nuova, metodica nel trattamento delle flebolinfopatie e delle lipodistrofie edematose, presentammo alcune riflessioni sulla fisiopatologia del microcircolo, con una relazione dal titolo «Insufficienza venulocapillare e idrolipopessia: principi di trattamento».

A quel tempo esisteva la netta convinzione che la cosiddetta cellulite fosse assolutamente un'espressione di stasi microcircolatoria a livello venolinfatico e, molto spesso, un'effetto della malattia varicosa, cioè prima doveva apparire l'insufficienza venolinfatica e poi la cosiddetta cellulite, come loro conseguenza. In quel lavoro venivano espressi i nostri dubbi rispetto a questo schema fisiopatologico, offrendo alcune "sensazioni cliniche" che ci facevano pensare ad un processo diverso relativamente all'eziologia fisiopatologica della lipodistrofia e dell'insufficienza venulolinfatica (ma non delle varici), dove la cosiddetta cellulite era causa e non effetto di questa.

Questa nostra convinta osservazione, facilmente evidenziabile nella clinica, si riferiva all'affermazione di Curri:

"Ad alta velocità di sangue capillare corrisponde una lipolisi, a bassa velocità capillare corrisponde ipossia e lipogenesi"

ciò è vero soprattutto al di sopra della fascia superficiale e nel sottocutaneo adiposo superficiale e dermico.

Oggi sappiamo che la cosiddetta cellulite, cioè l'irregolarità dermoepidermica a buccia d'arancia, è l'espressione di molte patologie differenti, dove, per prima causa, troviamo le alterazioni a livello della matrice interstiziale, c'è però ancora qualche altra cosa che ci sfugge e che si trova al di là della pura patologia vascolare e del versante capillare, certamente c'è qualcosa che dovremo scoprire per la comprensione di fenomeni che si localizzano nel territorio extracellulare e soprattutto nel metabolismo dello jone calcio e radicali liberi.

Il calcio non si trova solo nel tessuto osseo, ma anche nel sistema vascolare, in particolare nell'endotelio dei vasi venolinfatici per costituire una sorta di "sharp staple", una "agrafe" fra due cellule pavimentose deputate a mantenere l'endotelio legato ed unito.

Quando questo calcio viene portato fuori dal vaso, per via elettrochimica, entra nell'interstizio legandosi alla membrana della cellula adipose del tessuto bianco dove trova il suo recettore. La fuoriuscita del calcio è legata all'attivazione del metabolismo del ferro e all'attivazione della **Reazione di Fenton** quando il ph tissutale vira verso l'acidità, oppure quando si riduce la temperatura (quindi diminuisce la velocità e quantità la velocità del sangue capillare arteriolare), oppure quando si alterano i sistemi di ossidoriduzione per aumento dei radicali liberi o dei metalli pesanti. (Fig. 4.7-4.8)

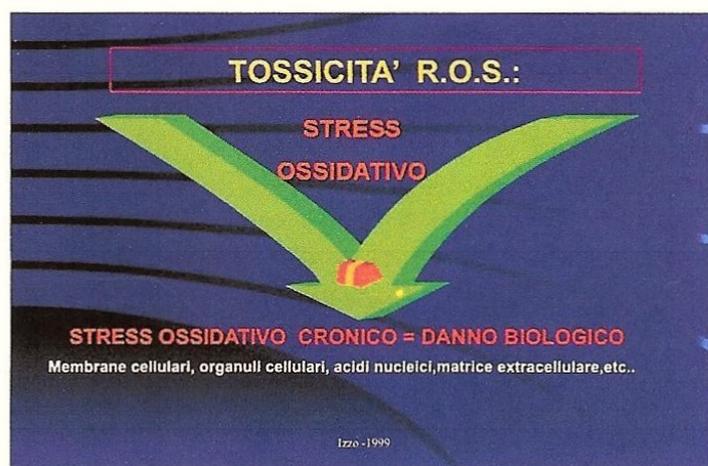
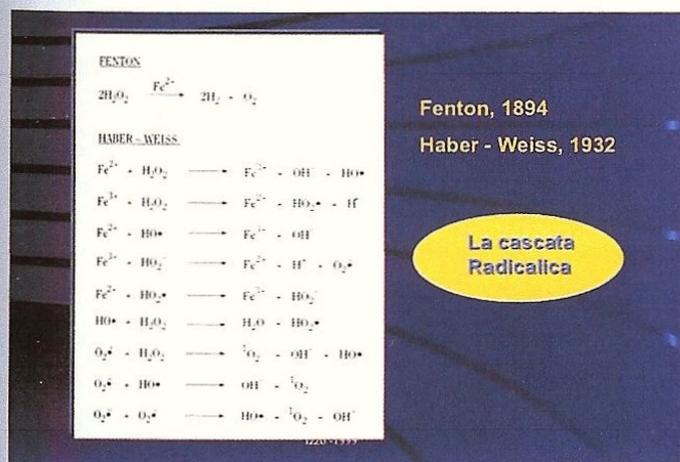


Fig. 4.7-Fig. 4.8: L'acidità tissutale, come la riduzione della temperatura e della microcircolazione, attivano la reazione di Fenton con aumento dei radicali liberi.

Infine, quando si hanno queste situazioni, il Ferro precipita e può causare cristalli emosiderinici (basta pensare alla pigmentazione emocromatica della stasi venosa), mentre il calcio, nello stesso tempo, libera il legame delle cellule endoteliali provocando l'insufficienza venolinfatica e le alterazioni metaboliche della membrana lipoproteica cellulare più sensibile a insulina e estrogeni. (Fig. 4.9-4.10)

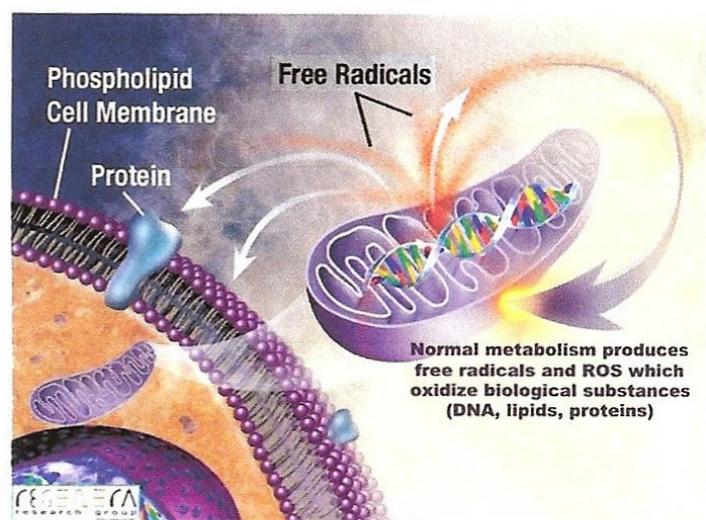
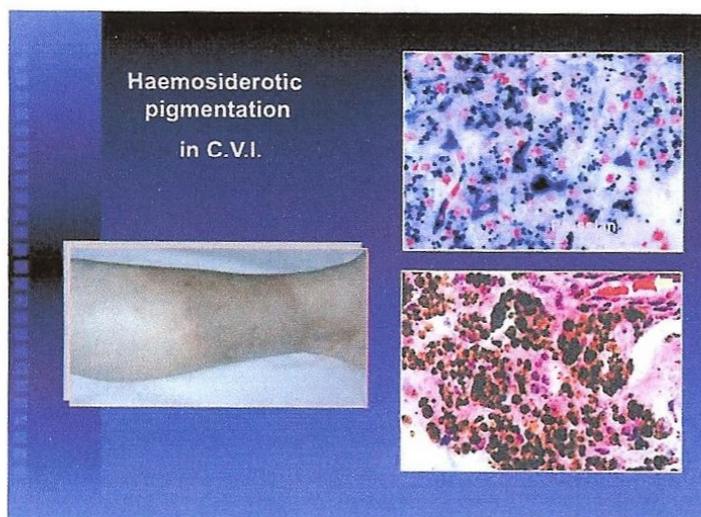


Fig. 4.9 - 4.10: È tipica la pigmentazione degli arti dei soggetti varicosi o di coloro con acidità tessutale, insufficienza epatica e assunzione di ormoni.

Quando noi pensiamo all'edema, ci riferiamo sempre ad una stasi linfatica con "danno" del vaso capillare o del vaso linfatico, ma sappiamo che le cellule che andranno a costituire i primi vasellini linfatici sono legate nell'interstizio al fibroblasto e alla cellula adiposa grazie a fibrille connettivali che ne regolano le attività per reazioni neuromediate.

Inoltre, intorno ai vasi esistono tanti altri elementi con differenti funzioni nella cosiddetta matrice interstiziale per cui, volgendo il nostro interesse verso il mondo ultrastrutturale, si può ipotizzare che avvengano le prime alterazioni che provocheranno un rilascio di quell'acqua libera che, in un secondo tempo, associandosi alle macromolecole presenti, diventerà linfa, facendo differenziare il tempo del lipoedema fisiologico, del lipoedema patologico e del lipolinfedema o fibroedema. (Da Fig. 4.11a Fig.4.14)

Dobbiamo qui rendere omaggio al grande regalo che ci ha fatto la metodica fisioterapia LPG-Endermologie®, nei nostri primi studi durante gli anni novanta, quando cercavamo i suoi effetti vascolarizzanti e linfo-drenanti, tipici del massaggio, ed invece, oltre a questi, osservammo il fenomeno della "vaso-motion", cioè la riattivazione, come in una specie di grande onda, di tutta l'attività dell'unità interstiziale e capillare, come una "ripartenza" del metabolismo generale di tutto il tessuto interstiziale con aumento del metabolismo del connettivo, con la sua ricostituzione strutturale e una nuova attività delle fascia muscolare.

Quel trattamento fisioterapico ci dimostrava che il primo bersaglio non era il sistema venolinfatico, ma il sistema arteriolare assieme al sistema fasciale e interstiziale con tutte le loro attività metaboliche e neurofisiologiche, a cui seguiva poi anche l'effetto venolinfatico. Per tutti questi motivi concordiamo con coloro che ritengono il sistema extracellulare e l'interstiziale, talvolta definito come sistema reticoloendoteliale, come un sistema "attivo e vitale", e non "passivo", un sistema essenziale per la vita.

A questo obiettivo ci venivano e ci vengono in aiuto anche studi relativi agli effetti di sostanze di origine naturale, con meccanismi che facilitano il riequilibrio a livello della matrice interstiziale, del tessuto connettivo e del sistema microcircolatorio arteriolare, limitando lo stato ossidativo, i radicali liberi e le alterazioni delle metalloproteasi.

LE CELLULE E LA MATRICE

Il connettivo, il più grande componente della matrice interstiziale, è il tessuto più esteso e grande dell'intero organismo.

Rappresenta il 20% del peso corporeo ed è costituito da una matrice inter-cellulare che costituisce l'ambiente, l'habitat dove sono immerse e vivono le cellule del nostro organismo.

La cellula sta nel connettivo come l'uomo sta nell'aria che respira, come il pesce sta nell'acqua.

Le cellule sono "isole" emergenti in un mare di connettivo.

(P.L. Rossi)

GEL CONNETTIVALE (Matrice)

Tra cellula e cellula di tutti gli organi umani esiste il gel connettivale, è la sede della nutrizione cellulare e degli scambi ionici e gassosi tra il sangue, le cellule, la linfa e il sistema linfatico.

E' la sede della difesa contro i microrganismi patogeni e di blocco delle molecole estranee inquinanti arrivate con il sangue.

Il gel connettivale, o matrice, può modificare il suo stato di gelificazione, accelerando o rallentando il passaggio dei nutrienti, minerali e altre molecole nutritive, ossigeno e anidride carbonica tra capillari e cellule.

Il gel connettivale condiziona il drenaggio della linfa nel sistema linfatico.

(P.L. Rossi)

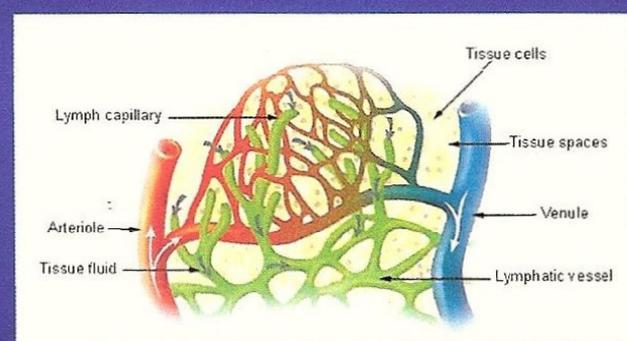
LA LINFA

La linfa è un liquido trasparente, giallo paglierino o lattescente, contiene carboidrati, proteine, minerali, lipidi, aminoacidi, ormoni, vitamine, globuli bianchi, acqua.....

La linfa è un efficace sistema di raccolta di acqua e vari soluti di scarto delle cellule nei tessuti. Viene raccolta dai capillari linfatici che sfociano nel sistema venoso (vena succlavia).

Il tessuto connettivo è la sorgente della linfa.

LINFA E SISTEMA LINFATICO



Da Fig. 4.11 a Fig. 4.14: Esiste il nostro mare interno che tutto permea e invade come sostanza fondamentale per tutte le reazioni vitali di base, ma solo se questa è nelle condizioni fisiologiche idonee per la sua attività.

Molti motivi di riflessione sono stati dati dall'uso dei bioflavonoidi e dei benzopironi, così come oggi conosciamo molto bene gli effetti benefici dati da sostanze drenanti cellulari, come l'**orthosiphon**, usati assieme a vite rossa, betulla, ananas e sostanze vitaminiche e antiossidanti.

Queste sostanze hanno meccanismo d'azione diretto alla parete vasale venolinfatica con azione di riequilibrio elettrochimico endoteliale, quindi sul riposizionamento di quel calcio legato all'endotelio che fuoriuscito nell'interstizio ha causato la fragilità capillare con aumento della sua permeabilità per perdita delle "agrafes" intercellulari, oltre a contrastare uno dei primi momenti patologici della degenerazione parietale linfovenosa, cioè l'alterazione della matrice extracellulare.

Grazie agli studi di Albergati e Izzo sappiamo che, assieme all'azione antinfiammatoria ed all'azione limitante l'attivazione della reazione di Fenton relativa al Ferro (Fe⁺) ed al Calcio (Ca⁺⁺), tutto ciò finisce per favorire, nello stesso tempo, sia un'azione preventiva che curativa a livello microcircolatorio ed interstiziale. A qualunque livello, la parete vasale è nutrita dall'esterno da quel sistema linfoadiposo che costituisce il periangio e la matrice extracellulare, si può dedurre quindi l'importanza dell'equilibrio strutturale e metabolico del compartimento extracellulare nella regolamentazione degli scambi vitali di base.

Queste osservazioni fanno ben comprendere quanto sia inoltre importante l'uso della cosiddetta "**nutrizione dermatologica**", uno schema dietetico finalizzato ad un maggior carico di carboidrati al mattino rispetto alla sera, che deve essere maggiormente proteica, in una scelta di cibi acidificanti-alcalinizzanti in un rapporto di 60 a 40 e con l'associazione, se necessario, dopo il test sulla seconda urina del mattino, di sostanze alcalinizzanti quali bicarbonati di Na, Ca, Mg e K dispersi in citrati.

LUCE E MATERIA

Rileggendo il volume di Curri, ci rendiamo conto come l'Autore stesso, scrivendo quel libro, pensava a qualche altra cosa che forse non poteva ancora descrivere ma soltanto intuire, non pensava al territorio capillare come tessuto prioritario, ma traspare il suo interesse per tutto quello che succede intorno, al perangio, l'istangio e l'unità microvascolotessutale: la matrice interstiziale. Se ci domandiamo quale è il legame e il punto di congiunzione fra le alterazioni sistemiche e quelle locali, sicuramente non possiamo non avere l'idea di un mare interno che tutto permea ed unisce. La matrice extracellulare è una sostanza fondamentale per gli scambi metabolici cellulari, un tipo di materia composta e viva che, pur variando spesso il proprio status da "sol" a "gel", resta pur sempre una specie di mare interno, ricco, complesso e molto sensibile alle alterazioni prodotte dalle variazioni dei vari fenomeni funzionali, come le tossicosi intestinali, le alterate fasi di depurazione epatorenale, le acidificazioni e le alterazioni vascolari o dei sistemi di ossidoriduzione, finendo per essere veramente la madre di tutte le reazioni vitali, il luogo dove, prima di tutto, avvengono gli scambi fra **energia** e **materia**. Einstein ci insegna che la luce genera la materia ed oggi utilizziamo la luce per fotoringiovanire, ma cosa è la luce se non energia?

Tutti i tessuti sono collegati e funzionalmente integrati fra di loro, ma non in sistemi chiusi ma in sistemi aperti dove continuamente si scambiano informazioni, materia ed energia. In ogni tessuto esiste un sistema di regolazione di base che interagisce tra il sistema microcircolatorio arteriolare, il sistema di depurazione linfatico, le vie nervose simpatiche, parasimpatiche e viscerali e il tessuto adiposo, avendo come ambiente e come strumento di informazione la matrice extracellulare. Questi scambi e queste informazioni possono attuarsi ed interagire, sia a livello locale che sistemico, tanto sfruttando messaggi biochimici che biofisici e elettromagnetici, cioè utilizzando le varie forme di energia. Tutto avviene come nel mare, dove i vari organismi ed i differenti ambienti hanno una stretta correlazione con l'acqua marina nella sua complessità e noi sappiamo che l'acqua di mare costituisce il sistema principale di regolazione di singola cellula degli organismi multicellulari. La composizione ionica dello spazio interstiziale extracellulare costituisce una sostanza fondamentale che, non solo permette gli scambi e la vita, ma agisce anche sull'espressività genica di ogni cellula, tutto ciò grazie all'attivazione energetica che, come la luce, è una forma di energia elettromagnetica.

Per trovare la vita, l'uomo non cerca la terra ma cerca l'acqua, dato che la Vita nasce dal mare, un mare che non deve essere considerato soltanto una vasta distesa d'acqua, ma un vero e proprio sistema biologico aperto da un punto di vista energetico dove è possibile scambiare energia e materia con il proprio ambiente. Un mare che deve essere considerato un "eterno liquido amniotico", eterno custode e messaggero dei segreti della vita, contenitore e controllore degli scambi vitali di base. Infatti il mare non è soltanto H_2O ma una sostanza fondamentale dove il momento neurofisiologico, la reazione neuromediata e elettromagnetica si uniscono al sistema connettivale, base della vita tessutale. (Fig. 4.15-4.16)

L'invecchiamento inizia certo qui! E qui deve iniziare ogni terapia medica intesa come il tentativo di mantenere l'omeostasi e il normale metabolismo basale riequilibrando tutti i parametri alterati per ripristinare la eufisiologia tessutale.

