



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

**STUDIO DELLE PROBLEMATICHE CONNESSE CON LA
GENERAZIONE, PRODUZIONE E RILIEVO DELLA CELLULITE**

**STUDY OF THE PROBLEMS RELATED TO THE GENERATION,
PRODUCTION AND RELIEF OF CELLULITE**

Relatore:

Prof. Enrico Primo Tomasini

Laureanda:

Giada Pezzotta

Anno accademico 2019/2020

Indice:

Capitolo 1

1.1	Introduzione.....	3
-----	-------------------	---

Capitolo 2

2.1	Le cellule adipose.....	5
2.1.2	L'adipocita bruno.....	7
2.1.3	L'adipocita bianco.....	8
2.2	Tessuto adiposo bianco e obesità.....	11
2.3	Tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale, come si distribuisce nella donna e nell'uomo.....	15

Capitolo 3

3.1	La cellulite.....	17
3.2	I vari stadi della cellulite.....	20
3.3	Come avviene la formazione della cellulite.....	26

Capitolo 4

4.1	Materiali e metodi.....	30
4.2	Ultrasuoni.....	30
4.3	L'ecografia.....	32
4.4	L'elastografia.....	33
	• 4.4.1 Elastosonografia.....	34
	• 4.4.2 Elasto - RM.....	35
	• 4.4.3 elastografia transitoria.....	37
4.5	Termografia.....	38
	• 4.5.1 Termografia a infrarossi.....	39
	• 4.5.2 Termografia e cellulite.....	41
4.6	Radiofrequenza.....	41
4.7	Laser.....	43
4.8	terapia delle onde acustiche.....	44
4.9	Led a infrarossi.....	44
4.10	La Criolipolisi.....	45
4.11	Vacuum-Terapia.....	46

Capitolo 5

5.1	Conclusioni.....	48
-----	------------------	----

Capitolo 6

6.1	Bibliografia.....	49
-----	-------------------	----

Introduzione

Questo elaborato ha come obiettivo quello di approfondire un problema che colpisce l'80-90% della popolazione femminile, collegato ad una grave patologia, meglio conosciuta come Obesità. L'obesità si manifesta quando c'è un'eccessiva assunzione di cibo maggiore della spesa energetica.

Da molti anni e ancora ai giorni nostri, anche se con dei cambiamenti nelle tradizioni, nei gusti e nelle mode, la donna presta spesso la massima attenzione alla cura del proprio corpo. In passato, una figura abbondante era spesso sinonimo di benessere, tant'è vero che l'immagine femminile, nell'iconografia classica, era caratterizzata da forme e da rotondità.

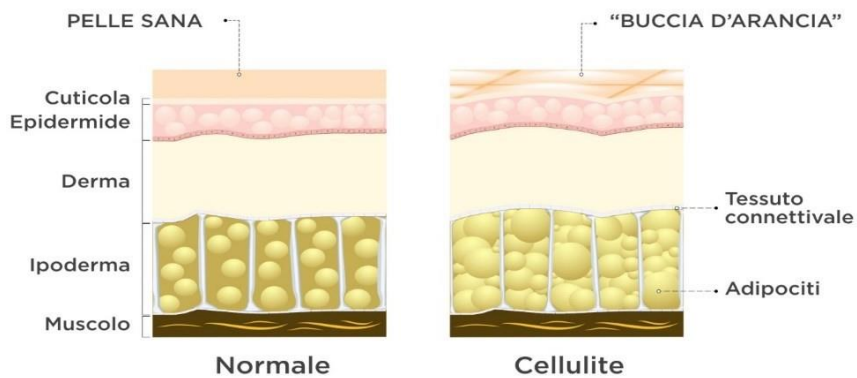
Nel corso dei secoli, l'ideale della donna formosa non è svanito, bensì si è rafforzato sempre più, soprattutto dal '500 in poi, fino ad arrivare alla società odierna, nella quale, al contrario, è sempre più diffuso un nuovo ideale di bellezza, opposto a quello precedente, che viene imposto alla donna come obiettivo da raggiungere, rappresentato da una figura che deve necessariamente possedere le giuste forme, deve essere molto curata e priva di qualsiasi imperfezione visibile. Proprio per questo motivo, la donna moderna cerca, con ogni cura, di contrastare l'evoluzione di un inestetismo, molto diffuso e altrettanto temuto, che molto spesso diventa una patologia da non sottovalutare, ovvero la cellulite. Il termine "cellulite" fu coniato a Parigi, in Francia, agli inizi del Novecento (1922), da Alquier e Pavot. Il termine scientifico di questa affezione, proposto da Binazzi nel 1974, è Pannicolopatia edemato-fibrosclerotica (PEFS).

La Cellulite ha innescato, a causa di questo bisogno incontrollabile di migliorare il proprio aspetto estetico, vari eventi che si sono evoluti fino ai giorni nostri con la produzione di migliaia di prodotti anticellulite e innumerevoli tecniche per la riduzione di questo grasso in eccesso presente in zone localizzate. Ma ciò che molte volte manca è la consapevolezza che questo inestetismo è, in realtà, una vera e propria patologia del tessuto adiposo, che comporta anche una serie di rischi come infezioni, gonfiore, tempi lunghi di ripresa, cicatrici e ematomi.

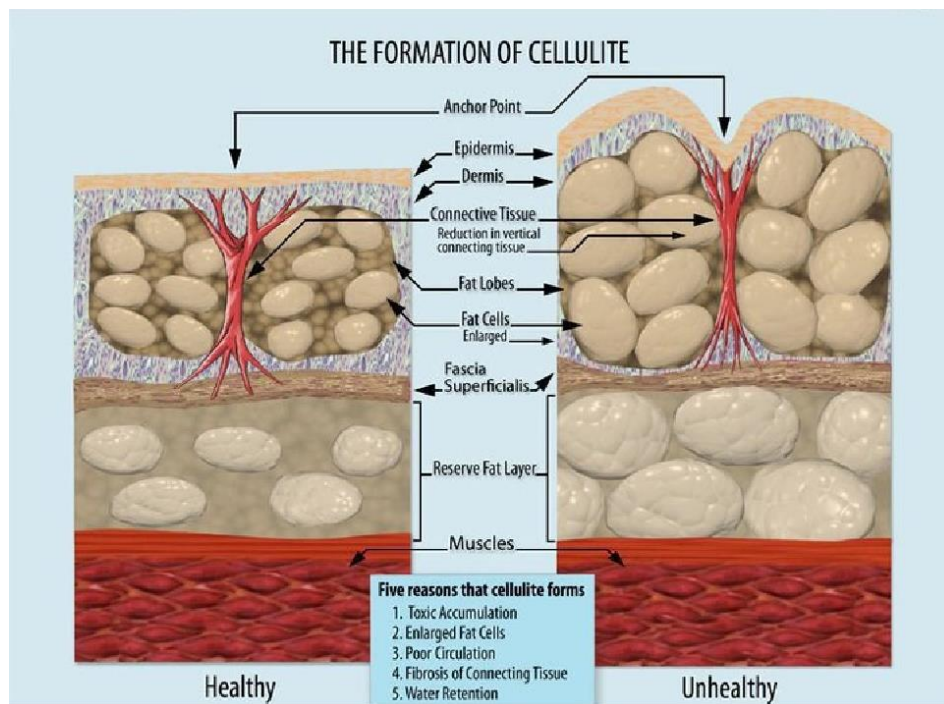
Inoltre, molti studi [30] hanno anche dimostrato, mediante esami istologici effettuati, che l'organizzazione dei setti fibrosi sottocutanei è diversa tra maschi e femmine, dando così spiegazione della notevole differenza di frequenza con cui la cellulite compare nei due sessi. Nel tessuto sottocutaneo

maschile, i setti fibrosi sono organizzati obliquamente a “nido d’ ape” e creano una struttura che consente l’espansione del “grasso” senza che questo sporga verso la superficie cutanea. Nelle donne, invece, i setti sono disposti verticalmente, in modo che il tessuto adiposo possa facilmente spingere sul derma, causando su quest’ultimo sporgenze ed avvallamenti. Il processo cellulitico, inoltre, predilige il sesso femminile, soprattutto per la diversità della situazione ormonale della donna, che crea particolari condizioni di recettività.