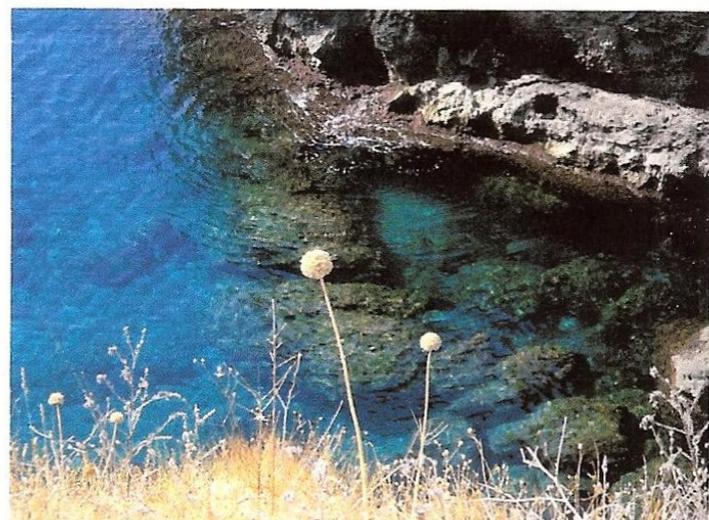


Fig. 4.15-4.16: Dall'acqua nasce la vita, il mare contiene, mantiene, nutre, trasmette e talvolta, uccide.

SOL E GEL

Sapendo che tutte le molecole presentano una rotazione ed una vibrazione proprie, tipiche, particolari e fisiologiche e che molte patologie, particolarmente quelle croniche e degenerative, sono caratterizzate proprio dall'alterazione di queste vibrazioni, ne risulta che su questa tipica attività si basano, per esempio, molte scelte terapeutiche di tipo fisico, come lamicrovibrazione compressiva o l'uso della luce.

Infatti, se è vero che l'organismo necessita di sostanze chimiche di base (come aminoacidi, oligoelementi, vitamine, sali, acqua e così via) per costruire proteine, collagene, elastina, mucopolisaccaridi e tutti gli altri elementi, è soprattutto vero che la matrice interstiziale soggiace a leggi fisiche di tipo elettromagnetico per mantenere il suo stato naturale di "sol" e fare circolare quell'energia che rappresenta il motore principale di tutti gli scambi cellulari e tissutali di base che si caratterizza proprio in quella propria e particolare vibrazione e rotazione delle molecole e degli elettroni.

Le alterazioni fisico-energetiche, associandosi ad alterazioni biochimiche, a questo livello innescano le malattie degenerative e croniche, molto probabilmente rispondendo con un "momento infiammatorio" ad alterazioni chimico-fisiche (ossidazioni, acidità, temperatura, etc), favorendo poi una risposta di tipo degenerativo con le alterazioni delle metalloprotesi.

Per esempio, riguardo alle lipodistrofie ed ai lipolinfedemi, oggi sappiamo, all'inizio, queste alterazioni a livello dermoipodermico provocano episodi infiammatori che giustificano anche il termine "cellulite", che rappresenta l'evoluzione degenerativa "osica" partendo da un inizio flogistico "itico".

Su questa teoria si inserisce la felice intuizione di utilizzare in terapia delle metodologie caratterizzate da un'azione primaria non sulla parte **chimica** ma, invece, su quella parte **fisica** che rappresenta uno dei sistemi controllori più importanti anche della parte chimica, mi riferisco alle radiofrequenze, ai campi elettromagnetici e all'energia luminosa.

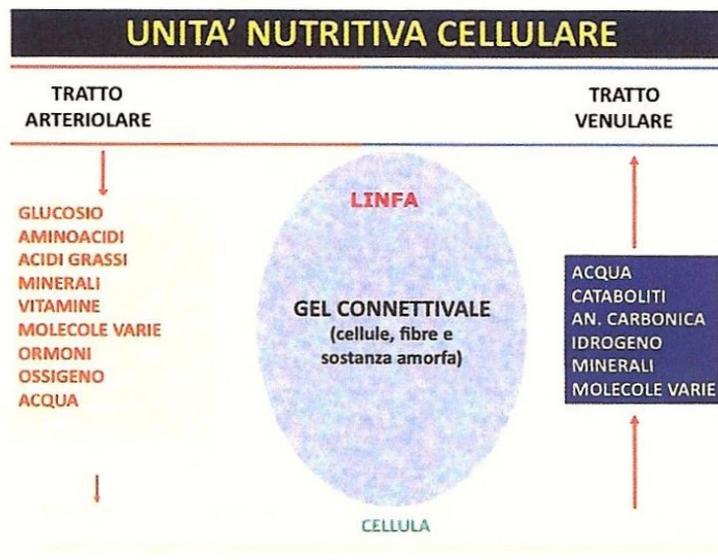
Le basi attuali della terapia dell'edema cellulitico, così come delle malattie degenerative, è l'integrazione di metodiche finalizzate a "contrastare" la patologia sia dall'interno, con la fornitura di sostanze nutrizionali essenziali e riequilibratrici dell'equilibrio acido-basico ed ossidativo, sia dall'esterno, per agire, e non soltanto a livello topico, in modo fisico e meccanico proprio su quel terreno sofferente che rappresenta lo stesso substrato che alimenta e che inesorabilmente peggiora la struttura con il trascorrere del tempo.

L'evoluzione patologica ed estetica della cellulite presenta:

- a) la **glicazione proteica** con perdita della fluidità delle membrane cellulari e diminuzione della loro capacità di sintesi proteica con graduale inattivazione dei recettori di membrana e aumento dei processi ossidativi
- b) la **riduzione** della microcircolazione arteriolare con riduzione della temperatura dermoepidermica rispetto alla temperatura viscerale profonda
- c) il **rallentamento** della microcircolazione linfo-venosa delle zone colpite (arti inferiori: cosce, faccia interna del ginocchio, zona perimalleolare, nonché addome, glutei, regione pubica, area mammaria, pilastri ascellari)
- d) le **alterazioni** metabolico strutturali del tessuto connettivo
- e) le **alterazioni metaboliche** a livello dei recettori dell'insulina, degli estrogeni e del calcio che si trovano sulla membrana degli adipociti nelle zone patologiche interessate
- f) la conseguente **stasi venolinfatica**
- g) la tendenza all'alterazione metabolica e aumento di **ossidazione e acidità tessutale**.

Molte malattie croniche e degenerative, dette malattie della nostra società, presentano una tendenza all'acidosi ed all'aumento dei radicali liberi, da qui l'importanza di cercare di mantenere l'organismo verso uno stato di equilibrio fisiologico, cioè lievemente alcalino, ma non è sempre un problema di acidosi o ossidazione sistemica poiché può esservi un'acidosi od un'alterazione ossidativa locale o locoregionale tessutale. L'acidità sistemica può essere studiata con il ph del sangue, con il livello di radicali liberi con il **Rom's test** o con il test dell'acidità urinaria mattutina, ma anche con valutazioni cliniche che costituiscono la normale semeiotica medica di base, come il colore della pelle (di tipo grigiastro o cianotico), la superficie cutanea (irregolare e screpolata e con dermatografia), la tonicità cutanea (alterazione del tono), i capelli (che diventano fragili ed elettrici), le unghie (fragili e lacerate), le sclere (che cambiano il loro colore), le congiuntive (che presentano strie dove passano le lacrime piene di tossine), la bocca (che presenta una stomatoschisi ed una perdita di volume), la lingua (che si presenta patinosa e nerastra e con alitosi spiccata). L'organismo ha la capacità di tamponare questa acidosi latente con i suoi sistemi tampone estraendo dagli organi le sue riserve basiche, se questa fase di passaggio è tamponata, si torna nel range dell'equilibrio fisiologico, altrimenti ci si avventura verso la patologia degenerativa, con una risposta flogistica tessutale che evolve verso la fibrosclerosi.

Un esempio tipico di queste fasi si trova nell'evoluzione del fibroedema cellulitico che inizia con una deposizione di zuccheri nel glicocalice della membrana cellulare e un eccesso di radicali liberi con tendenza all'acidità tessutale che, se non corrette provocano lo spasmo arteriolare che avviene quando i capillari attraversano tessuti acidi, quindi un rallentamento del metabolismo cellulare. Inoltre, l'acqua arrivata per lavare le macromolecole dai tessuti diventa linfa e, ristagnando, aumenta ancora l'acidosi e le alterazioni ossidative con ulteriore riduzione della microcircolazione arteriolare. (Da Fig. 4.17a Fig. 4.20)



GLICAZIONE PROTEICA TESSUTO ADIPOSO

Glicazione della parete vascolare con alterazione sua permeabilità
 Glicazione collagene intersiziale adipociti
 Variazione gel connettivale adipociti
 Alterazione nutrizionale cellulare degli adipociti
 Processo infiammatorio tessuto adiposo (linfociti, macrofagi..., citochine infiammatorie)

LIPODISTROFIA LOCALE **LIPODISTROFIA SISTEMICA**

LIPODISTROFIA

La glicazione proteica nel tessuto adiposo genera lipodistrofia. La degenerazione degli adipociti causa un processo infiammatorio locale e sistemico e porta alla lipodistrofia nel tessuto adiposo e nella massa magra muscolare sistemica.

La lipodistrofia esprime la degenerazione istologica, metabolica, vascolare del tessuto adiposo locale e sistemico (con deposizione di acidi grassi liberi FFA nel tessuto muscolare)

INFIAMMAZIONE ORGANO ADIPOSO ADIPOCITI BIANCHI

Da Fig. 4.17 a Fig. 4.20: Il deposito di zucchero nel glicocalice della membrana cellulare, assieme ai radicali liberi e acidità tissutale, scatena i processi evolutivi anche nel tessuto adiposo dove provoca una lipodistrofia, cioè un tessuto infiammatorio, e poi degenerativo, del tessuto adiposo. L'arrivo dei macrofagi intraadipocitari indica lo stato infiammatorio che infine porterà alla fibrosclerosi connettivale. Ogni aumento di tessuto adiposo tessutale è una malattia infiammatoria.

Aumentano così le scorie tessutali con i prodotti intermedi e terminali del metabolismo destinati all'eliminazione in un ristagno che aumenta i processi anaerobici che portano ulteriori prodotti terminali acidi. Si può quindi avere una risposta infiammatoria con conseguente inizio della insufficienza venulolinfatica, alterazione delle metalloproteasi, connettivizzazione e fibrosi tessutale. La matrice extracellulare non solo rappresenta un sistema nodi supporto strutturale ai tessuti ma soprattutto il supporto alle cellule così che possano dialogare fra loro scambiandosi informazioni metaboliche, possiede una struttura prevalentemente proteica (collagene, fibronectina, vitronectina, laminina, proteoglicani, fibrina, ecc.) e carboidratica complessa. Grazie a tale struttura proteica la matrice assicura da un lato l'ancoraggio delle cellule e dall'altro la modulazione metabolica trasmettendo i diversi segnali modulatori di diverse attività metaboliche (differenziazione cellulare, apoptosi, migrazione cellulare, ecc.).

La regolazione di tale sistema, prevalentemente proteico, è affidata alla **proteolisi**; la proteolisi della matrice rappresenta il suo turnover e quindi la sua rigenerazione, dove i principali sistemi rimaneggiatori matriciali sono:

- il sistema fibrinolitico (coagulazione) grazie al sistema plasminico e suoi attivatori (tPA: tissue plasminogen activator e urokinasi o uPA)
- il sistema delle metalloproteasi (MMP).

Le metalloproteasi sono una grande famiglia con oltre 30 tipi diversi, si attivano fra loro e solo la MMP-2 e la MMP-9 sembrano un po' più specifiche perché in grado di degradare in particolare il collagene IV. Tutto il sistema metalloproteasico è sottoposto a numerose influenze e, in particolare, allo **stress ossidativo** che è in grado di modificare profondamente la bilancia proteasi-antiproteasi. (Da Fig. 4.21 a Fig.-4.24)

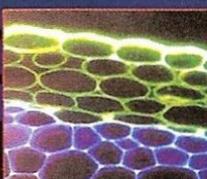
ATTIVAZIONE MMPs E TOSSICITA' MATRICIALE:

METALLOPROTEASI:

- endopeptidasi zinco-dipendenti (circa 21 tipi).
- fisiologicamente presenti in piccole quantità in gran parte dei tessuti, operano il turnover connettivale connesso all'accrescimento.
- La loro attività è controllata da inibitori specifici (TIMP-1, 2, 3) e aspecifici (alfa-1-antitripsina).
- Hanno capacità litica poco specifica sui componenti della Matrice Extracellulare dei connettivi (in particolare dermico, osseo ecc.).

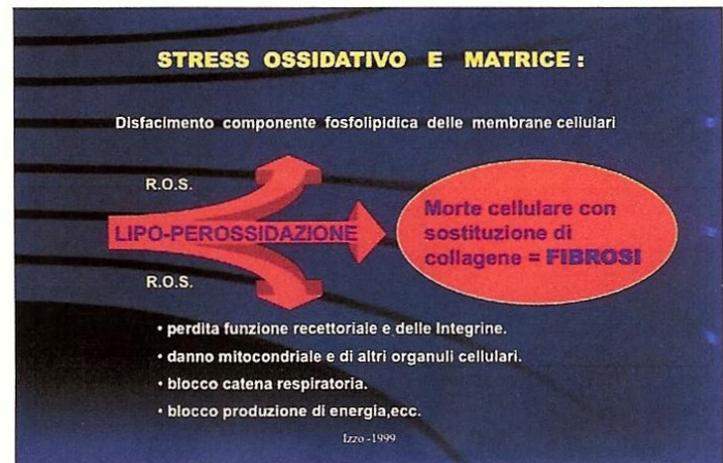
(Birkedal-Hansen H. et al. Matrix metalloproteinases: a review. Crit. rev. Oral. Biol. Med. 329:530-535, 1993)
Izzo -1999

ATTIVAZIONE MMPs E TOSSICITA' MATRICIALE:



- Collagenasi (lisi tripla elica del collagene I e III)
- gelatinasi (lisi del collagene IV e elastina),
- stromelislina 1 (collagene IV, laminina, proteoglicani),
- matrilisine (proteoglicani, etc)

(Birkedal-Hansen H. et al. Matrix metalloproteinases: a review. Crit. rev. Oral. Biol. Med. 329:530-535, 1993)
Izzo -1999



Da Fig. 4.21 a Fig. 4.24: Le alterazioni delle strutture connettivali portano alla lipodistrofia ed alla sclerosi connettivale, quindi la sostanza fondamentale dallo stato di "sol" tende a gelificarsi in stato di "gel" diminuendo la conduttività energetica e aumentando la sua densità, infine diminuendo le sue possibilità lavorative metaboliche

L'organismo umano riesce a ricavare tutto ciò che serve per le sue funzioni cellulari dall'ambiente che lo circonda ricco di ossigeno, ma contemporaneamente l'ambiente provoca numerosi insulti che determinano, insieme agli stimoli deterioranti metabolici, il progressivo invecchiamento delle strutture biologiche. Quando tali influssi negativi generano sostanze tossiche cellulari, denominate Radicali liberi dell'ossigeno, dell'ossido nitrico, etc, in grado di provocare una forte ossidazione e si genera ciò che comunemente è denominato "stress ossidativo", uno stato che i normali sistemi di difesa "scavengers" non riescono a neutralizzare.

Infatti sebbene l'ossigeno sia indispensabile per la vita, in alcune condizioni può esercitare effetti tossici (paradosso dell'ossigeno). Infatti, le reazioni chimiche di ossido-riduzione e la formazione di "Radicali Liberi" hanno la peculiarità di essere chimicamente molto reattivi perché possiedono un elettrone spaiato.

Tabella 4.1 - Le principali sostanze antiradicali liberi sono:

a) Sistemi enzimatici:	b) Sistemi non enzimatici:
<ul style="list-style-type: none"> • SOD (superossido-dismutasi) • GSH (glutatione-perossidasi) • CAT (catalasi) 	<ul style="list-style-type: none"> • melatonina • ac. ascorbico • alfa-tocoferolo (vit.E) • Beta-carotene (vit.A) • aminoacidi solforati (cisteina, cistina, taurina ecc.) • NAC (n-acetil-cisteina) o acido tioctico o lipoico • Bioflavonoidi.

Il danno provocato da tali sostanze è ubiquitario ma la cute rappresenta il nostro confine con il mondo esterno e pertanto è fortemente sottoposta a danni ossidativi derivanti dall'ossigeno che riceve sia dal sangue che attraverso lo scambio diretto con l'ambiente esterno; anche la luce solare può determinare la produzione di radicali liberi dell'ossigeno agendo sull'ossigeno contenuto nelle cellule cutanee.

Con il progressivo aumento dei radicali liberi e contemporanea riduzione del sistema di difesa scavenger si verificano altri ulteriori danni innescati dallo stress carbonilico e interessamento di:

- ① glicidi e formazione degli AGE (advanced glycosylated end products)
- ② lipidi e formazione degli ALE (advanced lipoxidative products)
- ③ proteine e formazione di AOPP (advanced oxidative protein products).

Tutte queste sostanze, così come l'ossido nitrico (che da scavenger può provocare lipoperossidazione) portano alla produzione di aldeidi, prodotti estremamente instabili e altamente tossici e acidificanti. In particolari condizioni la formazione di R.O.S., i radicali liberi, può eccedere le capacità di difesa delle cellule provocando una situazione definita "stress ossidativo", cui può far seguito un danno tessutale acuto o cronico.

Tabella 4.2 - Varie sono le cause:

<ul style="list-style-type: none"> • accumulo di metaboliti ridotti • enzimi, come xantina ossidasi • mitocondri • attivazione neutrofili-fagocitosi • metaboliti dell'acido arachidonico • ossidazione delle catecolamine • fumo e droghe 	<ul style="list-style-type: none"> • radiazioni ionizzanti • farmaci, tossici ambientali • Iron overload disease • stress psico-fisico • terapia estroprogestinica • disbiosi intestinale.
---	--

Tutti questi fattori possono attivare i ROS e provocano "lipoperossidazione lipidica" e processi infiammatori con danno biologico:

- necrosi cellulare (stress-acuto)
- lipoperossidazione lipidica
- disgregazione della Matrice.

Tutto ciò porta ad una perdita funzione dei recettori e delle Integrine, un danno mitocondriale e di altri organuli cellulari, un blocco della catena respiratoria ed un blocco della produzione di energia, infine un disfacimento della componente fosfolipidica delle membrane cellulari ed una morte cellulare con sostituzione di collagene, cioè una fibrosi con trasformazione della sostanza da "sol" a "gel": un **fibroedema evolutivo**.

MATRICE E TESSUTO ADIPOSO

La percentuale di peso corporeo rappresentata dal tessuto adiposo aumenta con l'età a partire dai 10 anni nelle donne e considerevolmente più tardi negli uomini. Questa tendenza è accompagnata da una diminuzione della percentuale di acqua perché il grasso contiene poca acqua in confronto ai muscoli e ad altre parti della massa magra del corpo. La percentuale di acqua corporea è quindi un **indice di obesità**.

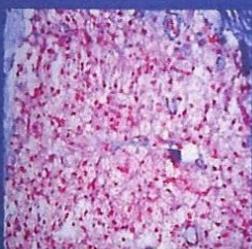
All'età di 18 anni le donne hanno normalmente una percentuale di grasso di circa il **28%** rispetto agli uomini che lo hanno solo del **13%**, il grande accumulo di tessuto adiposo nelle donne è presumibilmente destinato a fornire energia per la gravidanza e per l'allattamento.