GLI STRATI DELLA PELLE



Schema di un tessuto sano e di un tessuto modificato dalla presenza di un inestetismo, cioè la cellulite, detta anche “pelle a buccia d’arancia”



Capitolo 2

2.1 Le cellule adipose

Il tessuto adiposo [2] viene descritto come un sistema altamente endocrino che influenza numerose funzioni vitali e si adatta a molte condizioni fisiologiche, per esempio allargandosi e moltiplicandosi nei momenti di eccesso metabolico e durante l'esposizione al freddo.

Il tessuto adiposo è composto da due parti principali [21]:

- A. Il *tessuto adiposo sottocutaneo* (SAT)
- B. Il *tessuto adiposo viscerale* (VAT)

Il tessuto adiposo sottocutaneo rappresenta l'85% e il tessuto adiposo viscerale il 10% delle riserve adipose corporee totali; inoltre, l'eccesso di quest'ultimo è un fattore di rischio molto più forte per la malattia metabolica rispetto all'eccessivo SAT.

Il tessuto adiposo viscerale può essere composto da un unico deposito patogeno di grasso ed è definito organo endocrino, in quanto secerne adipocitochine (citochine prodotte dal tessuto adiposo come leptina, resistina, adiponectina, RBP4) e altre sostanze vasoattive che possono influenzare il rischio di sviluppo di tratti metabolici. Questo tessuto riveste gli organi interni, è presente nel mesentero e nell'omento e drena in modo diretto attraverso la circolazione portale del fegato.

La valutazione del VAT richiede imaging con tecniche radiologiche come la computer tomografia (TC) e la risonanza magnetica. Le aree VAT sono presenti nei ragazzi in età puberale e post-puberale e sono più accentuate nelle donne nel periodo post-menopausa. Le aree SAT, invece, sono presenti nelle donne giovani e nelle donne nel periodo pre-menopausa.

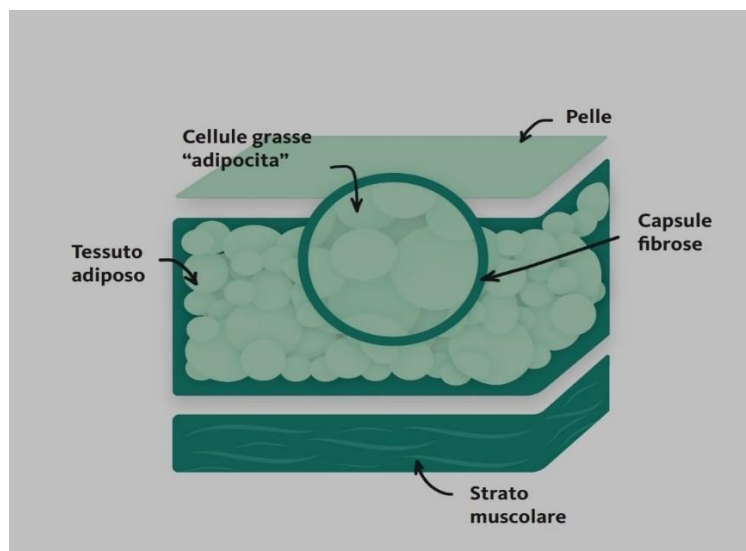
Un'elevata presenza di entrambi i tessuti causa rischi per la salute, come la resistenza all'insulina, la sindrome metabolica e l'ipertensione; d'altra parte, l'aumento della presenza del SAT migliora la sensibilità all'insulina e riduce il rischio di diabete.

Questo tipo di tessuto costituisce una riserva energetica, oltre ad influenzare l'ossidazione dei lipidi, il metabolismo, la funzione cellulare e la funzione immunitaria.

Le principali cellule parenchimali che costituiscono il tessuto adiposo sono gli adipociti [8]. Questi ultimi sono dei piccoli anelli tondeggianti, caratterizzati da

un rigonfiamento che costituisce il nucleo della cellula, mentre il restante è occupato dai trigliceridi. Il numero di queste cellule negli adulti può rimanere stabile, diminuire o aumentare e può costituire da meno del 10% del peso negli adulti in normopeso fino al 70% del peso nelle persone in sovrappeso.

La crescita del tessuto adiposo, inoltre, è dovuta all'aumento delle dimensioni cellulari degli adipociti, fenomeno chiamato ipertrofia adipocitaria, caratterizzato da aumenti di peso per eccessiva assunzione di cibo. Dopo l'incremento della dimensione cellulare, il processo di accrescimento adiposo è dovuto all'aumento del numero degli adipociti, fenomeno chiamato iperplasia, che con l'ipertrofia caratterizza l'obesità grave.



Questi adipociti all'interno del tessuto adiposo, si dividono in *adipociti bianchi* che compongono il Tessuto adiposo bianco (White adipose tissue o WAT) e in *adipociti bruni* che costituiscono il Tessuto adiposo bruno (Brown adipose tissue o BAT). Questi due tipi di adipociti condividono la capacità di accumulare lipidi, ma presentano notevoli differenze a livello anatomico e funzionale.

Gli *adipociti bianchi* sono i più noti, perché costituiscono l'elemento parenchimale di quello che definiamo "*grasso*", che è presente nella specie umana e che va a incrementare l'obesità.

Gli *adipociti bruni*, invece, sono quelli meno noti.

I due tessuti principali che costituiscono il tessuto adiposo sono il BAT e il WAT.

Il tessuto adiposo bianco o WAT [5] è caratterizzato da un colore bianco-giallastro e risulta costituito prevalentemente da adipociti bianchi. Esso è specializzato nella produzione di calore mediante la termogenesi: per questo motivo, l'immagazzinamento dei lipidi in gocce ha la funzione di carburante per la produzione di calore.

Questo tessuto, inoltre, svolge altre funzioni, quali l'isolamento termico e l'ammortizzatore meccanico in zone con particolare pressione. Infatti, in caso di obesità questo tessuto aumenta anche di 10 volte nella sede viscerale, dove il WAT svolge maggiormente la sua azione morbigena.

Il tessuto adiposo bruno o BAT si presenta con una colorazione molto più scura rispetto al WAT, dovuta alla ricca vascolarizzazione e alla presenza di grandi e numerosi mitocondri, caratteristica peculiare di questo tessuto.

Esso si occupa dell'immagazzinamento dei trigliceridi ottenuti dalle calorie della dieta in eccesso, è un isolante termico e, inoltre, protegge gli organi dai danni meccanici. Questo tessuto ha anche la funzione di secernere un elevato numero di proteine, dette adipocitochine, che influenzano il metabolismo e il percorso infiammatorio.

2.1.2 L'adipocita bruno

L'adipocita bruno ha una morfologia completamente diversa da quella dell'adipocita bianco: infatti, è una cellula poligonale molto più piccola di quest'ultimo, con un nucleo rotondeggiante e con citoplasma abbondante. Il citoplasma che è al suo interno contiene un gran numero di mitocondri e proprio questa morfologia mitocondriale favorisce la necessità di avere una massima estensione della membrana, dove è presente la proteina fondamentale di queste cellule: l'uncoupling protein 1 (UCP1). Questa proteina è responsabile del meccanismo molecolare di produzione di calore da parte dell'adipocita bruno. Lo stimolo adrenergico indotto dall'esposizione dell'uomo a una temperatura di 22° attiva la lipolisi, quindi gli acidi grassi liberano la proteina UCP1 e il gradiente protonico nei due versanti della membrana mitocondriale interna che, passando attraverso la proteina, rendono vano il potenziale energetico e l'energia si disperde in calore. La quantità di calore è in grado di indurre a una termogenesi di rilevanza fisiologica.

2.1.3 L'adipocita bianco

L'adipocita bianco è un elemento cellulare di forma sferica con dimensioni diverse a seconda dello stato funzionale. Il suo diametro in un individuo con BMI normale si aggira attorno ai 100 micron.