Come mai in particolare nelle donne c'è un aumento di tessuto adiposo nella giovane età, in particolare nelle gambe? Come mai le donne normali accumulano grasso durante l'intervallo che va dal loro primo ciclo mestruale all'età di 18 anni? Come mai le donne che in questo periodo di età hanno stress emotivi o dimagrimenti accelerati presentano poi squilibri ormonali e periodi di mancanza di ovulazione?

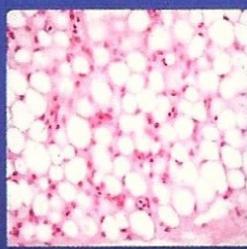
Esiste, infatti, un legame molto stretto fra tessuto adiposo ed estrogeni. Nelle donne adulte con massa superiore al 25% si possono avere alterazioni del metabolismo steroideo che portano ad un quadro clinico patologico di relativo alterato rapporto tra estrogeni e progestinici: è proprio l'adipocita che influenza la quantità e l'efficacia degli estrogeni in circolo.

Il tessuto adiposo trasforma gli androgeni in estrogeni, con un sistema di aromatizzazione, proprio nel tessuto grasso, in quel particolare tessuto detto "steatomeria" che sta nello sdoppiamento delle fasce profonde e che non risente dei trattamenti locali o dietetici. È il grasso che partecipa, in maggior parte, al disegno della silhouette del corpo. (Da Fig. 4.25 a Fig. 4.28)

ORGANO ADIPOSO



▪ adipocita
bruno



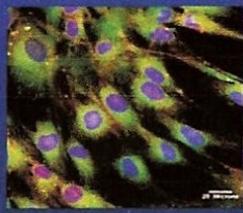
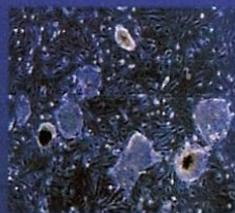
▪ adipocita
bianco

Da TESSUTO ad ORGANO

- L'organo adiposo è stato ignorato a lungo da fisiologi e anatomisti perché considerato unicamente come sede di riserva energetica.
- L'organo adiposo prende parte al mantenimento di numerosi processi biologici:
 - regolazione della massa grassa
 - omeostasi dei nutrienti alimentari
 - risposta immunitaria
 - controllo della pressione sanguigna
 - emostasi
 - controllo delle funzioni tiroidee e del sistema riproduttivo
- Questi processi sono coordinati principalmente attraverso la sintesi e il rilascio di ormoni e di adipochine da parte degli adipociti stessi.

ORGANO ADIPOSO CELLULA STAMINALE

- Gli adipociti, bianchi e bruni, provengono dalla stessa cellula staminale, che in stadi successivi evolve verso l'adipocita maturo bianco o bruno attraverso le tappe di ADIPOBLASTO e PREADIPOCITA, conservando la capacità di trasformarsi da una varietà all'altra indifferentemente, in funzione delle necessità dell'organismo.



ORGANO ADIPOSO PROTEGGE L'ORGANISMO

- Attraverso l'ADIPONECTINA l'organo adiposo protegge l'intero organismo e finalizza il miglior uso delle energia chimica ai fini metabolici e di termogenesi.
- L'ADIPONECTINA è prodotta dagli adipociti bianchi maturi e viene secreta nel torrente ematico dove è dosabile a concentrazione di 2-20 mg/litro.
- I suoi livelli plasmatici, diversamente da altre adipochine, sono ridotti nella adiposità addominale per azione inibente la sua produzione da parte del TNF-alfa (citochina infiammatoria).
- I livelli plasmatici di ADIPONECTINA, oltre che nell'obesità addominale, sono ridotti nel sesso maschile, nella donna in menopausa, nella ipertensione arteriosa, nell'ipertrigliceridemia, nel diabete mellito tipo 2 e nella cardiopatia ischemica.

Da Fig. 4.25 a Fig. 4.28: Il tessuto adiposo costituisce un vero e proprio organo capace di gestire metabolismo ed energia (Courtesy Pier Luigi Rossi).

Nella donna gli androgeni sono secreti dalla corticale del surrene, ma gli estrogeni prodotti dall'adipocita sono 1/3 degli estrogeni circolanti nel sangue delle donne in età fertile e la maggior parte degli estrogeni presenti nelle donne in menopausa. Anche nell'uomo il grasso corporeo converte gli androgeni in estrogeni ed è per questo che, nell'uomo obeso, esiste impotenza e ridotta libido per una più elevata concentrazione plasmatica di estrogeni liberi quale conseguenza dell'intensa attività aromatasica del tessuto adiposo. I distretti anatomici di tessuto adiposo maggiormente impegnati nella trasformazione degli androgeni in estrogeni sono il grasso del torace, l'addome, le culottes de cheval, il midollo delle ossa lunghe. Nell'adipocita si ha il passaggio tra androstenedione ed estrone permesso da una aromatasi, mentre gli estrogeni prodotti si legano ad una proteina prodotta nel fegato che si chiama "sexormonbindinglobulin" e producono i loro effetti entrando nel pool steroideo generale.

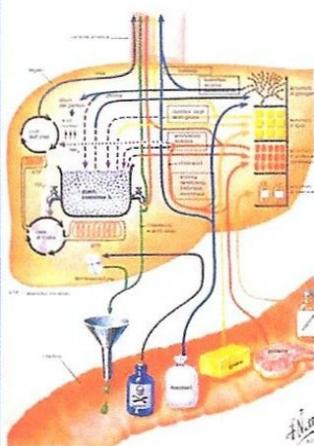
Nei soggetti obesi è il fegato che produce minori quantità della proteina sessuale per cui esistono maggiori estrogeni liberi in circolo, cosicché gli effetti determinati da alti livelli di estrogeni liberi in circolo possono dare:

- ① ritenzione idrica ed elettrolitica in particolare di Sodio e di acqua
- ② aumento della disponibilità di acidi grassi liberi in NEFA poi depositati nuovamente come trigliceridi nella cellula adiposa
- ③ incremento del legame degli ormoni tiroidei T3 e T4 alle proteine di trasporto aumentando la quota libera e provocando così un ipotiroidismo periferico
- ④ rallentamento del turnover del collagene e dei processi lipolitici indotti dalle alterazioni quantitative degli estrogeni liberi.

Possiamo avere ulteriore iperinsulinemia che aumenta l'azione anabolizzante degli estrogeni e la concentrazione plasmatica di androgeni da tradurre in estrogeni, quindi possiamo avere anche ipercortisolismo e iperprolattinemia assieme ad altre disfunzioni endocrine. L'aumento del tessuto adiposo provoca delle variazioni ormonali tali da innescare il processo della cosiddetta cellulite o angirolipodistrofia, una malattia del tessuto connettivo nel quale l'adipocita svolge un ruolo metabolico importante di deposito di trigliceridi con predominanza di acidi grassi insaturi sui saturi. (Da Fig. 4.29 a Fig. 4.32)

Principali funzioni del fegato

- (a) Deposito di glicogeno che può essere usato come sorgente di glucosio plasmatico
- (b) Controllo dell'assorbimento del glucosio
- (c) Sintesi di acidi grassi ome forme di deposito di calorie in eccesso
- (d) Metabolismo di acidi grassi a chetoni
- (e) Deposito e metabolismo di vitamine
- (f) Sintesi di proteine plasmatiche
- (g) Detossificazione chimica di tossine chimiche prodotte endogenamente e somministrate esogenamente e filtrazione meccanica di batteri
- (h) Mantenimento del normale equilibrio idrosalino
- (i) Secrezione della bile



STEATOSI

Frequente accumulo intraepatico di trigliceridi
Facilità sbilanciamento riciclaggio AG fegato/tessuto adiposo a favore del deposito intraepatico. Ragioni interconnesse:

- (a) captazione epatica AG: funzione della concentrazione nel sangue.
- (b) limitata capacità del fegato di utilizzare AG
- (c) limitata capacità di secernere trigliceridi sottoforma di VLDL

- (1) Obesi: maggiore tasso di lipolisi dei trigliceridi nei depositi adiposi
- (2) Diabete: aumentato tasso di lipolisi nel tessuto adiposo (reazione normalmente soppressa dall'insulina) - accumulo di AG nel sangue - deposito AG come trigliceridi nel fegato.
- (3) Digiuno e cortisonici: mobilitazione AG da lipolisi nel tessuto adiposo.
- (4) Colite ulcerosa: fattori concorrenti (digiuno, corticosteroidi)
- (5) Eccesso di carboidrati (iperalimentazione parenterale): eccessiva sintesi di AG stimolata dall'assunzione dei carboidrati.
- (6) Abuso alcolico: risposta farmacologica, l'etanolo (a) stimola la lipolisi (b) riduce l'utilizzazione epatica AG (c) aumenta esterificazione AG (d) substrato per la sintesi di AG (VLDL aumentate con i trigliceridi).

INSULINA E PESO CORPOREO

L'IPERINSULINEMIA E' UN POTENTE PREDITTORE DELL'INCREMENTO PONDERALE IN PARTICOLARE NEGLI INDIVIDUI INSULINO - SENSIBILI.

IL CONTROLLO DEL VALORE DI INSULINA NEL SANGUE E' UN OBIETTIVO PRIMARIO PER IL RECUPERO DI UN PESO FORMA. PER PERDERE MASSA GRASSA IN ECCESSO.

TESSUTO ADIPOSITO

80% Grasso sottocutaneo
20% grasso viscerale

DIFFERENZA REGIONALE VELOCITA' LIPOLISI

ADIPOCITI VISCERALI
maggiore deposito di trigliceridi rispetto ai sottocutanei
maggiore velocità di rilascio di FFA dai trigliceridi viscerali

RAPIDE ELEVATE QUANTITA' DI FFA NEL SANGUE

VENA PORTA

FEGATO
gluconeogenesi - sintesi di trigliceridi - produzione e secrezione di VLDL

IPERLIPEMIA + TRIGLICERIDI + COLESTEROLO + CHETONI

Da Fig. 4.29 a Fig. 4.32: Le alterate funzionalità del fegato, come la steatosi in soggetti con eccessi alimentari e uso di alcool o ormoni, rallenta il metabolismo adiposo portando a sindrome metabolica e lipodistrofia, soprattutto facendo aumentare il pericoloso grasso viscerale, difficile ad eliminare e portatore di danni vascolari.

Geneticamente, nella teoria evoluzionistica, l'acido grasso saturo ha una finalità di produzione di energia, l'acido grasso insaturo ha una finalità cellulare per la costruzione della membrana della cellula.

Il corpo femminile è strutturato da un metabolismo e da un profilo ormonale finalizzato ad una grande capacità di accumulo adiposo a fini energetici e plasticocellulare per la procreazione e la conservazione della specie umana, infatti vi sono distretti anatomici deputati al deposito di trigliceridi con predominanza di acidi grassi ed altri distretti deputati al deposito di trigliceridi con predominanza di acidi grassi insaturi, tra questi le zone tipiche della cellulite o della liposclerosi.

Per concludere resta evidente l'incredibile rapporto che la Natura ha stabilito fra tessuto connettivo, tessuto adiposo, sistema microcircolatorio e sistema nervoso dove, la cellula e la sua membrana permettono le più fini regolazioni di base evidenziando, nel frattempo, anche il concetto di **rimodellamento della Matrice Extracellulare**, un concetto basilare poiché consente delle continue modificazioni morfo-strutturali ai componenti della Matrice secondarie alle continue richieste funzionali delle cellule. In tal modo, sotto l'aspetto speculativo, potremmo allargare il concetto di "mosaico fluido" cellulare ad un analogo concetto di "mosaico fluido matriciale" capace di adattare, prima, durante e dopo il suo decorso, la stessa matrice alle nuove condizioni fisiologiche o patologiche.

Anzi, le capacità che possiede la Matrice Extracellulare di "modellarsi" rappresentano dei requisiti fondamentali per la buona riuscita sia dei processi proliferativi cellulari che dei processi di migrazione cellulare: nasce quindi il concetto che una ridotta (od assente) capacità di rimodellamento delle strutture extracellulari è letale per la cellula.

Conseguentemente, tutte le funzioni cellulari si esprimono in virtù della corrispondente funzione delle strutture extracellulari e i processi patologici cellulari possono essere o primitivi o secondari appunto a tale situazione extracellulare.

Appare sempre più chiaro che la cosiddetta cellulite non è solo un banale inestetismo ma, nella sua inevitabile evoluzione, presenta tipiche alterazioni flogistico-degenerative che richiedono una diagnosi ed un trattamento.

PIGMENTAZIONI E STATO METABOLICO

Ci sono alcuni pazienti che rispondono ai trattamenti con pigmentazioni spesso difficili da eliminare. Come hanno ben dimostrato gli studi di Marcello Izzo, esiste un netto rapporto fra pigmentazione e metabolismo del ferro (ferrocinetica). La sideremia esprime la quantità di ferro presente nel sangue e non legato all'emoglobina, è il ferro di trasporto legato alla transferrina, i suoi valori di riferimento, nella donna, sono compresi tra i 60 e 100 microgrammi per decilitro. La transferrinemia è il carrier del ferro ed è sintetizzata soprattutto dal fegato, alterandosi quindi in seguito ad uso di estroprogestinici, alcool, droghe, epatiti e stress alimentare.

I suoi livelli di riferimento sono fra 250 e 380 mg/dL. Le pazienti con una sideremia alta (per esempio > 80-100) e una transferrinemia bassa (<250-300), in particolare se caratterizzati da un fototipo alto, potranno presentare più facilmente pigmentazioni a causa dell'attivazione della reazione di Fenton che sposta il Ferro e provoca la tipica discromia emocromatosica delle gambe.

Tale reazione si attiva anche in presenza di diminuzione del pH tissutale e con l'aumento dei radicali liberi, dato che tutte le volte che si attiva la reazione di Fenton e si sposta il Ferro nel compartimento extracellulare, avviene anche uno spostamento del Calcio (Ca⁺) dall'endotelio (dove questo jone costituisce il collegamento fra le cellule endoteliali) e la membrana della cellula adiposa (dove trova i recettori su cui fissarsi).

Tutto questo provoca insufficienza venolinfatica (angiopsattirosi), aumento di permeabilità capillare, acidosi interstiziale, rallentamento della depurazione della matrice, linfostasi, formazione di pigmentazione emocromatosica, probabile reazione infiammatoria, liponecrosi e risposta melaninica della cute.

Il ferro si assume dalla dieta, la sideremia indica la concentrazione ematica del ferro, mentre la ferritinemia indica i depositi tissutali del ferro, la transferrinemia è la proteina carrier del ferro e può essere più o meno saturata di ferro a seconda delle necessità. Un altro aspetto molto interessante sono i rapporti tra Ferro ed Ossido Nitrico (NO), molecola che valse il premio Nobel 1998 ai ricercatori Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro e Ferid Murad.

L'ossido nitrico è un gas incolore, scoperto da Hales Priestley nel 1772, è una molecola apolare altamente lipofila in grado di diffondere attraverso le membrane cellulari con velocità di diffusione simile all'ossigeno (circa 50μ/sec) e un'emivita brevissima (2 ms-2sec).

In natura l'ossido nitrico, reagendo con l'acqua si trasforma nei più stabili nitriti e nitrati. Il rapporto tra ferro e ossido nitrico non è solo confinato ai rapporti tra ROS (Reacting Oxygen Species) e radicali libero dell'ossigeno, ma anche da una regolazione tra il ferro dei depositi e la produzione di ossido nitrico.

Il Ferro quindi, direttamente o indirettamente, anche attraverso l'ossido nitrico, può condizionare sia l'evento liposclerotico che la melanogenesi; è stato infatti dimostrato che in condizioni di acidosi tissutale l'emosiderina può liberare ferro ionico in grado di scatenare per la reazione di Fenton o Haber Weiss, uno stress ossidativo e una lipoperossidazione. Gli autori quindi concludono che la ferritinemia può essere un "marker" sensibile di predisposizione all'iperpigmentazione post-sclerosi.

Altri autori come Tsuji hanno studiato i rapporti tra ferro e melanogenesi appurando che il ferro è un potente stimolante della melanogenesi. È interessante quindi delineare i rapporti tra l'accumulo di ferro per alterata permeabilità dei microvasi e la liposclerosi e lipodermatosclerosi (LDS), una patologia descritta inizialmente da Hurietz nel 1955 come "Hypodermatitis sclerodermaformis", successivamente Browse nel 1977 la denominò "Lipodermatosclerosis o Liposclerosis", mentre altri autori come Cantwell nel 1979 "Hypodermatosclerosis sclerodermaformis", Alegre, nel 1988 "Lipomembranous change in chronic panniculitis", Jorizzo nel 1991 "Sclerosing panniculitis", Naschitz nel 1996 "Fascitis panniculitis syndromes" e infine Snow nel 1996 come "Stasis associated lipomembranous panniculitis".

Tutti gli studi, infine, dimostrano tre stadi successivi:

- Stadio iniziale (settale): infiltrazione linfocitaria dei setti lobulari adiposi con zone di necrosi.
- Stadio intermedio (lobulare): setti interlobulari ispessiti e fibrotici per fibroplasia con marcata infiltrazione flogistica.
- Stadio avanzato (misto): assenza dei lobuli adiposi con scomparsa della componente cellulare flogistica.

La lipodermatosclerosi (LDS) rappresenta così una patologia che per molti aspetti ripete la F.E.F. offrendo numerosi spunti di riflessione:

- La presenza di un edema interstiziale può essere sicuramente determinata da un'alterazione della permeabilità microvasale.
- La presenza di edema interstiziale, può sicuramente vedere come attori, anche lo stravasamento di globuli rossi nell'interstizio e l'accumulo secondario di ferro.
- Tale adiposiderosi potrebbe creare la noxa profibrogena con l'innescare della patologia che, così, diverrebbe prevalentemente tissutale e non più vascolare.
- Ricordando che le alterazioni tissutali e ossidative creano un iniziale spasmo arteriolare che attiva il processo fibroedematoso, appare sempre più evidente il rapporto fra LDS e FEF.

MATRICE EXTRACELLULARE

Disposta attorno alla maggior parte delle cellule dell'organismo a costituire un'ordinata intelaiatura tridimensionale, la matrice extracellulare (interstiziale) può essere definita come un complesso stabile, ma nello stesso tempo dinamico, di macromolecole. Se la cellula corrisponde agli spazi vuoti del sughero, la matrice extracellulare è il sughero, come osservò Robert Hooke con quel classico paragone dal quale trasse l'origine stessa del termine di cellula come "piccola cella".

Dove sta la differenza? Semplice, il sughero è materia inerte, mentre la matrice, il cui peso è superiore a quello di tutte le cellule messe insieme, è sede di fenomeni vitali. Nelle piante la matrice è composta di cellulosa, negli artropodi e nei funghi è soprattutto chitina, nella persona umana deriva dal mesenchima, cioè quel connettivo embrionale non ancora differenziato che, in una fase molto precoce dello sviluppo, si dispone tra l'ectoderma e l'endoderma per dare origine ai tessuti trofoconnettivi e muscolari. Il mesenchima è spesso sinonimo di tessuto connettivo o di matrice per sottolinearne la specifica origine embrionale con una ben precisa struttura simile ad un colloidale non calcificato, nella cui fase acquosa sono disperse fibre (collagene, reticolari ed elastiche) e macromolecole di natura essenzialmente polisaccaridica (glicosamminoglicani) e proteica (proteoglicani e glicoproteine). Le fibre collagene costituiscono l'intelaiatura tridimensionale di supporto dell'intera matrice, quelle reticolari formano una trama più fine intorno ai piccoli vasi sanguigni o all'interno dello stroma degli organi, mentre quelle elastiche conferiscono la proprietà meccanica della distensibilità. Glucosamminoglicani e proteoglicani riempiono gli spazi lasciati liberi dall'impalcatura fibrosa inglobando notevoli quantità di acqua, agiscono da efficaci "shock adsorber" costituendo la cosiddetta "sostanza fondamentale". Grazie alla sua particolare natura di gel fortemente idratato consente un flusso incessante di molecole (nutrienti, mediatori chimici, farmaci, tossine e sostanze di rifiuto) tra il compartimento ematico e quello cellulare, facilitando la comunicazione fra le cellule e, ove previsto, orientandone la migrazione in risposta a specifici stimoli lungo ben precise direzioni. Oltre a tante altre funzioni, la matrice interstiziale è la sede dei processi reattivi d'infiammazione e di risposta immunitaria alla riparazione delle ferite e all'accumulo di grasso e di altre sostanze nocive.

Per effetto anche dello stress ossidativo, con l'avanzare degli anni la matrice extracellulare perde progressivamente la sua integrità morfo-funzionale. Appare sempre più evidente l'importanza di **quattro** elementi essenziali come **l'Acqua, l'Ossigeno, l'Idrogeno e l'Energia luminosa**.

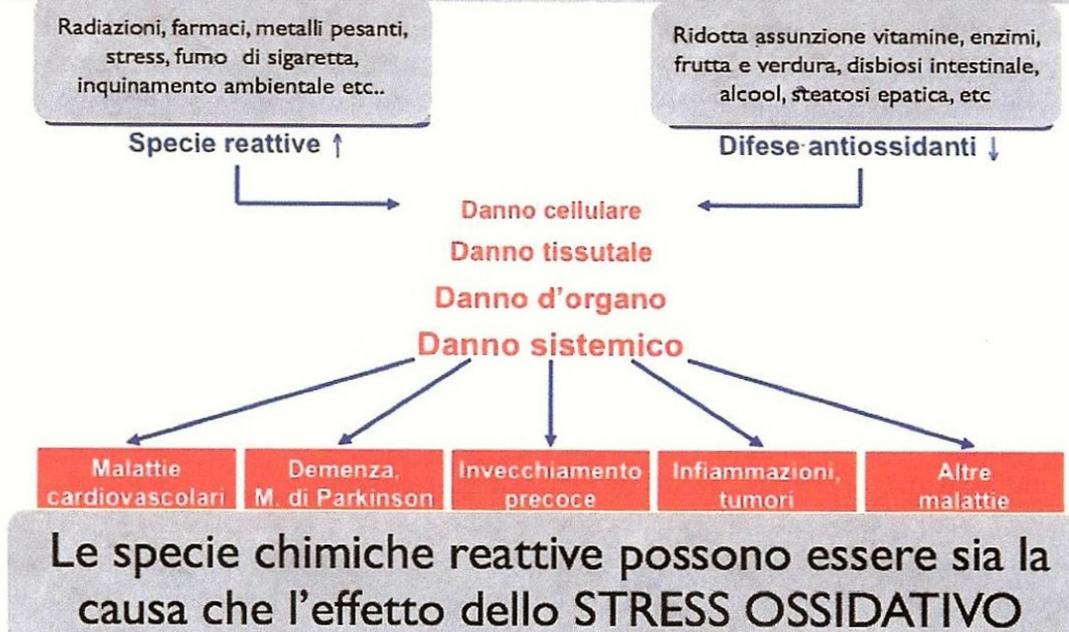
- *Acqua, oceano della vita* Gli Esseri Umani non potrebbero vivere più di dieci giorni senza acqua, ogni cellula del corpo vive nell'acqua contenente i minerali che la mantengono attiva, costituisce il mezzo di trasporto di nutrienti e di ossigeno per il corretto funzionamento dei tessuti, fra cui la depurazione. Il corpo è composto dal 70-80% da acqua che è coinvolta in tutte le funzioni fisiche e mentali, ma sfortunatamente l'inquinamento rappresenta un fattore dannoso per prodotti chimici come il mercurio, il piombo, l'arsenico, il cianuro, l'alluminio e il fosforo, compresi cloro e fluoro che vengono aggiunti all'acqua per ridurre i microrganismi dannosi.
- *Idrogeno, cemento della vita* L'idrogeno è l'elemento più abbondante nell'universo, è il gas più leggero, incolore e altamente infiammabile. Idrogeno (H) e Ossigeno (O) sono indispensabili per la vita, assieme in combinazione formano l'Acqua, associati a Carbonio e Azoto formano le Proteine, mentre con il solo Carbonio si creano i Carboidrati. Nella medicina della Tradizione, lo yin e lo yang della creazione e dissoluzione dell'esistenza sono identificati proprio nell'idrogeno e nell'ossigeno. All'idrogeno sono associate proprietà di solidità, integrazione e concentrazione, raggruppando in sé una matrice energetica che si evolve dando origine a forme solide, sono le proprietà che permettono alla forma del nostro corpo di esistere per mezzo del DNA. L'idrogeno costruisce le cellule e, se non equilibrate dall'azione dell'ossigeno, le rende dure e fragili.
- *Ossigeno, benzina della vita* L'ossigeno rappresenta il 65% del corpo ed è essenziale per la vita poiché regola tutte le funzioni, fornisce energia alle cellule che così sono in grado di rigenerarsi, di metabolizzare i nutrienti ed eliminare sostanze tossiche. Pur se essenziale per la vita produce anche dei danni cellulari. Per esempio, pensiamo ad una mela che richiede molto ossigeno per crescere sull'albero ma che diventa marrone appena si apre, cioè appena si espone a quello stesso ossigeno che la nutre. È lo stesso effetto della ruggine nel ferro, un effetto corrosivo all'interno del nostro organismo che, in termini biomedici, si chiama "ossidazione", cioè creazione di radicali liberi con distruzione cellulare. Il radicale libero (Reactive Oxygen Species – ROS) è a contenuto d'ossigeno con un elettrone spaiato prodotto dall'organismo nel metabolismo dell'ossigeno stesso. In questo stato è altamente reattivo e dannoso perché sottrae elettroni alle cellule, creando elettroni spaiati e un danno cellulare in una catena infinita, a meno che non intervengano gli antiossidanti come il SOD e le vitamine. È interessante osservare i vantaggi portati dagli integratori alimentari che offrono i mattoni per costruire il corpo, sono costituiti da minerali in forma ionica (**Cellfood, D2SO4, aminoacidi e enzimi in solfato di deuterio**) che hanno la capacità di portare ossigeno e idrogeno ai tessuti intervenendo particolarmente sulle disfunzioni dei mitocondri che costituiscono il principale sito di produzione di ATP. (Da Fig. 4.33 a Fig. 4.36)



L'invecchiamento cellulare

Si tratta di una condizione parafisiologica della cellula che implica la progressiva riduzione della sua funzionalità e vitalità, rendendola più disponibile all'insorgenza di alterazioni o danni che ne condizionano la possibilità di replicarsi, autoripararsi ed eseguire correttamente la propria funzione.

Lo stress ossidativo è la conseguenza dello squilibrio tra processi proossidanti e processi antiossidanti



Da Fig. 4.33 a Fig. 4.36: L'invecchiamento cellulare è una condizione para-fisiologica della cellula che implica la progressiva riduzione della sua funzionalità e vitalità, rendendola più disponibile all'insorgenza di alterazioni o danni che ne condizionano la possibilità di replicarsi, autoripararsi ed eseguire correttamente la propria funzione.

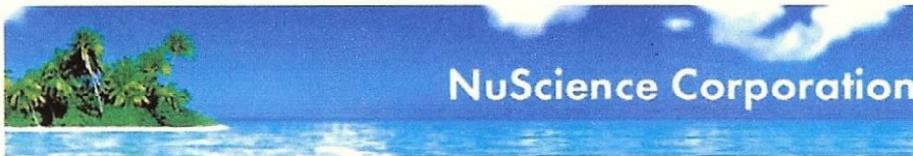
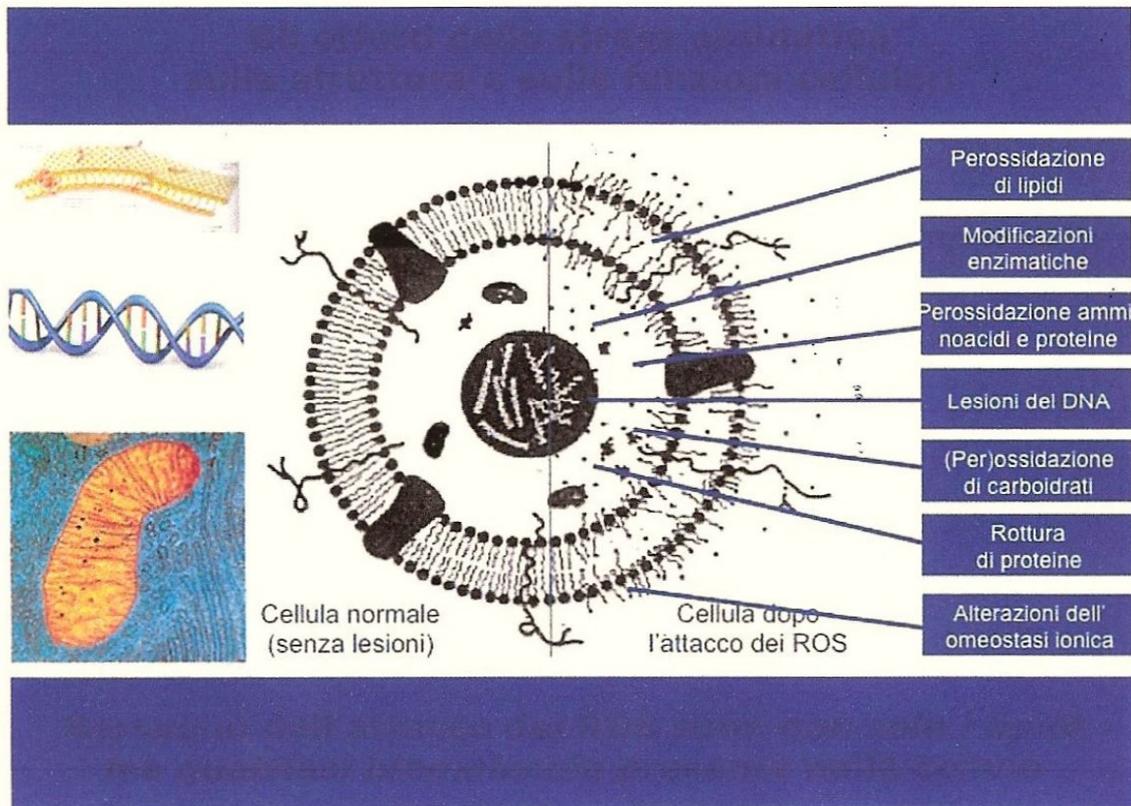
Gli aminoacidi antiossidanti, quali cisteina, arginina, lisina, e i minerali antiossidanti, quali selenio, zinco e rame, esercitano una potente azione antiossidante, il solfato di deuterio invece esercita una peculiare azione: una volta a contatto con le cellule del nostro corpo ne indebolisce i legami, rendendo disponibile sia ioni idrogeno che ioni ossigeno per i processi metabolici.

L'idrogeno tampona l'acidità mentre l'ossigeno si rende disponibile per reagire con molecole di segno opposto. Quando incontra un radicale libero avente segno opposto, vi si lega favorendo la produzione di ossigeno molecolare, cioè ossigeno nascente prontamente disponibile dalle cellule. Così essi modulano le dinamiche intracellulari reattive all'ossigeno (ROS), controllano la funzione endoteliale e depurano le cellule aumentando la frequenza vibrazionale di tutti gli organi. Tutto ciò da valore alla legge di Hering che ritiene ogni guarigione iniziare dall'interno e procedere verso l'esterno, dalla testa verso il basso, e in ordine inverso da com'erano apparsi i sintomi della malattia.

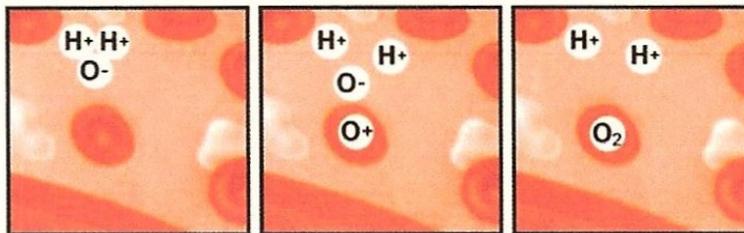
All'interno del nostro corpo ossigeno e idrogeno hanno funzioni essenziali: l'idrogeno crea la struttura e l'ossigeno brucia gli alimenti che vengono usati per creare la struttura, poi ripulisce tutto mantenendo le cellule pulite e eliminando i residui superflui. Se l'ossigeno non è presente in quantità sufficienti, la funzione solidificante e la combustione inadeguata saranno eccessive, per cui i residui di combustione verranno depositati nelle cellule provocando un organismo "intossicato" con una concentrazione elevata di materiale tossico che altera anche il sistema immunitario. Se l'ossigeno nel nostro corpo raggiunge un livello molto basso, saremo privi di energia, se questa situazione diventa cronica, l'organismo non riuscirà a produrre cellule sane, bruciare energia o rimuovere gli scarti. (Da Fig. 4.37 a Fig. 4.40)

d-ROMS test

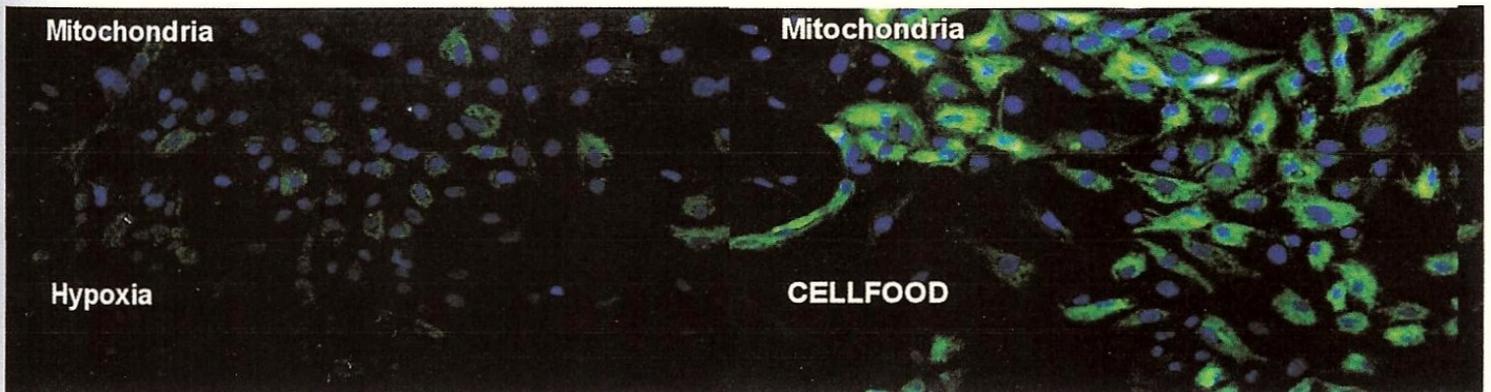
U.Carr	LIVELLO STRESS OSSIDATIVO
300-320	RANGE BORDER LINE
321-340	LIEVE STRESS OSSIDATIVO
341-400	MEDIO STRESS OSSIDATIVO
401-500	ALTO STRESS OSSIDATIVO
>500	MOLTO ALTO STRESS OSSIDATIVO
1 CARR U CORRISPONDE A 0.08 mg/100ml H ₂ O ₂	
RANGE NORMALE: 250-300 U.Carr	



CELLFOOD tecnologia della scissione dell'acqua



Formazione di ossigeno nascente (O_2) ed eliminazione dei radicali liberi (O^+)



Da Fig. 4.37 a Fig. 4.40: Come il cibo è vita, così può anche essere fonte di intossicazione e danno. Le lesioni più importanti dello stress ossidativo e della tossicosi tessutale è la riduzione dell'energia circolante e dell'ossigeno presente nel mitocondrio, l'integratore a base di enzimi e solfato di deuterio ha dimostrato la possibilità di dare nuova vita e nuova luce ai mitocondri per ritornare alla propria attività metabolica.

Sotto questo stress crescente, il lavoro del sistema immunitario diventerà sempre più difficile e sarà sopraffatto dalle alterazioni patologiche.

- *Luce, energia vitale.* La luce è un fascio luminoso che si propaga ad alta velocità con lo spostamento di particelle di energia chiamate "Quanti o Fotoni" che possono colpire gli atomi con l'espulsione di un elettrone, oppure possono essere assorbiti dagli stessi atomi che ne assorbono tutta l'energia vitale creando "l'eccitazione dell'atomo" in uno stato energetico superiore dove i suoi elettroni si spostano verso orbite più esterne, talvolta con la loro emissione nel cosiddetto effetto fotoelettrico. La luce è una forma di energia elettromagnetica che interagisce con la materia, anzi, come afferma Einstein, crea la materia.

Pensiamo alla sintesi clorofilliana, alle caratteristiche terapeutiche della luce nei depressi o nei bambini defedati, è facile dedurre che il buio è solo mancanza di luce, dove la luce è l'elemento base della vita. Nello studio della matrice interstiziale, sostanza fondamentale del corpo umano, si delinea così un quadrato di elementi essenziali per la vita, come un quadrato magico che tanto ricorda i classici **Terra (Idrogeno), Aria (Ossigeno), Acqua (Idrogeno Ossigeno) e Fuoco (Energia luminosa)**. (Fig. 4.41)

Riflettendo su questi elementi si riesce a percepire i segreti della vita, anche se non a spiegarli, così come si riesce a comprendere le basi delle alterazioni che porteranno alle varie evoluzioni patologiche, fra cui anche quelle cosiddette estetiche come l'ageing cutaneo e il fibroedema cellulitico. Non si può però uscire dal mondo della matrice senza ricordare le analogie con cui nei Vangeli si racconta la Creazione dell'Universo, dove l'Essere Supremo creò al primo giorno la Luce, ma al quarto giorno creò il Sole e la Luna. Non vogliamo entrare nella ricerca della Luce iniziale, basta fermarci sull'energia luminosa del Sole, quella forma di energia che, assieme a Acqua, Idrogeno e Ossigeno, permette e regola la vita. Riflettendo, però, ci accorgiamo che il Fuoco Energetico della Luce è l'ultimo elemento del quaternario, ma dal punto di vista della conoscenza iniziatica è il primo.

La luce è essa stessa materia, ma forse c'è qualcosa in più!