Questa cellula ha un unico vacuolo lipidico citoplasmatico contenente trigliceridi che occupa il 90% del volume cellulare. Le cellule sono circondate da membrana basale: ciò consente alla cellula, che funge da deposito di molecole altamente energetiche, cioè i trigliceridi, in seguito a uno stimolo nervoso guidato da bassi livelli di insulina e glicemia, di rilasciare quest'ultime in circolo. L'adipocita bianco, oltre ad essere sorgente di acidi grassi, è considerato come il responsabile della formazione di numerose molecole, come ormoni e fattori di crescita, tra cui la più importante è la leptina.

La leptina è un ormone proteico multifunzionale che ha un ruolo molto importante nella regolazione dell'ingestione e della spesa calorica (sazietà, immunità, riproduzione). Quest'ormone, agendo sull'ipotalamo, induce sazietà; nonostante ciò in molti soggetti obesi si instaura una "leptinoresistenza" che fa perdere ogni possibilità di curare questa malattia.

La leptina viene prodotta in base alla massa adiposa. Durante il digiuno, la morfologia dell'adipocita si modifica e provoca un calo nella sua sintesi: alcune aree si delipidano e appaiono diverse dalle altre; in seguito, il ripristino dell'alimentazione riporta la concentrazione tissutale a valori normali. Diversamente, nella fase di restrizione alimentare, la delipidazione è più omogenea e la modifica del tessuto è meno drastica.

Quindi, questa proteina funge da sensore per la disponibilità di nutrienti per l'organo adiposo: infatti, la sua sintesi viene attivata all'aumento della glicemia e della lipidemia.

Un'altra importante proteina secreta dal WAT è l'adiponectina, la quale va ad esaltare le azioni metaboliche dell'insulina: bassi livelli di essa presenti nei soggetti diabetici favoriscono il fenomeno dell'insulino-resistenza. L'adiponectina è un peptide che appartiene al gruppo delle adipocitochine, prodotte dagli adipociti, e funge da agente vasoprotettivo e antiaterogenico. Questa proteina protegge l'endotelio vascolare e facilita il corretto metabolismo di glucosio e lipidi. Inoltre, è anche nota per agire come fattore

vasodilatatore e infiammatorio: bassi livelli di essa sono correlati a una ridotta vasodilatazione, impedendo così la microcircolazione. Questi risultati implicano un probabile legame tra basse concentrazioni di adiponectina e lo sviluppo della cellulite.

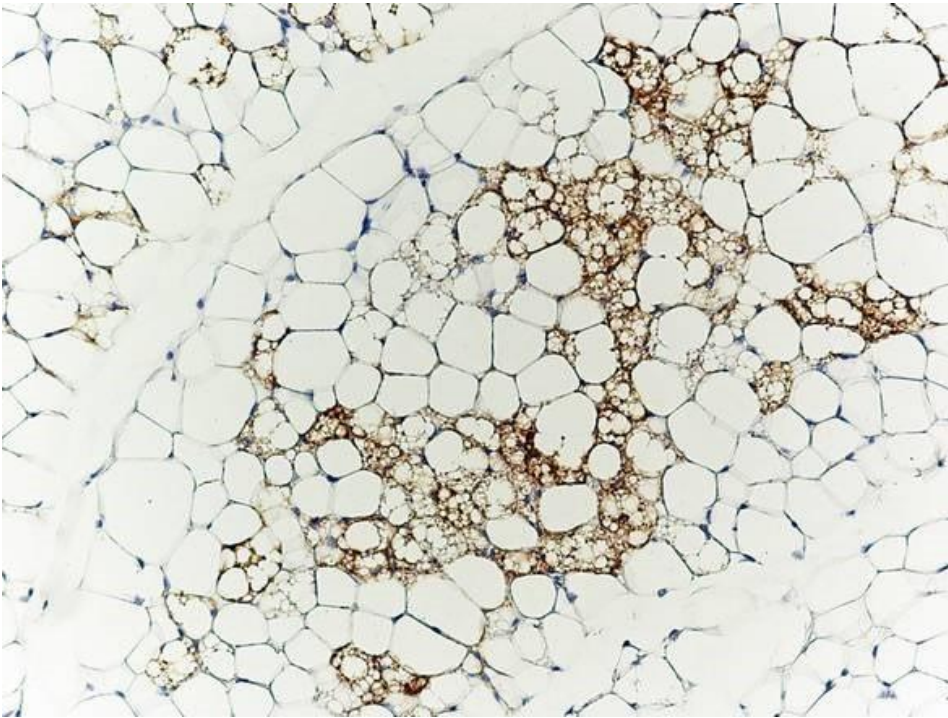
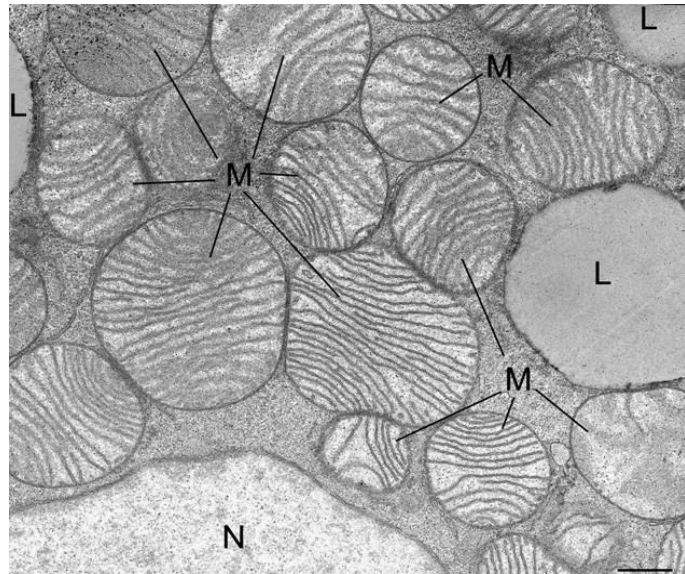
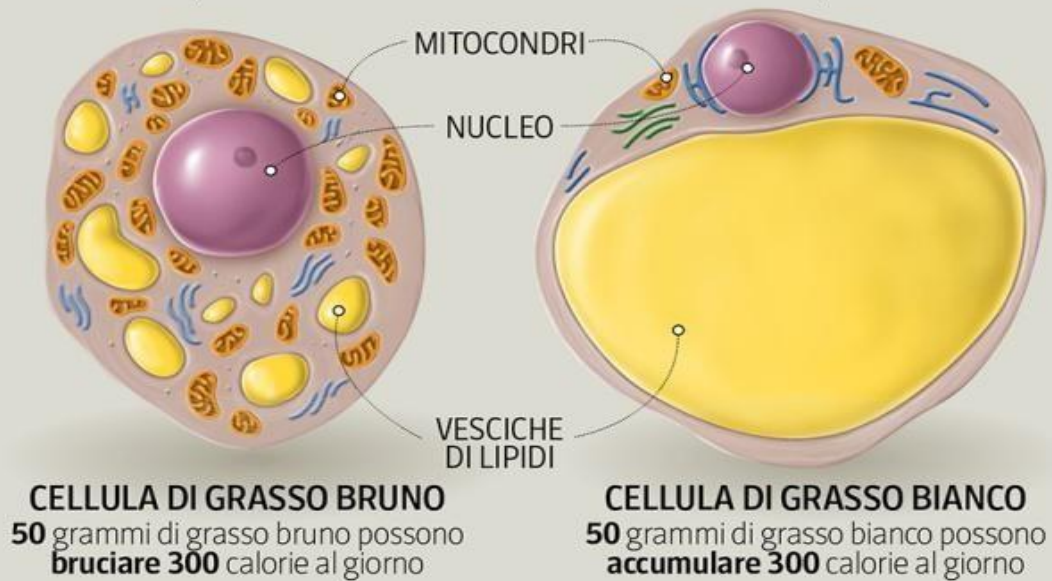


Figura 1: *microscopia ottica del tessuto adiposo bianco (WAT), fra le cellule di tessuto bianco.*

Figura 2: microscopia elettronica di un adipocita Bruno (BAT)