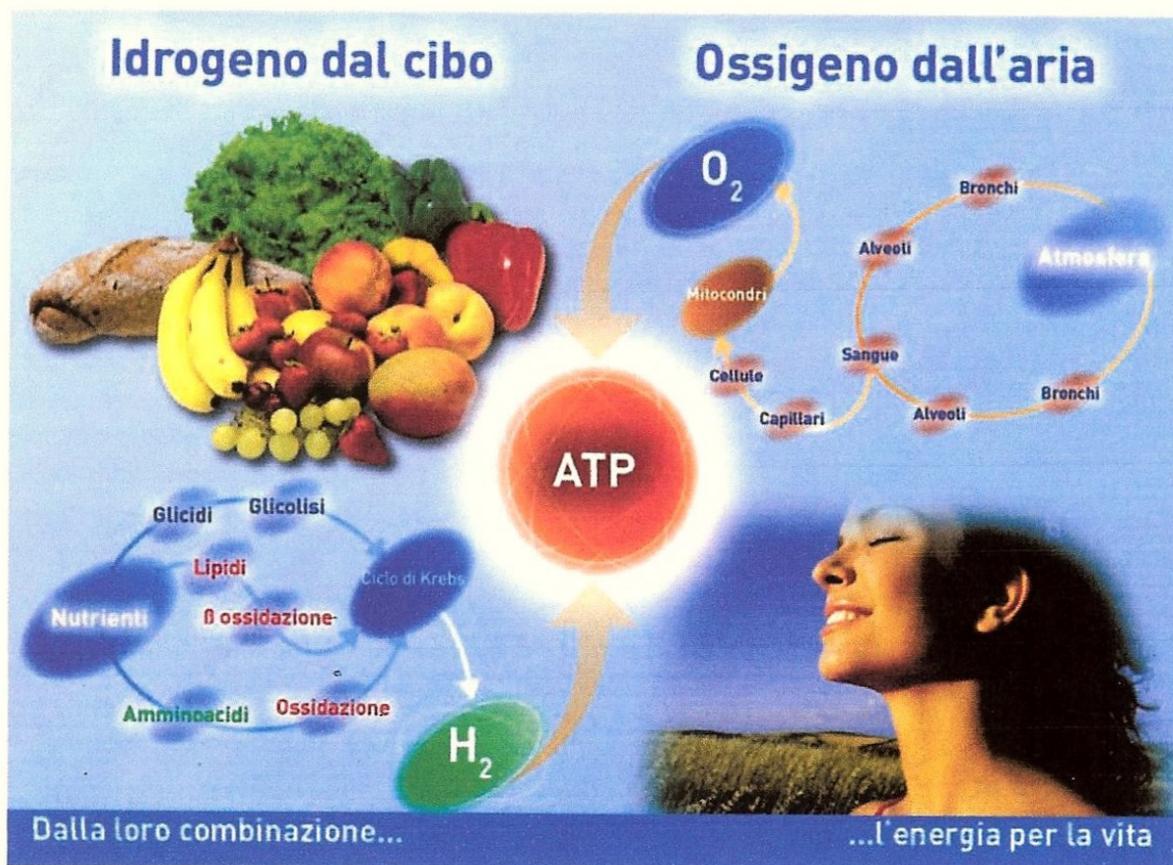


Fig. 4.41: Forse è importante cercare di scoprire i segreti della vita, andando a conoscere cibi, acqua, ossigeno e luce, fonte di vita.

LA MATRIZ INTERSTICIAL (CAPITULO 4)

Invitado a escribir un capítulo para mi libro “Las celulitis” en el año 2000, el profesor Sergio Curri , se expresaba de la siguiente manera:

“Hace ya tiempo que estoy convencido de que es necesaria una visión unitaria, que no prescinda ni de los aspectos morfológicos, ni de los biológicos de todo el sistema en el que operamos. Todavía hoy es fácil cometer el error de pensar en el microcírculo, como en un sistema independiente que regula y es regulado por funciones precisas y bien coordinadas. Hay que entender bien la importancia de lo que está –*alrededor de los vasos*- , es decir, de aquella componente que ha sido sabiamente definida hace tantos años, como **periangio**. En realidad se trata de un término omnicomprendivo y como tal, oscuro, que quiere decir precisamente –todo aquello que está alrededor del vaso sanguíneo- y que coopera, con éste, al buen funcionamiento del tejido tributario”.

Desde entonces era evidente la importancia de unir al “*Istios*”, es decir, al biológico-molecular, el momento “*Angios*”, o sea, el dinámico funcional, dado que las dos fases están siempre unidas en la Matriz Extracelular, no en sentido estático sino vital. Por esto, cualquier proceso que altere las características fisiológicas de uno de estos componentes, termina por alterar todo el complejo estructural y funcional del mecanismo vital, por eso el concepto de célula no se puede aceptar sin considerar también, el ambiente vital de la célula, es decir, la matriz.

No hay que infravalorar además, la importancia y el papel de la membrana celular, sobre todo del glicocáliz membranoso, donde la estructura ramificada de oligosacáridos hace que actúe como un verdadero “mediador funcional” entre el interior y el exterior de la célula, ramificándose y superponiéndose íntimamente con las proteínas y los lípidos de la membrana celular. De hecho, sabemos que el glicocáliz de la membrana celular tiene puntos de unión para los Glicosaminolicanos (GAG), en particular para el Ácido Hialurónico, para los **Eparán** y para los Sulfatos de Condroitina y, a su vez, los GAG se unen a los Proteoglicanos (PQ) y glicoproteínas estructurales de la Matriz Extracelular.

Por lo tanto, este es el modo con el que se establecen contactos entre la Matriz Extracelular y el citoesqueleto de cada célula, esto es por lo tanto el enfoque lógico-científico que no tenemos que perder nunca de vista para acercarnos, paso a paso, a la verdad íntima de las cosas.

Por consiguiente, la “istangiopatía” parece ser un concepto cada vez más actual y fuerte, moderno y en constante transformación, no sólo especulativo sino que también clínico, y es en el interior de este concepto, donde tenemos que mirar con extrema atención; en este maravilloso y complicado espacio infinitesimal donde se juegan los verdaderos destinos de la vida, porque aquí inician todos los procesos de envejecimiento y de degeneración, empezando por la glicación de las proteínas de la membrana celular. (Fig. 4.1 -4.2)

DIBUJO

Fig. 4.1-4.2: Existe un sistema de regulación microscópica, tal vez definido como unidad microvasculotisular que se encuentra sumergido en una sustancia fundamental en fase de sol: aquí se producen todos los cambios vitales de base, entre los cuales la construcción del tejido conectivo.

DEFINICIÓN

Todas las reacciones metabólicas vitales, están reguladas de manera que garantizan la concatenación y la regularidad de los eventos que representan la base de la vida misma, las alteraciones de tales reacciones, a cualquier nivel que se produzcan, son la primera causa de las enfermedades degenerativas. Es de vital importancia comprender estos fenómenos en el momento del diagnóstico, en particular, en las patologías edematosas o fibro-edematosas, donde se evidencia, cada vez más, el papel fundamental de la matriz intersticial y de toda la unidad microvasculotisular, respecto al simple lado capilar.

La matriz extracelular está caracterizada por una sustancia fundamental, constituida por agua que contiene soluciones que cambian su estado fisioenergético, según el compartimento celular y su estado metabólico, particularmente acidez, radicales libres, sistema de óxido-reducción, temperatura y oxigenación. En esta sustancia viven elementos característicos, con el objetivo de generar los intercambios vitales de base y muy probablemente, en este nivel de la matriz, se producen reacciones inflamatorias que causan, posteriormente, las alteraciones degenerativas de las patologías crónicas, dado que las reacciones químicas de óxido-reducción pueden dar lugar a la formación de particulares metabolitos tóxicos del oxígeno, denominados “**Radicales Libres**”, que pueden exceder las capacidades de defensa de las células, provocando una situación definida “Estrés oxidativo”, que puede dar lugar a un daño del tejido, agudo o crónico, caracterizado por una decadencia de la componente fosfolipídica de las membranas celulares, y de una muerte celular con sustitución de colágeno, en definitiva, una lipoperoxidación y una fibrosis. (De la Fig. 4.3 a la Fig. 4.6)

TOXICIDAD OXÍGENO:

El oxígeno es un elemento esencial para la vida, pero a veces es tóxico:

DIBUJO

Agentes anti-oxidantes

Agentes pro-oxidantes

Balanza Oxidativa

en particulares condiciones la formación de R.O.S. puede exceder la capacidad de defensa de las células, provocando una situación definida “ESTRÉS OXIDATIVO”, que puede provocar un daño al tejido, Agudo o crónico.

CONDICIONES QUE GENERAN METABOLITOS TÓXICOS DEL OXÍGENO:

Acumulación de metabolitos reducidos
Enzimas: xantina oxidasa
Mitocondrias

R.O.S.

TOXICIDAD DE LAS R.O.S.:

Escala de sensibilidad de los distintos substratos:

Activación neutrófilos-fagocitosis	Substratos:	sensibilidad R.O.S.
Metabolitos del ácido araquidónico	Lípidos y antiproteasis	++++
Oxidación de las catecolaminas	Proteínas	+++
Humo	Ácidos nucleicos	++
Radiaciones ionizantes	Mucopolisacáridos	+
Fármacos, tóxicos ambientales		
“exceso de hierro”		
Estrés psicofísico, etc.		

**Peroxidación
Lipídica**

Desde la Fig. 4.3 a la Fig. 4.6: El cuerpo humano necesita el oxígeno para respirar, pero su utilización crea los radicales libres que constituyen una importante defensa contra bacterias y virus, y que constituyen, también, un peligro para las propias células cuando éstos son excesivos. (Courtesy M. Izzo)

En los múltiples procesos metabólicos que se desarrollan en todos los tejidos, se produce siempre una sucesión lógica de reacciones y fenómenos unidos entre ellos por elementos catalizadores o por enzimas; para cada fenómeno existe siempre “un controlador” delegado a la “lectura” de la situación precedente. Dicho controlador lee y regula el final del evento que precede y el inicio del siguiente, de tal modo que pueda haber siempre una concatenación lógica y vital de los eventos.

Todo esto es muy parecido a las leyes del software, ¿pero cuál es el último controlador?

Releyendo atentamente el histórico libro del profesor Sergio Curri “*Microcirculación*”, en las primeras páginas encontramos afirmaciones importantes;

“Durante muchísimo tiempo se ha dudado del axioma fundamental, que atribuye a los capilares el significado y las funciones más importantes en todo el sistema circulatorio, incluyendo el corazón. En la actualidad, todo esto se está reconsiderando y empiezan a surgir perplejidades, más o menos justificadas... ¿Pero qué es lo que hay alrededor del capilar?”.

En 1982, en Roma, durante el Congreso Nacional de la Sociedad Italiana de Mesoterapia, entonces muy empeñada en demostrar las posibilidades terapéuticas de aquel nuevo método para el tratamiento de las flebolinfopatías y de las lipodistrofias edematosas, presentamos algunas reflexiones sobre la fisiopatología del microcirculo, con una relación titulada “*Insuficiencia venulocapilar e hidrolipoplexia: principios del tratamiento*”.

En aquel tiempo se tenía la neta convicción de que la denominada celulitis, fuera absolutamente una expresión de un estasis (estancamiento) microcirculatorio a nivel veno-linfático y, muy a menudo, un efecto de la enfermedad varicosa, es decir, primero tenía que aparecer la insuficiencia veno-linfática y después la llamada celulitis, como consecuencia de dicha insuficiencia.

En aquel trabajo, expresábamos nuestras dudas sobre este esquema fisio-patológico, aportando algunas “sensaciones clínicas “ que nos indicaban - en relación con la etiología fisio-patológica de la lipodistrofia y de la insuficiencia veno-linfática (aunque

no de las varices) - un procedimiento distinto en el cual, la llamada celulitis era causa y no efecto de esta.

Esta observación, de la que estábamos convencidos y que puede demostrarse clínicamente con facilidad, se refería a la afirmación de Curri:

“A alta velocidad de la sangre capilar corresponde una lipolisis, a baja velocidad capilar, corresponde una hipoxia y una lipogénesis”

Esto es verdad, especialmente por encima de la fascia superficial y en el subcutáneo adiposo, superficial y dérmico.

Hoy sabemos que la llamada celulitis, es decir, la irregularidad dermoepidérmica con aspecto de piel de naranja, es la expresión de muchas patologías diferentes, donde encontramos, como primera causa, las alteraciones a nivel de la matriz intersticial; sin embargo, todavía hay algo que se nos escapa y que se encuentra más allá de la pura patología vascular y del lado capilar, seguramente hay algo que tendremos que descubrir para poder comprender los fenómenos que se localizan en el territorio extracelular y, sobretodo, en el metabolismo del ion calcio y de los radicales libres.

El calcio no se encuentra sólo en el tejido óseo, sino también en el sistema vascular, en particular en el endotelio de los vasos veno-linfáticos para construir una especie de “sharp staple”, es decir un “agrafe” entre dos células estratificadas (pavimentosas) que tienen la función de mantener el endotelio atado y unido.

Cuando este calcio es extraído del vaso por vía electroquímica, entra en el intersticio uniéndose a la membrana de la célula adiposa del tejido blanco, donde encuentra su receptor. La “salida” del calcio está ligada a la activación del metabolismo del hierro y a la activación de la **Reacción de Fenton**, cuando el Ph tisular gana acidez o cuando se reduce la temperatura (por tanto, disminuye la velocidad y la cantidad de la sangre capilar arteriolar), o bien cuando se alteran los sistemas de oxidorreducción al aumentar los radicales libres o los metales pesados. (Fig. 4.7-4.8)

TOXICIDAD R.O.S.

La cascada de los radicales	Estrés Oxidativo
	Estrés Oxidativo Crónico=daño biológico
	Membranas celulares, orgánulos celulares, ácidos nucleicos, matriz extracelular, etc.

Fig. 4.7 –Fig.4.8: La acidez tisular, como la reducción de la temperatura y de la microcirculación, activa la reacción de Fenton con un aumento de los radicales libres.

En fin, ante estas situaciones, el Hierro precipita y puede crear cristales hemosiderínicos (como por ejemplo, en la pigmentación hemocromatósica de la estasis venosa), mientras que el calcio, al mismo tiempo, disuelve la conexión de las células endoteliales, provocando la insuficiencia veno-linfática y las alteraciones metabólicas de la membrana lipoproteica celular, más sensible a la insulina y a los estrógenos. (Fig. 4.9-4.10)

DIBUJO

Pigmentación
hemosiderótica
en C.V.I.

fosfolípidos **Radicales Libres**
Membrana celular

Proteína

El metabolismo normal produce radicales libres
y R.O.S que provocan oxidación en las sustancias
biológicas (ADN, lípidos y proteínas)

Fig. 4.9 – 4.10: Es típica la pigmentación de las extremidades, en las personas con problemas de tipo varicoso, o en las que tienen acidez del tejido, insuficiencia hepática y en las que toman hormonas.

Cuando pensamos en el edema, nos referimos siempre a una éstasis linfática con “daño” en el vaso capilar o en el vaso linfático, pero sabemos que las células que constituirán los primeros pequeños vasos linfáticos, están unidas en el intersticio al fibroblasto y a la célula adiposa, gracias a las fibrillas del tejido conectivo que regulan las actividades de la célula misma, a través de reacciones neuralmente mediadas.

Además, alrededor de los vasos, existen tantos elementos con diferentes funciones en la susodicha matriz intersticial, que por eso, enfocando nuestro interés hacia el mundo ultraestructural, se puede conjeturar que se produzcan las primeras alteraciones que provoquen una emisión de agua libre que, en un segundo lugar, asociándose a las macromoléculas presentes, se convertirá en linfa, haciendo diferenciar el tiempo del lipedema fisiológico, del lipedema patológico y del lipolinfedema o fibroedema. (Desde la Fig. 4.11 – a la Fig. 4.14)

Debemos rendir homenaje al gran regalo que nos ha dado el método fisioterápico LPG-Endermologie®, en nuestros primeros estudios a lo largo de los años noventa, cuando buscábamos sus efectos vascularizantes y linfodrenantes, típicos del masaje, y sin embargo, además de estos, observamos el fenómeno de la “vaso-motion”, es decir, la reactivación, como en una especie de gran ola de toda la actividad de la unidad intersticial y capilar, como un “reiniciar” del metabolismo general de todo el tejido intersticial, con aumento del metabolismo del conectivo, con su reconstitución estructural y una nueva actividad de la fascia muscular.

Aquel tratamiento fisioterápico nos demostraba que el primer objetivo no era el sistema veno-linfático, sino el sistema arteriolar junto con el sistema fascial e intersticial, con todas sus actividades metabólicas y neurofisiológicas, al que le seguía, también, el efecto veno-linfático. Por todos estos motivos, estamos de acuerdo con aquellos que consideran al sistema extracelular e intersticial, quizás definido como sistema reticuloendotelial, como un sistema “activo y vital” y no “pasivo”, un sistema esencial para la vida.

Para este objetivo nos ayudaban y nos ayudan también, estudios relativos a los efectos de sustancias de origen natural, con mecanismos que facilitan el reequilibrio a

nivel de la matriz intersticial, del tejido conectivo y del sistema microcirculatorio arteriolar, limitando el estado de oxidación, los radicales libres y las alteraciones de las metaloproteasas.

LAS CÉLULAS Y LA MATRIZ

El conectivo, el más grande componente de la matriz intersticial, es el tejido más extendido y grande de todo el organismo. Representa el 20% del peso corporal y está constituido por una matriz intercelular que constituye el ambiente, el hábitat donde están inmersas y viven las células de nuestro organismo.

La célula está en el conectivo como el hombre está en el aire que respira, como el pez está en el agua.

Las células son “islas” emergentes en una mar de conectivo.

GEL CONECTIVAL (Matriz)

Entre célula y célula de todos los órganos humanos, existe el gel conectival, es la sede de la nutrición celular y de los intercambios iónicos y gaseosos entre la sangre, las células, la linfa y el sistema linfático.

Es la sede de la defensa contra los microorganismos patógenos y de bloqueo de las moléculas ajenas contaminantes, que llegan a través de la sangre.

El gel conectival, o matriz, puede modificar su estado de gelificación, acelerando o retrasando el paso de los nutrientes, minerales y otras moléculas nutritivas, oxígeno y anhídrido carbónico, entre capilares y células

el gel conectival condiciona el drenaje de la linfa en el sistema linfático

LA LINFA

La linfa es un líquido transparente, amarillo paja o lechoso, que contiene hidratos de carbono, proteínas, minerales, lípidos, aminoácidos, hormonas, vitaminas, glóbulos blancos, agua....

La linfa es un sistema eficaz de recogida de agua y diversas soluciones de desecho de las células en los tejidos. Se recoge a través de los capilares linfáticos que desembocan en el sistema venoso (vena subclavia).

El tejido conectivo es la fuente de la linfa.

LINFA Y SISTEMA LINFÁTICO

	tejido celular
capilares linfáticos	
	espacios de tejido
Arteriole	Venule
Fluido tisular	vehículo linfático

De la Fig. 4.11 a la Fig. 4.14: Existe nuestro mar interno, que todo lo permea y lo invade como sustancia fundamental para todas las reacciones vitales de base, pero sólo si ésta se encuentra en las condiciones fisiológicas idóneas para su actividad.

El uso de los bioflavonoides y las benzopironas, ha dado mucho que reflexionar; hoy conocemos muy bien los efectos benéficos de sustancias drenantes celulares, como el **orthosiphon, que se pueden usar en combinación con la vid roja, el abedul, la piña y otras sustancias vitamínicas y antioxidantes.**

Estas sustancias tienen un mecanismo de acción directo a la pared vasal veno-linfática, con una acción de reequilibrio electroquímico endotelial, por lo tanto, sobre el reposicionamiento de aquel calcio ligado al endotelio que, derramado en el intersticio, ha causado la fragilidad capilar, aumentando su permeabilidad por la pérdida de las “agrafes” intercelulares, además de contrastar uno de los primeros momentos patológicos de la degeneración parietal linfo-venosa, es decir, la alteración de la matriz extracelular.

Gracias a los estudios de Albergati e Izzo, sabemos que, junto con la acción antiinflamatoria y la acción que limita la activación de la reacción de Fenton, relativa al Hierro (Fe+) y al Calcio (Ca++), se favorece, al mismo tiempo, una acción tanto preventiva como curativa a nivel microcirculatorio e intersticial. A cualquier nivel la pared vasal está alimentada desde el exterior por el sistema linfático, que constituye el periangio y la matriz extracelular; por consiguiente, se puede deducir la importancia

del equilibrio estructural y metabólico del compartimento extracelular, en la regulación de los cambios vitales de base.

Estas observaciones hacen entender, además, lo importante del uso de la llamada “**nutrición dermatológica**”, un esquema dietético diseñado con el fin de obtener más hidratos de carbono por la mañana, con respecto a la noche, cuando se requiere una nutrición mayormente proteica, con una elección de alimentos acidificantes-alcalinizantes, con una relación de 60 a 40 y con la asociación, si es necesario, después del test de la segunda orina de la mañana, de sustancias alcalinizantes como bicarbonatos de Na, Ca, Mg y K dispersos en citratos.

LUZ Y MATERIA

Releyendo el volumen de Curri, nos damos cuenta de cómo el autor mismo, escribiendo aquel libro, pensaba en otra cosa que, quizás, no podía describir todavía, pero sí intuir; no pensaba en el territorio capilar como tejido prioritario, sino que se interesaba por todo aquello que sucede alrededor del mismo, el periangio, el istangio y la unidad microvascular-tisular: la matriz intersticial. Si nos preguntamos cuál es la conexión y el punto de conjunción entre las alteraciones sistémicas y las locales, seguramente no es posible no imaginar un mar interno, que todo permea y une. La matriz extracelular es una sustancia fundamental para los intercambios metabólicos celulares, un tipo de materia compuesta y viva que, incluso cambiando a menudo su estatus de “sol” a “gel”, permanece siempre como una especie de mar interno, rico, complejo y muy sensible a las alteraciones producidas por las variaciones de los distintos fenómenos funcionales, como la toxicosis intestinal, las fases alteradas de depuración hepatorenal, las acidificaciones y las alteraciones vasculares o de los sistemas de oxidación, resultando ser, verdaderamente, la madre de todas las reacciones vitales, el lugar donde, antes que nada, se suceden los intercambios entre **energía y materia**. Einstein nos enseña que la luz genera la materia, y hoy utilizamos la luz para “foto-rejuvenecer”, pero ¿qué es la luz sino energía?

Todos los tejidos están conectados y funcionalmente integrados entre si, pero no en sistemas cerrados sino en sistemas abiertos, donde se intercambian informaciones continuamente, materia y energía. En cada tejido existe un sistema de regulación de base, que interactúa entre el sistema microcirculatorio arteriolar, el sistema linfático de depuración, las vías nerviosas simpáticas, parasimpáticas y viscerales y el tejido adiposo, teniendo como ambiente y como instrumento de información, a la matriz extracelular. Estos intercambios y estas informaciones pueden actuar e interactuar, tanto a nivel local como a nivel sistémico, tanto aprovechando mensajes bioquímicos que biofísicos y electromagnéticos, es decir, utilizando las distintas formas de energía. Todo ocurre como en el mar, donde los distintos organismos y los diferentes ambientes tienen una estrecha correlación con el agua marina en su complejidad, y nosotros sabemos que el agua de mar constituye el sistema principal de regulación de cada célula de los organismos multicelulares. La composición iónica del espacio intersticial extracelular, constituye una sustancia fundamental que, no sólo permite los intercambios y la vida, sino que también actúa sobre la expresividad génica de cada célula; todo esto gracias a la activación energética que, como la luz, es una forma de energía electromagnética.

Para encontrar vida, el hombre no busca la tierra sino que busca el agua, dado que la Vida nace del mar, un mar que no debe ser considerado sólo una vasta extensión de agua, sino un verdadero sistema biológico abierto, desde un punto de vista energético, donde es posible intercambiar energía y materia con el propio ambiente. Un mar que tiene que ser considerado un “*eterno líquido amniótico*”, eterno guardián y mensajero de los secretos de la vida, que contiene y controla los cambios vitales de base. De hecho el mar no es solamente H₂O, sino una sustancia fundamental donde el momento neurofisiológico, la reacción neuro-mediada y electromagnética, se unen al sistema conectivo, base de la vida tisular. (Fig. 4.15 – 4.16)

¡El envejecimiento comienza, ciertamente, aquí! Y aquí tiene que iniciar cada terapia médica, entendida como el intento de mantener la homeostasis y el normal metabolismo basal, reequilibrando todos los parámetros alterados, para restablecer la eufisiología tisular.

FOTOGRAFIA

FOTOGRAFIA

Fig. 4.15 – 4.16: Del agua nace la vida, el mar contiene, mantiene, nutre, transmite y, a veces, mata.

SOL Y GEL

Sabiendo que todas las moléculas presentan una rotación y una vibración propias, típicas, particulares y fisiológicas, y que muchas patologías, particularmente las crónicas y degenerativas, están caracterizadas, precisamente, por la alteración de estas vibraciones, se deduce que sobre esta típica actividad se basan, por ejemplo, muchas opciones terapéuticas, de tipo físico, como la “microvibración mediante compresor” (compression fretting) o la utilización de la luz.

De hecho, si es cierto que el organismo necesita sustancias químicas de base (como aminoácidos, oligoelementos, vitaminas, sales, agua y así sucesivamente) para construir proteínas, colágeno, elastina, mucopolisacáridos y todos los demás elementos, es aún más cierto que la matriz intersticial subyace a las leyes físicas de tipo electromagnético, para mantener su estado natural de “sol” y hacer circular esa energía que representa el motor principal de todos los intercambios celulares y tisulares de base, que se caracteriza, precisamente, en aquella específica y particular vibración y rotación de las moléculas y de los electrones.

Las alteraciones físi-energéticas, en asociación con las alteraciones bioquímicas, dan origen, en este nivel, a enfermedades degenerativas y crónicas, muy probablemente respondiendo con un “momento inflamatorio”, a alteraciones químico físicas (oxidaciones, acidez, temperatura, etc.), proporcionando, posteriormente, una respuesta de tipo degenerativo con las alteraciones de las metaloproteasas.

Por ejemplo, en cuanto se refiere a las lipodistrofias y a los lipolinfoedemas, hoy sabemos que estas alteraciones, en su inicio, provocan episodios inflamatorios a nivel dermo-hipodérmico, que justifican también el término “**celulitis**”, que representa la evolución degenerativa “*ósica*” partiendo de un inicio flogístico “*ítico*”.

A esta teoría se añade la feliz intuición de utilizar en la terapia, metodologías caracterizadas por una acción primaria, no sobre la parte **química** sino que, por lo contrario, sobre la parte **física** que representa uno de los sistemas controladores más importantes, también, de la parte química, me refiero a las radiofrecuencias, a los campos electromagnéticos y a la energía luminosa.

Las bases actuales de la terapia del edema celulítico, así como de las enfermedades degenerativas, es la integración de métodos dirigidos a “contrastar” la patología, sea desde el interior, con el abastecimiento de sustancias nutricionales esenciales y restablecedoras del equilibrio ácido-básico y oxidativo, que desde el exterior, para actuar, y no sólo a nivel tópico, en modo físico y mecánico, justo en ese terreno sufriente que representa el mismo substrato que alimenta y que inexorablemente empeora la estructura con el transcurrir del tiempo.

La evolución patológica y estética de la celulitis presenta:

- a) la **glicación proteica** con pérdida de la fluidez de las membranas celulares y la disminución de su capacidad de síntesis proteica, con gradual inactivación de los receptores de la membrana y aumento de los procesos oxidativos
- b) la **reducción** de la microcirculación arteriolar, con reducción de la temperatura dermoepidérmica respecto a la temperatura visceral profunda
- c) la **ralentización** de la microcirculación linfo-venosa de las zonas afectadas (extremidades inferiores: muslos, cara interior de la rodilla, zona perimaleolar, y también, el abdomen, glúteos, región púbica, zona mamaria y pilares axilares)
- d) las **alteraciones** metabólicas estructurales del tejido conjuntivo
- e) las **alteraciones metabólicas** a nivel de los receptores de la insulina, de los estrógenos y del calcio, que se encuentran sobre la membrana de los adipocitos en las zonas patológicas interesadas
- f) la consiguiente **éstasis veno-linfática**
- g) la tendencia a la alteración metabólica y aumento de la **oxidación y acidez del tejido**.

Muchas enfermedades crónicas y degenerativas, llamadas enfermedades de nuestra sociedad, presentan una tendencia a la acidosis y al aumento de los radicales libres, de aquí la importancia de tratar de mantener el organismo hacia un estado de equilibrio fisiológico, o sea, ligeramente alcalino; pero no es siempre un problema de acidosis o de oxidación sistémica, ya que puede existir una acidosis o una alteración oxidativa, local o loco-regional del tejido. La acidez sistémica se puede estudiar con el ph de la sangre, con el nivel de radicales libres con el **Rom's test** o con el test de acidez de la orina de la mañana, pero también con valoraciones clínicas que constituyen la normal semiótica médica de base, como el color de la piel (de tipo grisáceo o cianótico), la superficie cutánea (irregular y cuarteada y con dermatografía), la tonicidad cutánea (alteraciones del tono), el cabello (que se vuelve frágil y eléctrico), las uñas (frágiles y desgarradas), las escleróticas (que cambian de color), las conjuntivas (que presentan estrías por donde pasan las lágrimas llenas de toxinas), la boca (que presenta un labio leporino y una pérdida de volumen), la lengua (que se presenta patinosa y ennegrecida y con halitosis muy fuerte). El organismo tiene la capacidad de tamponar esta acidosis latente con sus sistemas de tampón, extrayendo de los órganos sus reservas básicas; si esta fase de paso queda tamponada, volvemos al equilibrio fisiológico; en caso contrario, nos encaminamos hacia la patología degenerativa, con una respuesta flogística del tejido que evoluciona hacia la fibroesclerosis.

Un ejemplo típico de estas fases, se encuentra en la evolución del fibroedema celulítico, que inicia con una deposición de azúcares en el glicocáliz de la membrana celular, y un exceso de radicales libres con tendencia a la acidez del tejido que, si no se corrigen, provocan un espasmo arteriolar que ocurre cuando los capilares atraviesan tejidos ácidos, y, por consiguiente, una ralentización del metabolismo celular. Además, el agua que llega para lavar las macromoléculas, proveniente de los tejidos, se transforma en linfa y, al estancarse, aumenta aún más la acidosis y las alteraciones oxidativas, con ulterior reducción de la microcirculación arteriolar. (De la Fig. 4.17 a la Fig. 4.20)

UNIDAD NUTRITIVA CELULAR

Tramo arteriolar

GLUCOSA
AMINOÁCIDOS
ACIDOS GRASOS
MINERALES
VITAMINAS
MOLÉCULAS VARIAS
HORMONAS
OXIGENO
AGUA

LINFA

GEL CONECTIVAL
(células, fibras y
sustancia amorfa)

CÉLULA

Tramo venular

AGUA
CATABOLITOS
AN.CARBONICO.
HIDRÓGENO
MINERALES
MOLÉCULAS VARIAS

GLICACIÓN PROTEICA TEJIDO ADIPOSO

Glicación de la pared vascular con alteraciones de su permeabilidad
Glicación colágeno intersticial
adipocitos
Variación gel conectival adipocitos
Alteración nutricional celular de los adipocitos
Proceso inflamatorio del tejido adiposo (linfocitos, macrófagos..., citoquinas inflamatorias)

LIPODISTROFIA LOCAL LIPODISTROFIA SISTÉMICA

LIPODISTROFIA

La glicación proteica en el tejido adiposo genera lipodistrofia. La degeneración de los adipocitos provoca un proceso inflamatorio local y sistémico y lleva a la lipodistrofia en el tejido adiposo y en la masa magra muscular sistémica. La lipodistrofia exprime la degeneración histológica metabólica vascular, del tejido adiposo local y sistémico, con liberación de ácidos grasos libres FFA en el tejido muscular.

INFLAMACIÓN ÓRGANO ADIPOSO ADIPOCITOS BLANCOS

DIBUJO

De la Fig. 4.17 a la Fig. 4.20: el depósito de azúcar en el glicocáliz de la membrana celular, junto con los radicales libres y la acidez del tejido, desencadena los procesos evolutivos, también en el tejido adiposo, donde provoca una lipodistrofia, es decir, un estado inflamatorio y posteriormente degenerativo, del tejido adiposo. La llegada de los macrófagos intraadipocitarios indica el estado inflamatorio que, luego, llevará a la fibroesclerosis conectival. Cada incremento del tejido adiposo tisular, es una enfermedad inflamatoria.

Aumentan, de esta manera, las escorias tisulares y los productos intermedios y finales del metabolismo, destinados a la eliminación, en un estancamiento que aumenta los procesos anaeróbicos que transportan ulteriores productos terminales ácidos. Con lo cual, puede tener lugar una respuesta inflamatoria con el consiguiente inicio de la insuficiencia venulo-linfática y con alteración de las metaloproteinasas, conectivización y fibrosis tisular. La matriz extracelular no sólo representa un sistema de soporte estructural a los tejidos, sino también de soporte a las células, de forma que puedan “dialogar” entre ellas, intercambiándose informaciones metabólicas; posee una estructura prevalentemente proteica (colágeno, fibronectina, vitronectina, laminina, proteoglicanos, fibrina, etc.) y carbohidrática compleja. Gracias a tal estructura proteica, la matriz asegura, por un lado, el anclaje de las células y, por otro, la modulación

metabólica transmitiendo las distintas señales moduladoras de distintas actividades metabólicas (diferenciación celular, apoptosis, migración celular, etc.).

La regulación de tal sistema, prevalentemente proteico, está encomendada a la **proteolisis**; la proteolisis de la matriz representa su recambio y, por consiguiente, su regeneración, donde los principales sistemas re-ordenantes de la matriz son:

- . el sistema fibrinolítico (coagulación) gracias a la plasmina, a su sistema y a sus activadores (tPA: activador del plasminógeno en los tejidos y urokinasa o uPA)
- . el sistema de las metaloproteasas (MMP).

Las metaloproteasas son una gran familia con más de 30 componentes distintos, se activan entre ellas y solo la MMP-2 y la MMP-9, parecen un poco más específicas, porque tienen la capacidad de degradar, en particular el colágeno IV. Todo el sistema metaloproteásico está sometido a numerosas influencias y, en particular, al estrés oxidativo que puede modificar, profundamente, la balanza proteasas-antiproteasas. (De la Fig. 4.21 a la Fig. 4.24)

DIBUJO (1)

DIBUJO (2)

DIBUJO (3)

DIBUJO (4)

(1)

ACTIVACIÓN MMPs Y TOXICIDAD MATRICIAL METALOPROTEASIS

- . endopeptidasas dependientes del zinc (21 tipos)
- . presentes a nivel fisiológico en pequeñas cantidades en la mayor parte de los tejidos, ejecutan el intercambio conectivo, ligado a su crecimiento.
- . Su actividad está controlada por inhibidores específicos (TIMP 1,2,3) y no específicos (alfa-1-antitripsina).
- . Tienen una capacidad lítica poco específica sobre los comportamientos de la Matriz Extracelular de conectivos (en particular: dérmico, óseo, etc.)

(2)

ACTIVACIÓN MMPS Y TOXICIDAD MATRICIAL

- . Colagenasas (lisis triple hélice del colágeno I y III)
- . gelatinasas (lisis del colágeno IV y elastina)
- . estromelisin 1 (colágeno IV, laminina, proteoglicanos)
- . matrilisinas (proteoglicanos, etc.)

(3)

CONCLUSIONES

Estrés oxidativo
hiperproducción-acúmulo de las ROS

Desregulación MMPs-TIMPs

DAÑO MATRICIAL GLOBAL – ENVEJECIMIENTO

(4)

ESTRÉS OXIDATIVO Y MATRIZ

Decadencia de la componente fosfolipídica de las membranas celulares

ROS

LIPO-PROXIDACIÓN

Muerte celular con sustitución de colágeno

- . pérdida de la función receptora y de las integrinas
- . daño mitocondrial y de otros orgánulos celulares
- . bloqueo de la cadena respiratoria
- . bloqueo de la producción de energía, etc.

De la Fig. 4.21 a la Fig. 4.24: Las alteraciones de las estructuras conectivas, llevan a la lipodistrofia y a la esclerosis conectiva y, por consiguiente, la sustancia fundamental del estado de "sol" tiende a gelificarse en estado de "gel", disminuyendo la conductividad energética y aumentando su densidad, en resumen, disminuyendo sus capacidades de función metabólica.

El organismo humano es capaz de obtener, del ambiente que lo rodea, rico en oxígeno, todo lo que le sirve para sus funciones celulares, pero contemporáneamente, el ambiente provoca numerosas agresiones que determinan, junto con los estímulos que deterioran el metabolismo, el progresivo envejecimiento de las estructuras biológicas. Cuando dichos influjos negativos tienen lugar, se generan sustancias tóxicas celulares, denominadas Radicales Libres del oxígeno, del óxido nítrico, etc., capaces de provocar una fuerte oxidación, y se genera lo que comúnmente se denomina "estrés oxidativo", un estado que los sistemas normales de defensa - "scavengers" (basureros) - no consiguen neutralizar.

De hecho, si bien el oxígeno es indispensable para la vida, en algunas condiciones puede ejercer efectos tóxicos (paradojas del oxígeno), ya que las reacciones químicas de óxido-reducción y la formación de "Radicales Libres" tienen la peculiaridad de ser muy reactivas, químicamente, porque poseen un electrón no apareado.

Tabla 4.1 – Las principales sustancias anti-radicales libres son:

a) Sistemas enzimáticos:	b) sistemas no enzimáticos
. SOD (superóxido-dismutasa)	. melatonina
. GSH (glutación-peroxidasa)	. ac. Ascórbico
. CAT (catalasa)	. alfa-tocoferol (vit.E)
	. Beta-caroteno (Vit.A)
	. aminoácidos azufrados(cisteína, cistina, taurina, etc.)
	. NAC (n-acetil-cisteína) o ácido tióctico o lipoico
	. Bioflavonoides.