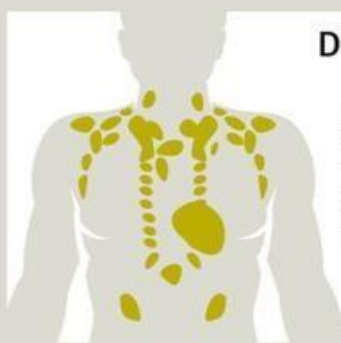


L'**adipocita bruno** ha mitocondri molto più rilevanti, nucleo piuttosto centrale, piccole vesciche di lipidi. L'**adipocita bianco** è più grande, con singola goccia lipidica che comprime i mitocondri e il nucleo contro la membrana plasmatica



Corriere della Sera / Mirco Tangherlini

DOVE SI TROVA IL TESSUTO BRUNO



Attivazione del grasso bruno in una **persona magra** esposta al freddo



Attivazione del grasso bruno in una **persona sovrappeso** esposta al freddo

2.2 Tessuto adiposo bianco e obesità

L'*OBESITA'* [13] è una patologia proveniente dalla mancanza di controllo nella massa del tessuto adiposo bianco ed è definita come eccesso di peso corporeo per aumento della massa grassa, cioè del *tessuto adiposo* [16], il quale produce la *leptina*, la proteina che agisce nell'ipotalamo dove invia al cervello informazioni sulla quantità di riserve di grasso presenti nell'organismo e sulla regolazione dell'appetito. Mutazioni del gene che codifica questo recettore causano resistenza alla proteina e portano all'obesità, in quanto la leptina aumenta il metabolismo del glucosio e il tasso di ossidazione delle riserve di acidi grassi; inoltre, con l'accrescimento del suo valore, essa scaturisce il decrescere del senso di fame e dello stato di sazietà, quindi controlla il peso corporeo ed è per questo che viene identificata come "*fattore anti-obesità*".

L'obesità nel 1950 venne suddivisa da Jean Vague, personalità scientifica e medico di Marsilia, in due tipologie [20] a seconda della localizzazione del grasso corporeo:

1. Ginoide
2. Androide

L'obesità Ginoide, detta "obesità gluteo-femorale" o anche brutalmente "*grasso pera*", presente specialmente nelle donne, prevede l'accumulo di adipe nelle zone inferiori del corpo, principalmente sui glutei, sulle cosce e nella parte dell'addome sott'ombelicale. Il tessuto adiposo accumulato e soprattutto di tipo sottocutaneo, pertanto, è più difficile da ridurre. In questo tipo di obesità, quindi, il grasso superficiale sarà maggiore di quello profondo e sarà difficile bruciare i lipidi a causa del metabolismo rallentato per via di anomalie dell'asse parasimpatico.

Inoltre, nell'obesità ginoide ci sono elevati livelli di estrogeni circolanti e c'è un minor rischio di patologie croniche; nonostante ciò, essa è associata ad alcuni problemi di tipo circolatorio, soprattutto a livello dei capillari, che comportano una maggiore predisposizione per lo sviluppo della cellulite.

Nel caso dell'obesità androide, detta brutalmente "*grasso mela o viscerale*", presente in entrambe i sessi, è presente un accumulo di grasso nella parte addominale, toracica e dorale. Questo tipo di accumulo si manifesta nelle donne dopo la menopausa, negli uomini e dopo uno stress cronico. Nonostante questa tipologia sia molto semplice da combattere, allo stesso tempo è molto pericolosa, in quanto può associarsi al diabete, all'ipertensione,

alla resistenza insulinica e al colesterolo. La predisposizione degli individui con obesità androide a diventare diabetici dipende da fattori genetici e da fattori ambientali.

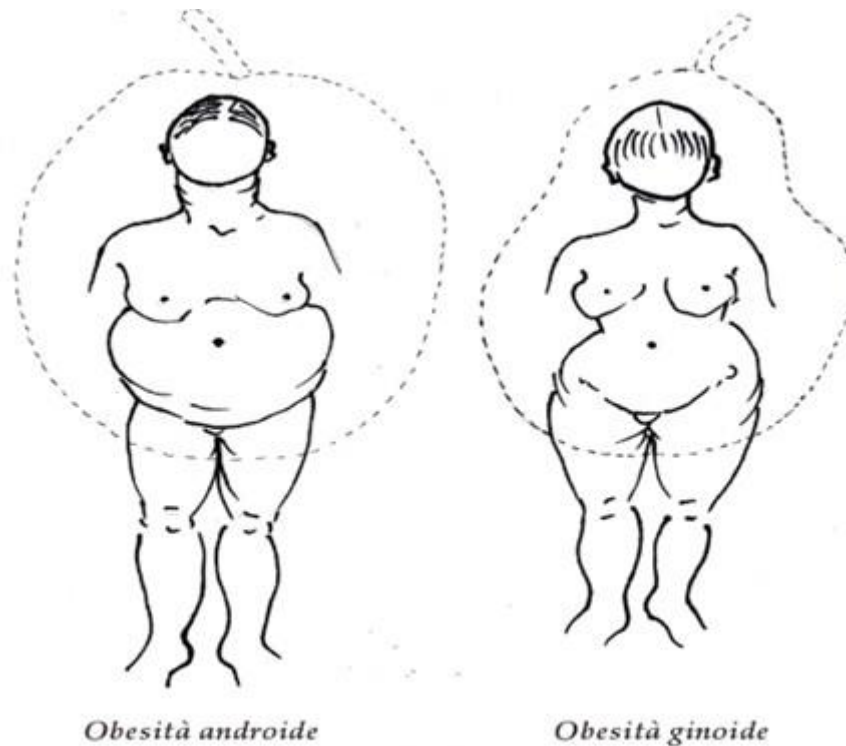


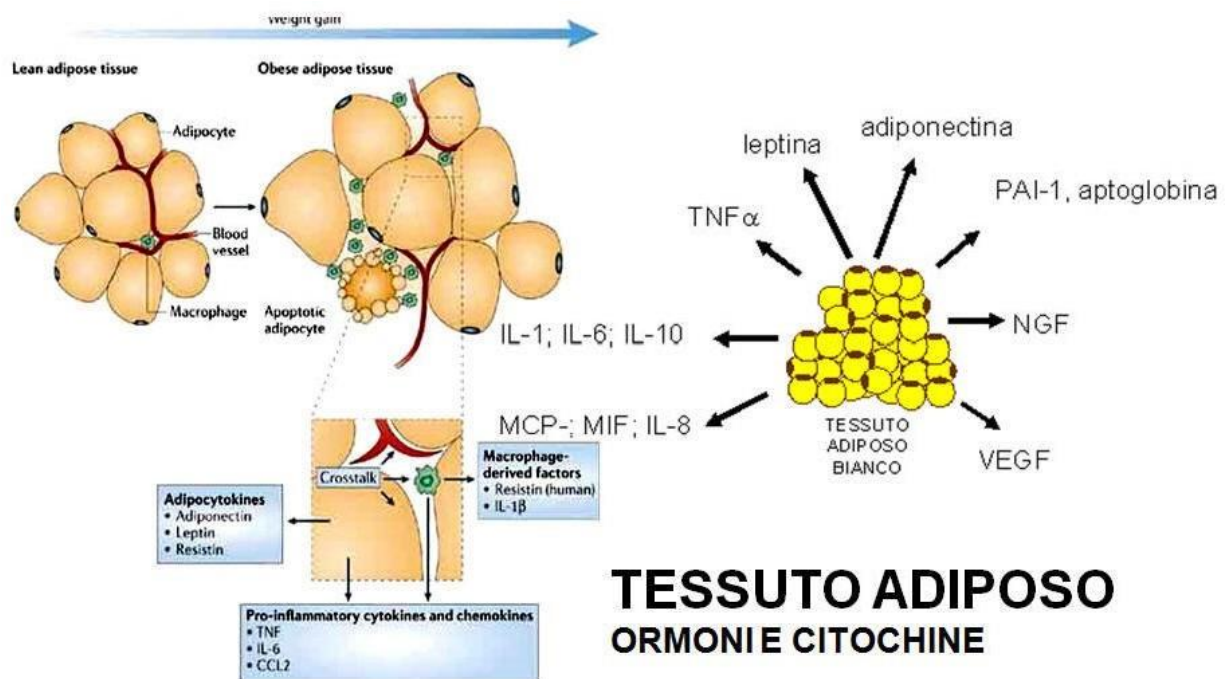
Figura 7 - Obesità androide e ginoide

Inoltre, riguardo sempre l'obesità, quando la quantità di cibo assunta dall'individuo è maggiore della spesa energetica, la componente bianca dell'organo adiposo si espande. Questa espansione è causata dall'aumento nel numero di adipociti bianchi e dall'ipertrofia adipocitaria, cioè l'incremento del volume degli adipociti con numerose alterazioni degli organelli citoplasmatici. Il fenomeno di transdifferenziazione dell'adipocita da bruno a bianco dimostra l'ipotesi di elevata plasticità dell'organo adiposo: l'accumulo di energia induce il BAT in aiuto del WAT per immagazzinare una maggiore quantità di energia. Proprio questo eccessivo immagazzinamento può portare all'obesità.

Queste condizioni sono associate con la patologia dell'organo adiposo, a cui contribuiscono differenti fattori: in particolare, i macrofagi sembrano contribuire all'insulinorestenza e ad altre condizioni legate all'obesità. Infatti, un eccedente accumulo di energia può portare al sovraccarico degli adipociti bianchi, il cui eccessivo aumento di dimensioni ne causa la morte.

Quindi, quando gli adipociti muoiono, essi rilasciano dei detriti che vengono rimossi per fagocitosi dai macrofagi. Quest'ultimi si dispongono intorno alle cellule morte per formare strutture, in modo da eliminare gli scarti della cellula. Quando la quantità del materiale residuo è eccessiva, la lesione tessutale è persistente, quindi si ha bisogno di un maggior numero di macrofagi [9] per l'eliminazione delle cellule morte: ciò porta ad un processo di infiammazione, che, a sua volta, comporta un aumento dei fibroblasti, a causa dell'infiltrazione dei macrofagi nel tessuto adiposo. Un'iperattività dei fibroblasti causa la fibrosi, che è un processo di cicatrizzazione del tessuto parenchimale, alterandone le normali funzioni.

Inoltre, l'energia conservata all'interno degli adipociti bianchi è essenziale per la sopravvivenza dell'organismo durante gli intervalli tra i pasti, i quali possono essere prolungati fino ad alcune settimane se il numero di adipociti nell'organismo è sufficiente alla sopravvivenza. Il 90% del volume degli adipociti bianchi è costituito da un'unica goccia lipidica contenuta nel citoplasma, mentre il nucleo è schiacciato alla periferia della cellula. Gli adipociti bianchi, per garantire la massima riserva energetica, sono capaci di aumentare di numero (iperplasia) e aumentare di dimensioni (ipertrofia) durante i periodi di bilancio positivo di energia: nei topi e negli umani geneticamente obesi, le dimensioni degli adipociti possono essere fino a 6-7 volte maggiori rispetto a quelli di soggetti magri. Quindi, gli adipociti nei topi e negli umani obesi possono assumere enormi dimensioni.



In sintesi, il tessuto adiposo ha un'influenza su numerosi organi ed apparati:

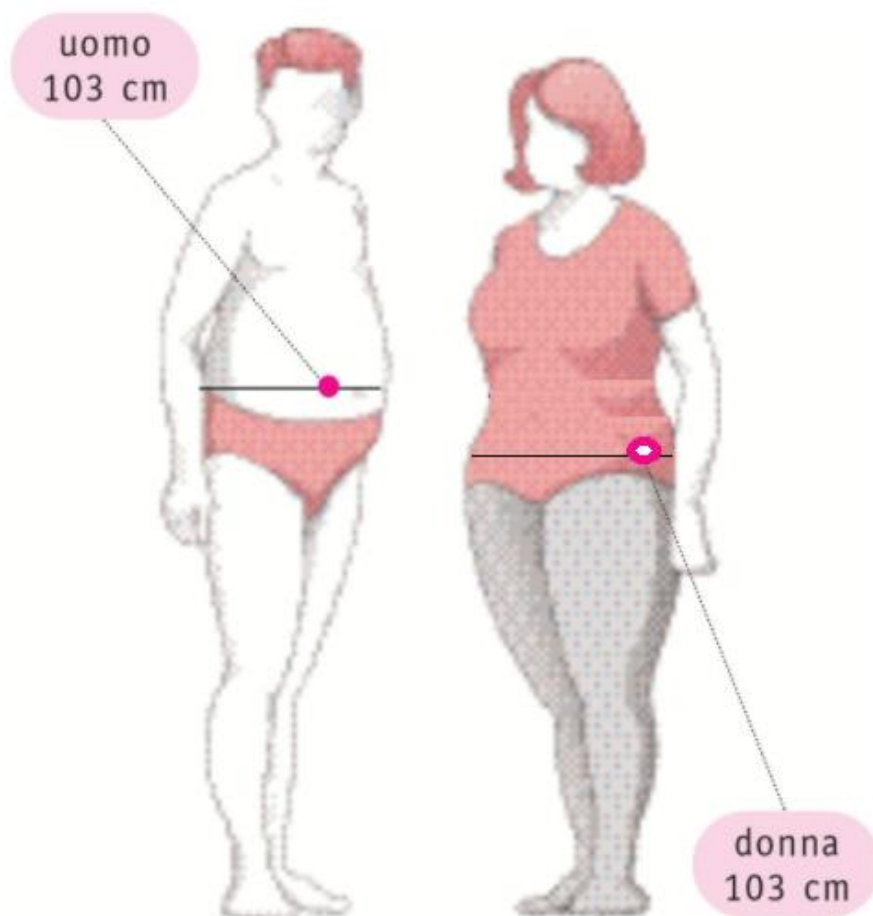
- sul sistema immunitario: esso svolge un ruolo nell'attrazione e nella differenziazione cellulare nella cura delle ferite;
- tramite gli adipociti ed altre cellule adipose: esso svolge un ruolo nella sensibilità insulinica al glucosio, nella secrezione di adipochina per il trasporto lipidico, nella differenziazione e crescita cellulare, e nella distribuzione del grasso;
- sul cuore e vasi: esso ha un ruolo riguardante la pressione del sangue, la funzione endoteliale e la contrattilità muscolare cardiaca delle cellule del muscolo liscio;
- sul fegato: esso favorisce la sensibilità insulinica, l'accumulo dei lipidi, la secrezione di epatochine, il metabolismo dei lipidi e dei fattori di crescita;
- sul pancreas: esso contribuisce alla secrezione di insulina, alla secrezione di glucagone e alla sensibilità insulinica;
- sul cervello: esso determina l'appetito, la sazietà, la spesa energetica e l'attività.

2.3 Tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale, come si distribuisce nella donna e nell'uomo

Il tessuto adiposo, come già detto in precedenza, è composto da una parte sottocutanea e viscerale. Questo tipo di tessuto ha una diversa distribuzione negli uomini e nelle donne: nell'uomo il deposito di grasso è a livello intraviscerale, mentre nella donna interessa lo strato sottocutaneo. Il grasso che si accumula nella regione addominale viene localizzato all'esterno della parete addominale, nello strato sottocutaneo o nell'addome. Del grasso intraddominale si distinguono:

- 1) Grasso omentale
- 2) Grasso sottocutaneo
- 3) Grasso extraperitoneale

Questi 3 tipi costituiscono il grasso viscerale addominale.