El daño provocado por tales sustancias es ubicuitario, pero la tez representa nuestra frontera con el mundo exterior y, por lo tanto, está muy sometida a daños oxidativos derivados del oxígeno que recibe, tanto a través de la sangre como a través del intercambio directo con el ambiente externo, también la luz solar puede determinar la producción de radicales libres del oxígeno, actuando sobre el oxígeno contenido en las células cutáneas.

Con el progresivo aumento de los radicales libres y la contemporánea reducción del sistema de defensas scavenger (basurero) se verifican ulteriores daños activados por el estrés carbonílico y que interesan a:

- 1 glúcidos y formación de los AGE (derivados avanzados de glicosilación)
- 2 lípidos y formación de los ALE (derivados avanzados de la lipo-oxidación)
- 3 proteínas y formación de AOPP (derivados avanzados de oxidación de proteínas)

Estas sustancias, así como el óxido nítrico (que a consecuencia del scavenger puede provocar lipoperoxidación) llevan a la producción de aldehídos, productos extremadamente inestables y altamente tóxicos y acidificantes. En particulares condiciones, la formación de R.O.S., los radicales libres, puede exceder las capacidades de defensa de las células, provocando una situación definida “estrés oxidativo”, el cual puede dar lugar a un daño tisular, agudo o crónico.

Tabla 4.2 – Son varias las causas:

. acumulación de metabolitos reducidos	. radiaciones Ionizantes
. enzimas, como xantina oxidasas	. fármacos, tóxicos ambientales
. mitocondrias	. enfermedad por exceso de hierro
. activación de los neutrófilos-fagocitosis	. estrés psicofísico
. metabolitos del ácido araquidónico	. terapia estroprogestínica
. oxidación de las catecolaminas	. disbiosis intestinal.
. tabaco y drogas	

Todos estos factores pueden activar las ROS y provocar “lipoperoxidación lipídica” y procesos inflamatorios con daño biológico:

- . necrosis celular (estrés-agudo)
- . lipoperoxidación lipídica
- . disgregación de la Matriz.

Todo esto lleva a una pérdida de la función de los receptores y de las integrinas, un daño mitocondrial y de otros orgánulos celulares, un bloqueo de la cadena respiratoria y un bloqueo de la producción de energía, en definitiva, una decadencia de la componente fosfolipídica de las membranas celulares y una muerte celular con sustitución de colágeno, es decir, una fibrosis con transformación de la sustancia de “sol” a “gel”: un **fibroedema evolutivo**.

MATRIZ Y TEJIDO ADIPOSEO

El porcentaje de peso corpóreo representado por el tejido adiposo, aumenta con la edad a partir de los 10 años, en las mujeres y considerablemente más tarde, en los hombres. Esta tendencia está acompañada por una disminución del porcentaje de agua, porque la grasa contiene poca agua en relación con los músculos y otras partes de la

masa magra del cuerpo. Por consiguiente, el porcentaje de agua corpórea es un **índice de obesidad**.

Normalmente, a la edad de 18 años las mujeres tienen un porcentaje de grasa de alrededor del **28%**, con respecto a los hombres, que es sólo del **13%**, la gran cantidad de tejido adiposo en las mujeres es, presumiblemente, destinada a proveer energía para el embarazo y el amamantamiento.

¿Y por qué en las mujeres hay un aumento del tejido adiposo, particularmente en las piernas, durante la juventud? ¿Y por qué las mujeres acumulan, por lo general, grasa desde su primer ciclo menstrual hasta la edad de 18 años? ¿Por qué las mujeres que en esta edad sufren de estrés emotivo o que adelgazan bruscamente, presentan luego desequilibrios hormonales y periodos en los que no tienen ovulación?

Existe, de hecho, un vínculo muy estrecho entre el tejido adiposo y los estrógenos. En las mujeres adultas con una masa superior al 25%, puede haber alteraciones del metabolismo esteroideo, que llevan a un cuadro clínico patológico con una relación, relativamente alterada, entre estrógenos y progestínicos: es justamente el adipocito el que influye sobre la cantidad y la eficacia de los estrógenos, en circulación.

El tejido adiposo transforma los andrógenos en estrógenos, con un sistema de aromatización, justo en el tejido graso, en ese particular tejido llamado “esteatomería”, que se encuentra en el desdoblamiento de las fascias profundas y que no se resiente de los tratamientos locales o dietéticos. Es la grasa que participa, en mayor parte, en el diseño de la silueta del cuerpo. (De la Fig. 4.25 – a la Fig. 4.28)

ORGANO ADIPOSO

De TEJIDO a ÓRGANO

DIBUJO

DIBUJO

. adipocito marrón

. adipocito blanco

. El órgano adiposo ha sido ignorado durante mucho tiempo, por fisiólogos y anatomistas, porque estaba considerado, únicamente, como sede de la reserva energética.

. El órgano adiposo participa en el mantenimiento de numerosos procesos biológicos:

- . regulación de la masa grasa
- . homeóstasis de los nutrientes alimentarios
- . respuesta inmunitaria
- . control de la presión sanguínea
- . hemostasia
- . control de las funciones tiroideas y del sistema reproductivo

. Estos procesos van coordinados, principalmente, a través de la síntesis y la emisión de hormonas y de adipocinas, por parte de los mismos adipocitos.

ORGANO ADIPOSO
CELULA ESTAMINAL

ORGANO ADIPOSO
PROTEGE EL ORGANISMO

. Los adipocitos, blancos y marrones provienen de la misma célula estaminal, que en estados sucesivos evoluciona hacia el adipocito maduro, blanco o marrón, a través de las etapas de ADIPOBLASTO y PREADIPOCITO, conservando La capacidad de transformarse de una variedad en otra, indistintamente, en función de las necesidades del organismo.

. A través de la ADIPONECTINA el órgano adiposo protege todo el organismo y finaliza el mejor uso de la energía química para fines metabólicos y de termogénesis.

. La ADIPONECTINA está producida por los adipocitos blancos maduros y se segrega en el torrente hemático donde se puede diluir en concentraciones de 2-20 mg/litro.

. Sus niveles plasmáticos, diferentes a otras adipocinas, se reducen en la adiposidad abdominal por acción inhibidora de su producción por parte del TNF-alfa (citocina inflamatoria).

DIBUJO

DIBUJO

. Los niveles plasmáticos de ADIPONECTINA, a parte de la grasa abdominal, son más bajos en el sexo masculino, en la mujer en la menopausia, en la hipertensión arterial, en la hipertrigliceridemia, en la diabetes mellitus tipo 2 y en la cardiopatía isquémica.

De la Fig. 4.25 a la Fig. 4.28: El tejido adiposo constituye un verdadero órgano capaz de gestionar el metabolismo y la energía (Cortesía de Pier Luigi Rossi).

En la mujer, los andrógenos son segregados por la corteza suprarrenal, pero los estrógenos producidos por los adipocitos son 1/3 de los estrógenos que circulan por la sangre, en las mujeres en edad fértil, y el mayor índice de los estrógenos presentes, en las mujeres con menopausia. También en el hombre, la grasa corpórea convierte los andrógenos en estrógenos y es por esto que, en el hombre obeso, existe una impotencia y una reducción de la libido, a causa de una mayor concentración plasmática de estrógenos libres, como consecuencia de la intensa actividad aromatásica del tejido adiposo. Las regiones anatómicas de tejido adiposo donde hay una mayor transformación de andrógenos en estrógenos, son la grasa del tórax, del abdomen, de las caderas y de la médula de los huesos largos. En el adipocito tenemos la transición entre androstenediona y estrona permitido por una aromatasa, mientras que los estrógenos generados, se unen a una proteína producida en el hígado que se llama “*sex hormone-binding globulin*” (globulina transportadora de hormonas sexuales o esteroides) y producen sus efectos, entrando en el conjunto esteroideo general..

En los sujetos obesos, es el hígado el que produce menores cantidades de proteína sexual, por lo que existen más estrógenos libres en circulación, así que los efectos determinados por niveles altos de estrógenos libres en circulación, pueden dar:

1. retención hídrica y electrolítica, en particular de Sodio y de agua
2. aumento de la disponibilidad de ácidos grasos libres en NEFA (ácidos grasos no esterificados), y luego depositados nuevamente como triglicéridos en la célula adiposa
3. incremento de la unión de las hormonas tiroideas T3 y T4 a las proteínas de transporte, aumentando la cuota libre y provocando, de esta manera, un hipotiroidismo periférico
4. ralentización del recambio del colágeno y de los procesos lipolíticos, inducidos por las alteraciones cuantitativas de los estrógenos libres.

Se puede tener una ulterior hiperinsulinemia, que aumenta la acción anabolizante de los estrógenos y la concentración plasmática de andrógenos, para que se traduzcan en estrógenos; por consiguiente, se puede tener también un hipercortisolismo y una hiperprolactinemia, junto con otras disfunciones endocrinas. El aumento del tejido adiposo va provocando variaciones hormonales, hasta que no se dispara el proceso de la llamada celulitis o angioliipodistrofia, una enfermedad del tejido conjuntivo, en el que el adipocito desempeña un papel metabólico importante de depósito de triglicéridos, con predominación de ácidos grasos no saturados sobre los saturados. (De la Fig. 4.29 a la Fig. 4.32)

Principales funciones del hígado

- a) Depósito de glicógeno que puede ser usado como fuente de glucosa plasmática
- b) Control de la absorción de la glucosa
- c) Síntesis de los ácidos grasos como formas de depósito de calorías en exceso
- d) Metabolismo de ácidos grasos, a cetonas
- e) Depósito y metabolismo de vitaminas
- f) Síntesis de vitaminas plasmáticas
- g) Desintoxicación química de toxinas químicas, producidas a nivel endógeno y suministradas a nivel exógeno y filtración mecánica de bacterias
- h) Mantenimiento del normal equilibrio hidrosalino
- i) Secreción de la bilis

ESTEATOSIS

Frecuente acumulación intrahepática de los triglicéridos. Facilita el desequilibrio del reciclaje AG hígado/tejido adiposo, a favor del depósito intrahepático.

Razones interconectadas:

- a) captación hepática AG: función de la concentración en la sangre.
- b) limitada capacidad del hígado para utilizar AG.
- c) limitada capacidad de secretar triglicéridos bajo forma de VLDL
- 1) Obesos: mayor índice de lipólisis de los triglicéridos en los depósitos adiposos.
- 2) Diabetes: aumento del índice de lipólisis en el tejido adiposo (reacción normalmente suprimida por la

- insulina – acumulación de AG en la sangre – depósito de AG en forma de triglicéridos en el hígado.
- 3) Ayuno y cortisónicos; movilización de AG producidos por lipólisis en el tejido adiposo
- 4) Colitis ulcerosa: factores contribuyentes: (ayuno, corticoesteroides)
- 5) Exceso de hidratos de carbono (hiperalimentación parenteral): síntesis excesiva de AG por estímulo de la toma de carbohidratos.
- 6) Abuso de alcohol: respuesta farmacológica : el etanol: (a) estimula la lipólisis (b) reduce la utilización hepática AG (c) aumenta la esterificación de AG (d) es un sustrato para la síntesis de AG (las VLDL aumentan con los triglicéridos)

INSULINA Y PESO CORPOREO

LA HIPERINSULINEMIA ES UN POTENTE PREDICTOR DEL INCREMENTO DE PESO, EN PARTICULAR EN LOS INDIVIDUOS INSULINO-SENSIBLES.

EL CONTROL DEL VALOR DE INSULINA EN LA SANGRE ES UN OBJETIVO PRIMARIO PARA LA RECUPERACIÓN DEL PESO FORMA. PARA PERDER GRASA EN EXCESO.

TEJIDO ADIPOSEO

80% Grasa subcutánea
20% grasa visceral

DIFERENCIA REGIONAL VELOCIDAD LIPOLISIS ADIPOCITOS VISCERALES

mayor depósito de triglicéridos respecto a los subcutáneos
mayor velocidad de emisión de FFA(*) por los triglicéridos viscelares

SE ELEVAN CON RAPIDEZ LAS CANTIDADES DE FFA EN LA SANGRE

VENA PORTA

HÍGADO

gliconeogénesis – síntesis de triglicéridos – producción y secreción de VLDL

HIPERLIPEMIA + TRIGLICÉRIDOS + COLESTEROL + CETONAS

(*) FFA = Free Fatty Acid

De la Fig. 4.29 a la Fig. 4.32: La alterada función del hígado, como la esteatosis, en personas con excesos alimentarios y que hacen uso del alcohol o de las hormonas, ralentiza el metabolismo adiposo, llevando al síndrome metabólico y lipodistrófico y, sobre todo, determinando el aumento de la peligrosa grasa visceral, difícil de eliminar y que provoca daños vasculares.

Genéticamente, en la teoría de la evolución, el ácido graso saturado, tiene una finalidad de producción de energía, el ácido graso insaturado tiene una finalidad celular, para la construcción de la membrana de la célula.

El cuerpo femenino está estructurado por un metabolismo y por un perfil hormonal, con una gran capacidad para acumular grasa para fines energéticos y plástico-celulares, para la procreación y la conservación de la especie humana; de hecho, existen “distritos” anatómicos que sirven para el depósito de triglicéridos, con predominación de los ácidos grasos y otros distritos que sirven para el depósito de triglicéridos, con predominación de ácidos grasos insaturados, entre estos se encuentran las zonas típicas de la celulitis o de la lipoesclerosis.

En conclusión, es evidente la increíble relación que la Naturaleza ha establecido entre el tejido conectivo, el tejido adiposo, el sistema microcirculatorio y el sistema nervioso, donde la célula y su membrana permiten las más finas regulaciones básicas, resaltando, mientras tanto, también el concepto de **remodelación de la Matriz Extracelular**, un concepto fundamental ya que permite continuas modificaciones morfo-estructurales a los componentes de la Matriz, que secundan las continuas demandas funcionales de las células. En tal modo, y de forma especulativa, podríamos ampliar el concepto de “mosaico fluido” celular, a un concepto análogo de “*mosaico fluido matricial*” capaz de adaptar, antes, durante y después de su decurso, la misma matriz a las nuevas condiciones fisiológicas y patológicas.

Es más, las capacidades que posee la Matriz Extracelular de “modelarse”, representan requisitos fundamentales para el buen resultado, tanto de los procesos proliferativos celulares, como de los procesos de migración celular: por consiguiente, nace el concepto de que una reducida (o ausente) capacidad de remodelación de las estructuras extracelulares, es letal para las células.

Como consecuencia, todas las funciones celulares se expresan en virtud de la correspondiente función de las estructuras extracelulares, y los procesos patológicos celulares, pueden ser primitivos o secundarios, precisamente con respecto a tal situación extracelular.

Parece siempre más claro que la llamada celulitis no es sólo un banal inestetismo, sino que, en su inevitable evolución, presenta típicas alteraciones flogístico-degenerativas que requieren un diagnóstico y un tratamiento.

PIGMENTACIONES Y ESTADO METABÓLICO

Hay algunos pacientes que responden a los tratamientos con pigmentaciones, a menudo, difíciles de eliminar. Como han demostrado los estudios de Marcello Izzo, existe una neta relación entre pigmentación y metabolismo del hierro (ferrocínética). La sideremia indica la cantidad de hierro presente en la sangre y que no está ligado a la hemoglobina, es el hierro de transporte, ligado a la transferrina; sus valores de referencia, en la mujer, están comprendidos entre los 60 y 100 microgramos por decilitro. La transferrinemia es el transportador del hierro y la sintetiza, sobretodo, el hígado, alterándose, como consecuencia por el uso de estroprogestínicos, alcohol, drogas, hepatitis y estrés alimentario.

Sus valores de referencia están entre 250 y 380 mg/dL. Las pacientes con una sideremia alta (por ejemplo >80-100) y una transferrinemia baja (<250-300), en particular si se caracterizan por un fototipo alto, será más fácil que presenten pigmentaciones, a causa de la activación de la reacción de Fenton que desplaza el Hierro y provoca la típica discromia por hemocromatosis, en las piernas.

Dicha reacción se activa, también, a causa de la disminución del pH tisular y por el aumento de los radicales libres, dado que todas las veces que se activa la reacción de Fenton y se desplaza el hierro en el compartimento extracelular, ocurre también un desplazamiento del Calcio (Ca⁺) desde el endotelio (donde este ion constituye la conexión entre las células endoteliales) y la membrana de la célula adiposa (donde encuentra los receptores para fijarse).

Todo esto provoca insuficiencia venolinfática (angiopsatiosis), aumento de la permeabilidad capilar, acidosis intersticial, ralentización de la depuración de la matriz, linfostasis, formación de pigmentación por hemocromatosis, probable reacción inflamatoria, liponecrosis y una reacción melanínica en la piel.

El hierro se asume a través de la dieta, la sideremia indica la concentración hemática del hierro, mientras que la ferritinemia indica los depósitos tisulares del hierro, la transferrinemia es la proteína transportadora del hierro y puede estar más o menos saturada de hierro, según la necesidad. Otro aspecto muy interesante es el de las

relaciones entre Hierro y Óxido Nítrico (NO), molécula por la que ganaron el premio Nobel los investigadores Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro y Ferid Murad.

El óxido nítrico es un gas incoloro, descubierto por Hales Priestley en 1772, es una molécula apolar altamente lipófila en grado de difundirse a través de las membranas celulares, con una velocidad de difusión similar a la del oxígeno (alrededor de 50 μ /sec) Y una vida media cortísima (2 ms-2 sec.).

En la naturaleza, el óxido nítrico, en reacción con el agua, se transforma en los más estables nitritos y nitratos. La relación entre hierro y óxido nítrico no está limitada solamente a las relaciones entre ROS (Especies de Oxígeno Reactivo) y radicales libres del oxígeno, sino también por una regulación entre el hierro de los depósitos y la producción de óxido nítrico.

Por consiguiente, el Hierro puede condicionar, directa o indirectamente también, a través del óxido nítrico, tanto el proceso lipoesclerótico como la melanogénesis; de hecho se ha demostrado que en condiciones de acidosis tisular la hemosiderina puede liberar hierro iónico capaz de desencadenar, por la reacción de Fenton o Haber Weissm, un estrés oxidativo y una lipoperoxidación. De ahí que los autores concluyan que la ferritinemia puede ser un indicador sensible, para la predisposición a la hiperpigmentación post-esclerosis.

Otros autores como Tsuji han estudiado las relaciones entre el hierro y la melanogénesis, verificando que el hierro es un potente estimulador de la melanogénesis. Por esto, es interesante delinear las relaciones entre el cúmulo de hierro, por la alterada permeabilidad de los microvasos y la lipoesclerosis y lipodermatoesclerosis (LDS), una patología descrita inicialmente por Hurietz, en 1955 como "Hypodermatitis sclerodermafomis", sucesivamente Browse, en 1977 la denominó "Lipodermatosclerosis o Liposclerosis", mientras que otros autores como Cantwell, en 1979 "Hypodermatosclerosis sclerodermoformis", Alegre, en 1988 "Lipomembranous change in chronic panniculitis", Jorizzo, en 1991 "Sclerosing panniculitis", Naschit, en 1996 "Fascitis panniculitis syndromes" y Snow, en 1996 como "Statis associated Lipomembranous panniculitis". En conclusión, todos los estudios demuestran tres estados sucesivos:

- Estado inicial (septal): infiltración linfocitaria de los septos lobulares adiposos con zonas de necrosis.
- Estado intermedio (lobular): septos interlobulares espesados y fibróticos por fibroplasia con una notable infiltración flogística.
- Estado avanzado (mixto): ausencia de los lóbulos adiposos con la desaparición de la componente celular flogística.