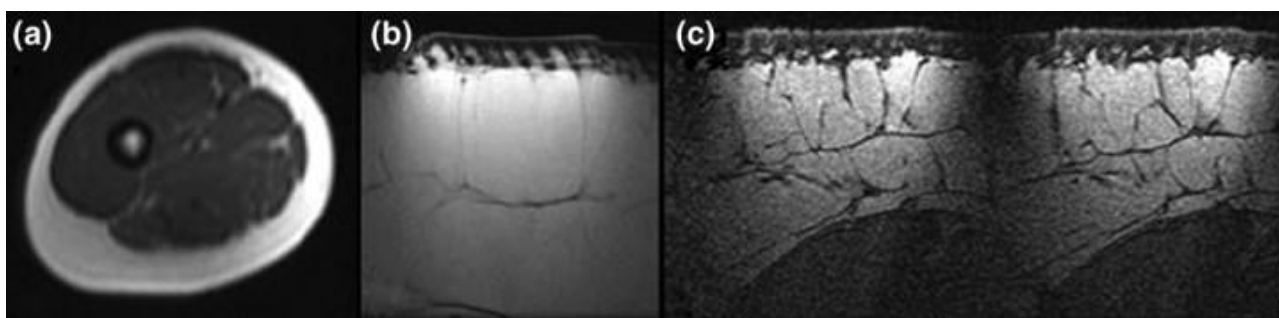


Questa differenza di accumulo si rende più comprensibile utilizzando immagini diagnostiche ottenute dalla risonanza magnetica. Attraverso queste immagini, si riesce ad avere il calcolo delle aree e dei diametri dei depositi di tessuto adiposo a livello addominale. Quindi, anche se un uomo e una donna avranno la stessa circonferenza della vita, il loro tessuto adiposo sarà localizzato in punti diversi.

Nella donna, inoltre, in seguito alla menopausa, cioè il processo fisiologico in cui il pool di follicoli ovarici in grado di sintetizzare gli ormoni sessuali femminili va gradualmente ad esaurirsi, la distribuzione del grasso corporeo subisce variazioni.

Durante la menopausa [32], infatti, la distribuzione del grasso corporeo sarà di tipo androide: la donna avrà una bassa concentrazione di estrogeni, responsabili di una maggiore permeabilità e diminuzione del tono vascolare, che portano alla compromissione della microcircolazione, favorendo la cellulite.

Questa carenza di estrogeni porterà alla distribuzione delle cellule adipose nell'area addominale, aumentando anche il rischio di malattie cardiovascolari, e alla diminuzione della produzione di collagene e di elastina che contribuiscono al formarsi della cellulite.



Immagini di una Risonanza Magnetica del tessuto adiposo. (a) Ipoderma dell'intera coscia. L'ipoderma appare iperintenso; (b) immagine 2D ad alta risoluzione spaziale dell'ipoderma sul lato dorsale della coscia di una donna con cellulite. Con una risoluzione di 70 μm nella profondità della pelle, la fascia di Camper separa il tessuto adiposo in due strati. Le rientranze adipose profonde nel derma sono chiaramente visualizzate. I setti fibrosi appaiono come strutture sottili ipointense. (c) Due immagini sottili contigue da una serie di 64 immagini. Uno spessore della fetta di 0,5 mm offre un contrasto ottimale tra lobuli di grasso e setti fibrosi consentendo la ricostruzione 3D dell'architettura della rete fibrosa. Da Querleux et al. [8].

Capitolo 3

3.1 La Cellulite

La cellulite, [11] [22] [23] o l'ipodistrofia ginoide, causa un'increspatura sgradevole della pelle che consiste nel più diffuso e lamentato inestetismo che colpisce circa l'80%-90% delle donne dopo la pubertà, il quale conferisce alla pelle un aspetto che presenta protuberanze e avvallamenti, comunemente detto "a buccia d'arancia". Questo inestetismo è caratterizzato da adipociti di grandi dimensioni e metabolicamente stabili e può manifestarsi in qualsiasi parte del corpo contenente tessuto adiposo, ma generalmente è riscontrabile nella parte inferiore del corpo, come in cosce, bacino e glutei. L'effetto a "buccia d'arancia" è dovuto all'erniazione dei lobuli adiposi sottocutanei attraverso la giunzione dermoipodermica, dove la fibrosi dei setti di collagene porta al loro accorciamento e infine alla loro retroazione, che provoca le depressioni che caratterizzano la cellulite. La cellulite, conosciuta anche come "*Pannicolopatia fibrosclerotica edematosa*", è stata descritta per la prima volta da Alquier e Pavot nel 1920 e in quel momento si pensava fosse un edema interstiziale associato ad un aumento del contenuto di grassi. È da tener presente, in ogni caso, che la cellulite non è strettamente connessa a condizioni di sovrappeso più o meno gravi, anche se favorita in situazioni di questo tipo, ma si manifesta anche in soggetti normopeso e complessivamente magri.

Si tratta di un difetto cutaneo presente in modo decisamente più raro, se non del tutto assente, negli uomini, suggerendo, quindi, tra i fattori che la generano anche cause di tipo ormonale. Tra gli altri fattori più ricorrenti legati alla formazione e all'aumento della cellulite troviamo la predisposizione genetica, alcune condizioni ormonali, degli stati infiammatori, la disfunzione della microcircolazione, degli accumuli del tessuto adiposo e lo stile di vita sedentario.

Nonostante questa problematica colpisca una buona parte della popolazione femminile, su di essa sono stati effettuati solo un limitato numero di studi e molti di questi raggiungono conclusioni contrastanti. Infatti, per la cellulite sono diffusi molti trattamenti e cure nell'ambito dell'estetica per il miglioramento dell'aspetto delle zone colpite dalla patologia, sebbene ne siano tuttora sconosciuti la natura, l'origine e i basilari aspetti della classificazione istopatologica.

Inoltre, sotto l'aspetto scientifico, se la *cellulite* raggiunge una stadio estremo si può produrre una diffusione di infezione cancrenosa nel tessuto cellulare sottocutaneo; nonostante ciò, nella classificazione della patologia in base alla condizione della pelle sono state utilizzate molte denominazioni, creando una condizione di confusione.

In generale, la cellulite comporta un edema nel tessuto che contribuisce ad un accumulo di acqua. In seguito, questo cumulo causa l'aggregarsi di proteoglicani nella matrice extracellulare, con la conseguente formazione di un edema cronico che può portare alla fibrosi.

D'altra parte, in una seconda ipotesi, la cellulite viene collegata a delle alterazioni microcircolatorie che possono provocare una compressione del sistema linfatico e di quello venoso.

Secondo un'altra ipotesi, invece, la cellulite è definita come l'ernia del tessuto adiposo, associata, poi, alla perdita di integrità del collagene della regione.

La cellulite viene, inoltre, denominata:

- pannicolopatia-edemato-fibrosa, il suo nome deriva da “pannicolo”, cioè il pannicolo adiposo sottocutaneo in cui il problema è situato; “edemato”, in quanto, prima a livello del derma e poi dell'ipoderma, c'è ristagno di liquidi; “fibro sclerotica” evidenzia, invece, che ci sono fenomeni di organizzazione fibrosa. Questa è una patologia microcircolatoria, caratterizzata dal rallentamento del flusso sanguigno a carico dei microvasi del tessuto connettivo sottocutaneo.
- lipodistrofia ginoide (GLD) [25], dove “lipodistrofia” indica una manifestazione clinica, caratterizzata da una condizione anormale o degenerativa del tessuto adiposo, mentre “ginoide” è un aggettivo utilizzato in medicina che sta per “tipico della donna”. Questo è un disturbo strutturale infiammatorio e biochimico del tessuto sottocutaneo che causa un'alterazione nella topografia della pelle. Questi cambiamenti derivano da sporgenze e depressioni cutanee localizzate principalmente sui glutei, nella regione pelvica e nell'addome. La GLD colpisce il 90% delle donne a partire dalla pubertà e influisce notevolmente sulla qualità della vita di un paziente.

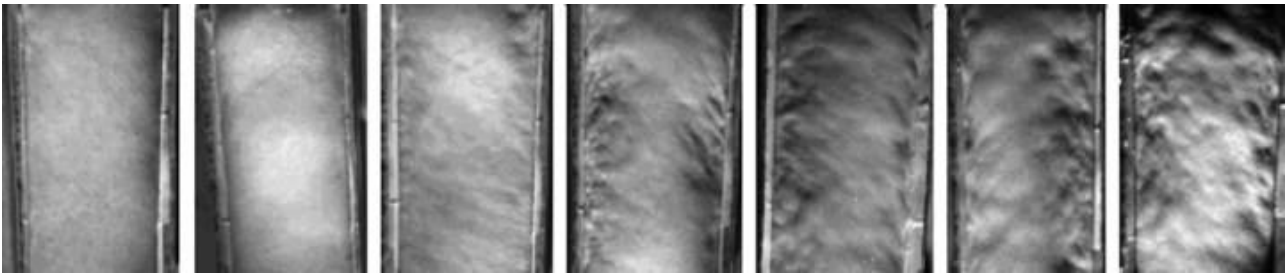
- liposclerosi, il cui nome deriva da *lipos* "grasso" e *skleros* "consistente", è un'alterazione di tipo distrofico della cute e del tessuto sottocutaneo che presentano degli addensamenti nodulari di tessuto adiposo e fibroso, soprattutto in alcuni distretti. Il microcircolo sanguigno periferico che irrorava quest'ultimi può subire modificazioni per cui il flusso ematico risulta insufficiente: le pareti dei capillari tendono ad indurirsi e perdono elasticità, dilatandosi e riempiendosi eccessivamente di sangue che si riversa poi nel tessuto circostante, provocando un edema interstiziale il quale, a sua volta, dissocia le cellule adipose disgregandole.

La scarsa circolazione provoca danni di una certa entità alle strutture tessutali e alle cellule fino ad arrivare alla perdita funzionale del tessuto che si cicatrizza e si sclerotizza: ecco perché si parla di liposclerosi. Successivamente, dopo avere coinvolto l'adipe, le alterazioni tendono progressivamente ad espandersi e a coinvolgere la cute con le caratteristiche formazioni di cuscinetti e noduli, visibili oltre che palpabili.

- lipoedema [24], il cui nome deriva da *lipos*, "grasso" e *oídēma*, "gonfiore", è una malattia progressiva, cronica, dolorosa e incurabile del tessuto adiposo, caratterizzata da una distribuzione anormale del grasso. Si manifesta quasi esclusivamente nelle donne ed è spesso erroneamente diagnosticata come obesità. Questa patologia provoca un accumulo di grasso nel tessuto sottocutaneo circoscritto e simmetricamente localizzato, comportando un aumento sproporzionato del volume, prevalentemente nelle aree dei fianchi, natiche e gambe fino alle caviglie. La patologia porta a notevoli disabilità, disturbi del funzionamento quotidiano e disagio psicosociale.

3.2 I vari stadi della cellulite

Visivamente questo inestetismo si manifesta tramite fossette e irregolarità della pelle e per classificare al meglio la patologia è stata standardizzata una scala, detta “Scala di gravità della cellulite” (CSS) di *Hexsel [26]*. La CSS è una scala alfa-fotonumerica, il cui vantaggio principale è che può indicare quale aspetto morfologico è la componente più significativa della cellulite per ogni paziente. In questo modo, essa consente al medico di adottare il trattamento più adatto per lo stadio in cui si trova il paziente.



Scala fotonumerica rappresentativa dei diversi gradi di cellulite sulle cosce: da cellulite assente (sinistra) a segni di cellulite molto gravi (destra).

La scala si basa su cinque aspetti morfologici fondamentali della cellulite:

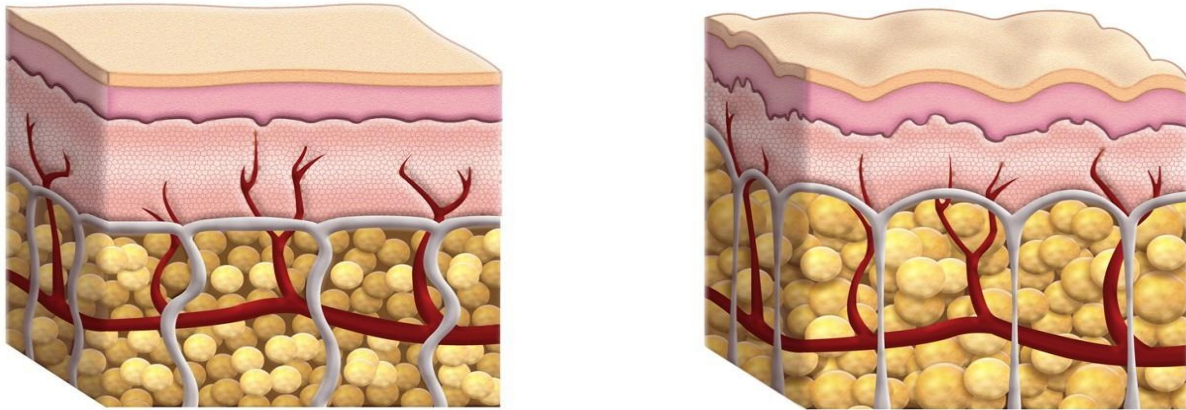
- ✓ Il numero di depressioni
- ✓ Profondità delle depressioni
- ✓ Morfologia dell'alterazione della superficie cutanea
- ✓ Grado di rilassamento cutaneo
- ✓ Grado di cellulite

Ognuno di questi cinque aspetti è classificato da zero a tre: la somma totale dei punteggi di ogni elemento indica la classificazione della cellulite.

Questa classificazione si divide in tre punti:

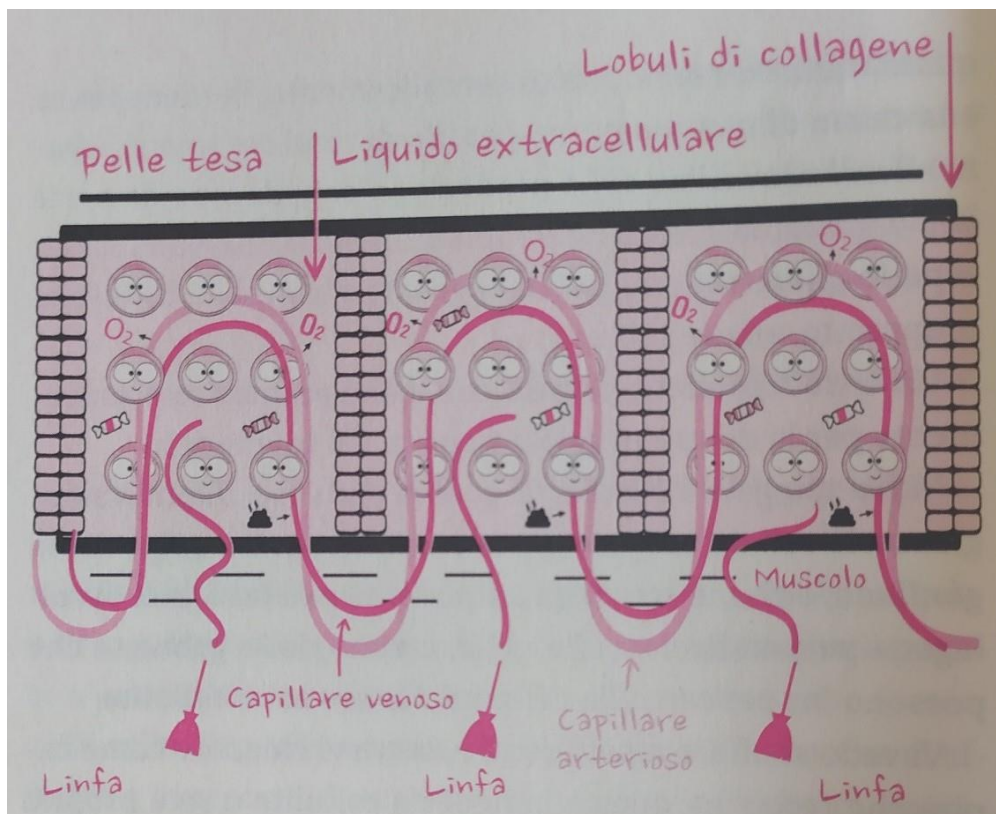
- *Lieve* (punteggio da 1-5)
- *Moderato* (6-10)
- *Grave* (11-15)