La lipodermatoesclerosis (LDS) representa, de esta manera, una patología que, por muchos aspectos repite la F.E.F., aportando numerosos argumentos para reflexionar:

- La presencia de un edema intersticial puede ser, seguramente, determinada por una alteración de la permeabilidad de los microvasos.
- La presencia de un edema intersticial, puede tener, seguramente como agentes también, el trasvase de glóbulos rojos en el intersticio y el cúmulo secundario de hierro.
- Tal siderosis del tejido adiposo, podría crear la noxa pro-fibrogénica con la activación de la patología que, de esta manera, podría volverse prevalentemente tisular y ya no vascular.

- Recordando que las alteraciones tisulares y oxidativas crean un inicial espasmo arteriolar, que activa el proceso fibroedematoso, parece cada vez más evidente la relación entre LDS y FEF.

MATRIZ EXTRACELULAR

Dispuesta a constituir una ordenada armadura tridimensional, alrededor de la mayor parte de las células del organismo, la matriz extracelular (intersticial) puede ser definida como un complejo estable, pero al mismo tiempo dinámico, de macromoléculas. Si la célula corresponde a los espacios vacíos del corcho, la matriz extracelular es el corcho, como observó Robert Hooke con aquella clásica comparación de la que obtuvo el origen mismo del término de célula como “pequeña celda”.

¿Dónde está la diferencia? El corcho es materia inerte, mientras que la matriz, cuyo peso es superior al de todas las células juntas, es la sede de fenómenos vitales. En las plantas la matriz está compuesta de celulosa, en los artrópodos y en los hongos, es sobre todo quitina, en el ser humano deriva del mesénquima, es decir, el conectivo embrional, que todavía no se ha diferenciado y que, en una fase muy precoz del desarrollo, se encuentra entre el ectodermo y el endodermo, para dar origen a los tejidos trofoconectivales y musculares. El mesénquima es, a menudo, sinónimo de tejido conectivo o de matriz, y subraya su específico origen embrional, con una estructura bien precisa similar a un coloide no calcificado, en cuya fase acuosa están dispersas fibras (colágeno, reticulares y elásticas) y macromoléculas de naturaleza esencialmente polisacárida (glicosaminoglicanos) y proteica (proteoglicanos y glicoproteínas). Las fibras colágenas constituyen la armadura tridimensional de soporte de toda la matriz, las reticulares forman una trama más fina alrededor de los pequeños vasos sanguíneos o en el interior del estroma de los órganos, mientras las elásticas confieren la propiedad mecánica de la distensibilidad. Los Glucosaminoglicanos y proteoglicanos llenan los espacios libres que ha dejado el andamiaje fibroso; conteniendo notables cantidades de agua, actúan como eficaces “shock absorber” (amortiguadores), constituyendo así la llamada “sustancia fundamental”. Gracias a su particular naturaleza de gel fuertemente hidratado, la matriz extracelular permite un flujo incesante de moléculas (nutrientes, mediadores químicos, fármacos, toxinas y sustancias de desecho) entre el compartimento hemático y el celular, facilitando la comunicación entre las células y, donde esté previsto, orientando su migración en respuesta a específicos estímulos a lo largo de direcciones bien definidas. Además de tantas otras funciones, la matriz intersticial es la sede de los procesos reactivos de inflamación y de respuesta inmunitaria, a la sanación de las heridas y al cúmulo de grasa y de otras sustancias nocivas.

Con los años, la matriz extracelular pierde progresivamente su integridad morfo-funcional, también por efecto del estrés oxidativo. Parece ser cada vez más evidente, la importancia de **cuatro** elementos esenciales, como el **Agua, el Oxígeno, el Hidrógeno y la Energía luminosa**.

- *Agua, océano de la vida*. Los Seres Humanos no podrían vivir más de diez días sin agua, cada célula del cuerpo vive en el agua, que contiene los minerales que la mantienen activa, constituye el medio de transporte de los nutrientes y del oxígeno, para el correcto funcionamiento de los tejidos, incluyendo su depuración. El 70-80% del cuerpo está compuesto por agua, que está involucrada en todas las funciones físicas y mentales, pero desafortunadamente, la contaminación representa un factor dañino, por

la acción de productos químicos, como el mercurio, plomo, arsénico, cianuro, aluminio y fósforo, y también por el cloro y el flúor, que se añaden al agua para reducir los microorganismos dañinos.

- *Hidrógeno, cemento de la vida.* El hidrógeno es el elemento más abundante del universo, es el gas más ligero, incoloro y altamente inflamable. El Hidrógeno (H) y el Oxígeno (O) son indispensables para la vida: juntos, en combinación forman el Agua, asociados al Carbonio y al Azoto, forman las Proteínas, mientras que sólo con el Carbonio se crean los Carbohidratos. En la medicina de la Tradición, el yin y el yang de la creación y disolución de la existencia, están identificados justamente en el hidrógeno y en el oxígeno. Al hidrógeno se le asocian propiedades de solidez, integración y concentración, reagrupando en sí una matriz energética que evoluciona dando origen a formas sólidas, son las propiedades que permiten a la forma de nuestro cuerpo, existir por medio del ADN. El hidrógeno construye las células y, si no están equilibradas por la acción del oxígeno, las vuelve duras y frágiles.

- *Oxígeno, gasolina de la vida.* El oxígeno representa el 65% del cuerpo y es esencial para la vida, ya que regula todas las funciones, procura energía a las células que, de esta manera, son capaces de regenerarse, de metabolizar los nutrientes y eliminar las sustancias tóxicas. Aun siendo esencial para la vida, puede provocar, también, daños celulares. Por ejemplo, pensemos en una manzana que necesita mucho oxígeno para crecer en el árbol, pero que se vuelve marrón nada más abrirla, o sea, al poco tiempo de estar expuesta al mismo oxígeno que la nutre. Es el mismo efecto de un hierro oxidado, un efecto corrosivo en el interior de nuestro organismo que, en términos biomédicos, se llama “oxidación”, es decir, creación de radicales libres con destrucción celular. Los radicales libres (Reactive Oxygen Species – ROS) contiene oxígeno con un electrón desapareado producido por el organismo en el metabolismo del mismo oxígeno. En este estado es altamente reactivo y dañoso porque sustrae electrones a las células, creando electrones desapareados y un daño celular en una cadena infinita, a menos que no intervengan los antioxidantes como el SOD y las vitaminas. Es interesante observar las ventajas que aportan los integradores alimentarios que ofrecen los ladrillos para construir el cuerpo; están constituidos por minerales en forma iónica (**Cellfood, D2SO4, aminoácidos y enzimas en sulfato de deuterio**) que tienen la capacidad de aportar oxígeno e hidrógeno a los tejidos, interviniendo, particularmente, sobre las disfunciones de las mitocondrias que constituyen el principal sitio de producción del ATP. (De la Fig. 4.33 a la Fig. 4.36)

Agentes físicos

Agentes químicos

Agentes biológicos

Radiaciones nucleares y
electromagnéticas

Contaminantes químicos y
fármacos

Patógenos vegetales
y animales

GENÉTICA

ESTRÉS

ESTILO DE VIDA,
PENSAMIENTOS

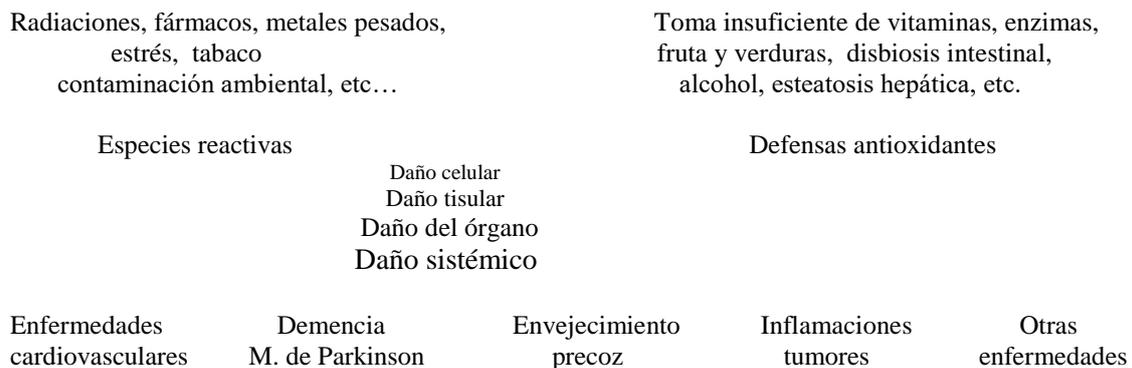
Alteraciones del estado de salud
Posibles enfermedades, agudas y/o crónicas

El envejecimiento celular

Se trata de una condición parafisiológica de la célula que implica

la progresiva reducción de su funcionalidad y vitalidad, haciéndola más vulnerable a alteraciones o daños que condicionan su posibilidad de auto-replicarse, de auto-restablecimiento y de seguir correctamente la propia función.

El estrés oxidativo es la consecuencia del desequilibrio entre procesos prooxidantes y procesos antioxidantes



Las especies químicas reactivas pueden ser tanto la causa como el efecto del ESTRÉS OXIDATIVO

De la Fig. 4.33 a la Fig. 4.36: El envejecimiento celular es una condición para fisiológica de la célula, que implica la progresiva disminución de su funcionalidad y vitalidad, haciéndola más vulnerable a alteraciones o daños, que condicionan su posibilidad de auto-replicarse, de auto-restablecimiento y de seguir correctamente la propia función.

d-ROMS test	U.Carr	NIVEL ESTRÉS OXIDATIVO
	300-320	ESCALA DE SITUACIÓN LÍMITE
	321-340	ESTRÉS OXIDATIVO LEVE
	341-400	ESTRÉS OXIDATIVO MEDIO
	401-500	ESTRÉS OXIDATIVO ALTO
	>500	ESTRÉS OXIDATIVO MUY ALTO

1 CARR U CORRESPONDE A 0.08 mg/100ml H₂O₂
ESCALA NORMAL: 250-300 U.Carr

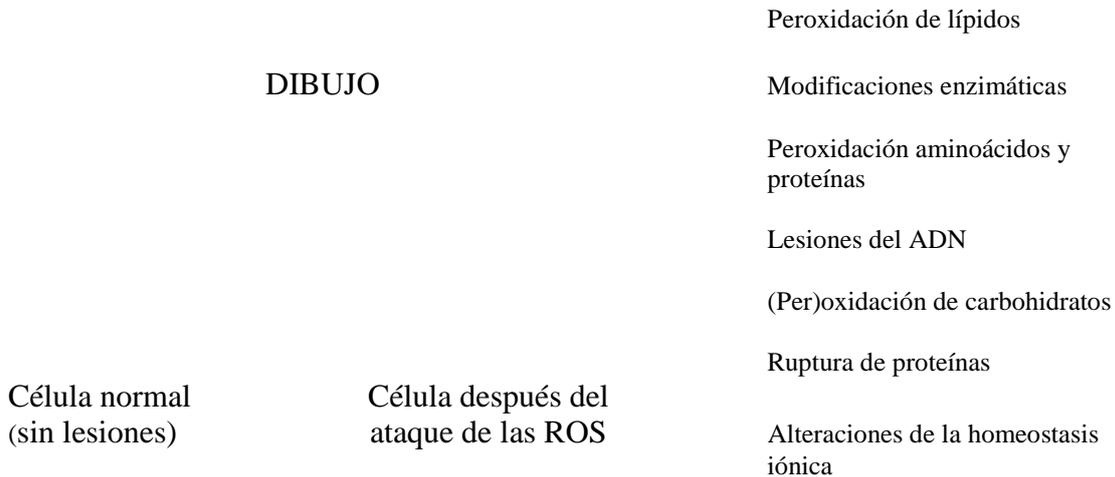
Los aminoácidos antioxidantes, como la cisteína, arginina, lisina y los minerales antioxidantes, como el selenio, zinc y cobre, ejercen una potente acción antioxidante, el sulfato de deuterio, en cambio, ejerce una peculiar acción: al entrar en contacto con las células de nuestro cuerpo, debilita sus conexiones, poniendo a disposición tanto iones hidrógenos como iones oxígeno, para los procesos metabólicos.

El hidrógeno absorbe la acidez, mientras que el oxígeno se hace disponible para reaccionar con moléculas de signo opuesto. Cuando encuentra un radical libre, que contiene el signo opuesto, se anexa a éste favoreciendo la producción de oxígeno molecular, es decir, oxígeno naciente prontamente disponible desde las células. Así

éstos modulan las dinámicas intracelulares reactivas al oxígeno (ROS), controlan la función endotelial y depuran las células, aumentando la frecuencia vibracional de todos los órganos. Todo esto da valor a la ley de Hering, que considera que toda sanación inicia en el interior y continúa hacia el exterior, desde la cabeza hacia abajo y en orden inverso, respecto a como se habían presentado los síntomas de la enfermedad.

En el interior de nuestro cuerpo, el oxígeno y el hidrógeno tienen funciones esenciales: el hidrógeno crea la estructura y el oxígeno quema los alimentos que se utilizan para crear la estructura, posteriormente limpia todo, manteniendo las células limpias y eliminando los residuos superfluos. Si **el oxígeno no está presente en cantidades suficientes**, la función solidificante y la combustión inadecuada serán excesivas, con lo cual los residuos de combustión serán depositados en las células, provocando un organismo “intoxicado” con una concentración elevada de material tóxico, que altera también el sistema inmunitario. Si el oxígeno de nuestro cuerpo alcanza un nivel muy bajo, estaremos escasos de energía, si esta situación se vuelve crónica, el organismo no conseguirá producir células sanas, quemar energía o eliminar los desechos.

(De la Fig. 4.37 a la Fig. 4.40)



NuScience Corporation

CELLFOOD tecnología de la escisión del agua

Formación de oxígeno naciente (O₂)
y eliminación de los radicales libres (O₊)

Mitocondria
Hipoxia

Mitocondria
CELLFOOD

De la Fig. 4.37 a la Fig. 4.40: Así como el alimento es vida, también puede ser fuente de intoxicación y de daño. La causa de las lesiones más importantes del estrés oxidativo y de la toxicosis tisular, es la reducción de la energía que circula y del oxígeno presente en la mitocondria; el integrador a base de enzimas y sulfato de deuterio, ha demostrado la posibilidad de dar nueva vida y nueva luz a las mitocondrias, para volver a la propia actividad metabólica.

Bajo este estrés creciente, el trabajo del sistema inmunitario se volverá cada vez más difícil y será derrotado por las alteraciones patológicas.

- *Luz, energía vital.* La luz es un haz luminoso que se propaga a alta velocidad con el desplazamiento de partículas de energía, llamadas “*Quantos o Fotones*”, que pueden alcanzar a los átomos con la expulsión de un electrón, o pueden ser absorbidos por los mismos átomos, que absorben toda su energía vital, creando “*la excitación del átomo*”, en un estado energético superior donde sus electrones se desplazan hacia órbitas más externas, a veces con emisión en el llamado efecto fotoeléctrico. La luz es una forma de energía electromagnética que interactúa con la materia, más bien, como afirma Einstein, crea la materia.

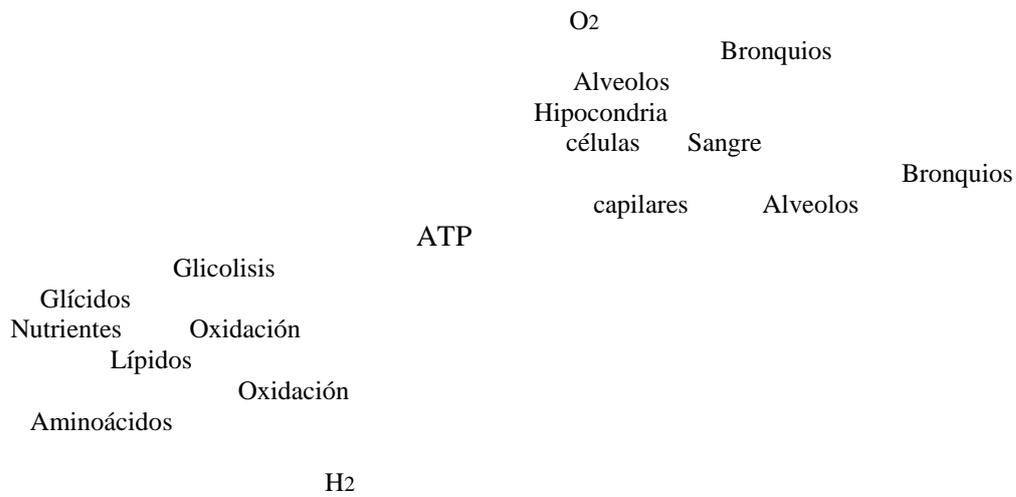
Pensemos en la síntesis de la clorofila, en las características terapéuticas de la luz, en personas deprimidas o en los niños decepcionados; es fácil deducir que la oscuridad es sólo falta de luz, donde la luz es el elemento base de la vida. En el estudio de la matriz intersticial, sustancia fundamental del cuerpo humano, se delinea un cuadrado de elementos esenciales para la vida, como un cuadrado mágico que nos recuerda a los clásicos **Tierra (Hidrógeno), Aire (Oxígeno), Agua (Hidrógeno Oxígeno) y Fuego (Energía luminosa)**. (Fig. 4.41)

Reflexionando sobre estos elementos, se pueden percibir los secretos de la vida, aunque no explicarlos, así como se pueden comprender las bases de las alteraciones que llevarán a las distintas evoluciones patológicas, entre las que se encuentran las llamadas estéticas, como el envejecimiento cutáneo y el fibroedema celulítico. De todos modos, no se puede salir del mundo de la matriz, sin recordar las analogías con las que en los Evangelios se relata la Creación del Universo, donde el Ser Supremo creó la Luz, el primer día, pero al cuarto día creó el Sol y la Luna. No queremos entrar en la búsqueda de la Luz inicial, basta pararse en la energía luminosa del Sol, esa forma de energía que, junto con el Agua, Hidrógeno y Oxígeno, permite y regula la vida. Reflexionando sin embargo, sobre esto, nos damos cuenta de que el Fuego Energético de la Luz, es el último elemento del cuaternario, pero desde el punto de vista del conocimiento iniciático, es el primero.

¡La luz es ella misma materia, pero quizás hay algo más!

Hidrógeno de los alimentos

Oxígeno del aire



De su mezcla...

...la energía para la vida

Fig. 4.41: Quizás sea importante tratar de descubrir los secretos de la vida, conociendo los alimentos, el agua, el oxígeno y la luz, fuente de vida.