I tre stadi [3] principali che attraversa la cellulite si distinguono in [7]:

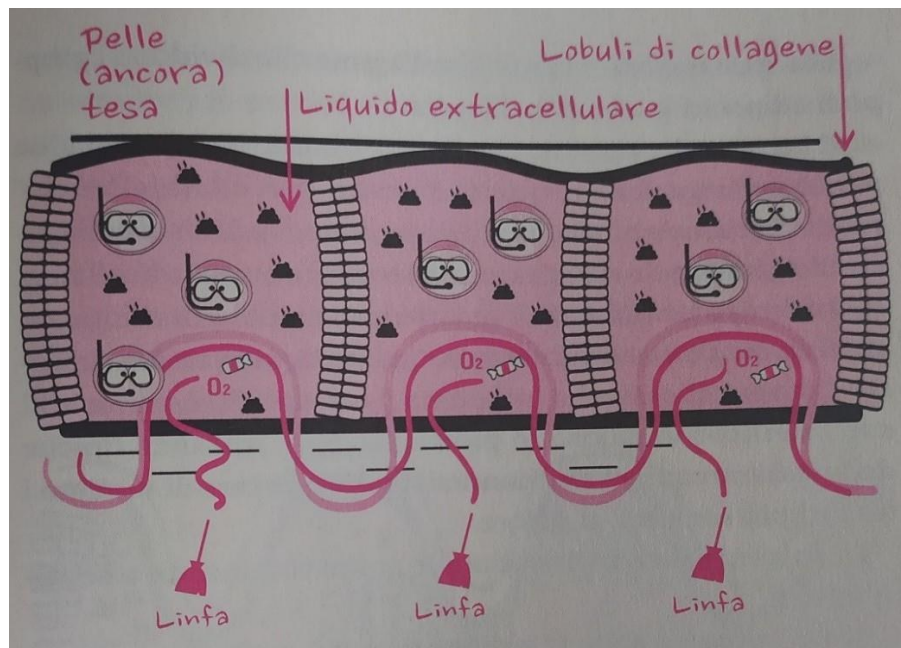


Nell'immagine è riportato il cambiamento che avviene al tessuto dal primo stadio, l'edematoso, allo stadio finale, lo sclerotico.

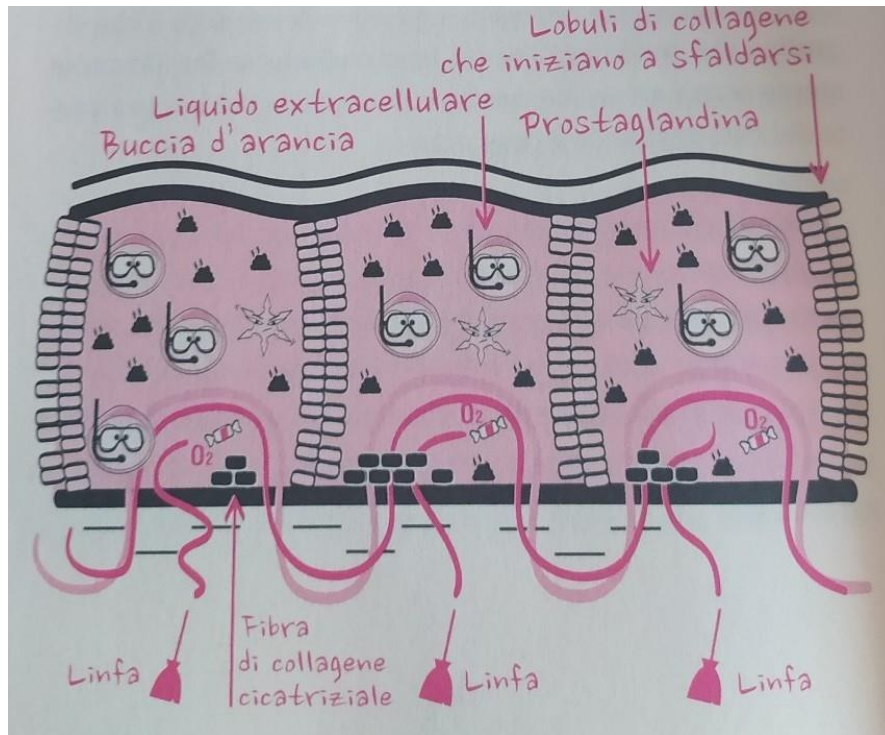
- **Stadio Uno o Stadio Edematoso [12]:** questo stadio è caratterizzato dall'edema, dovuto dal ristagno dei liquidi nel derma e dall'accumulo del tessuto adiposo. Di conseguenza, il colorito della pelle non è del tutto uniforme, infatti stando in piedi si creano degli arrossamenti diffusi o localizzati. La sintomatologia che si presenta con maggiore frequenza è caratterizzata da un senso di pesantezza agli arti inferiori e dalla temperatura delle gambe non omogenea, contraddistinta da zone più fredde di altre. L'aspetto della pelle appare prevalentemente liscio senza discontinuità: per questa ragione, è difficile riconoscere questo stadio ad occhio nudo, sebbene la cute cominci a perdere comunque elasticità, in quanto, premendo sulla parte esterna della coscia, si vedrà presenza della cosiddetta "buccia d'arancia" e la pelle, in alcuni casi, risulterà ruvida e pastosa. In questo stadio, quindi, c'è un rallentamento del drenaggio del liquido interstiziale che invade il tessuto connettivo. Il persistere di questa congestione e della tensione presente nel tessuto connettivo porta ad una compressione dei vasi che, non riuscendo a svolgere il loro compito, sono obbligati a dilatarsi. La dilatazione e lo stiramento delle pareti aumentano la permeabilità venosa e le vene lasciano filtrare nel tessuto connettivo altro liquido, aumentando la pressione e congestione.



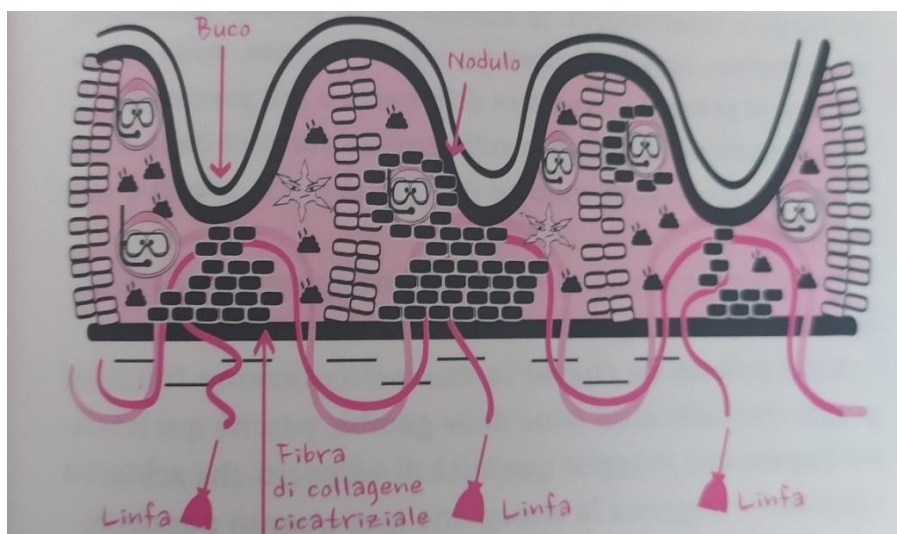
- **Stadio Due o Fibrotico [12]:** questo stadio è caratterizzato da un danno cellulare a carico del tessuto adiposo che, a causa della cattiva ossigenazione, presenta uno scarso metabolismo, dei rigonfiamenti delle cellule e un accumulo di liquidi. Il liquido che si riversa nel tessuto connettivo contiene tutti i rifiuti che arrivano dalle diverse cellule. Questi rappresentano corpi estranei nel tessuto e provocano delle reazioni chimiche. Inoltre, può formarsi la fibrosi reattiva (il tessuto connettivo di sostegno si inspessisce, perde elasticità e diventa più rigido) con la creazione, di conseguenza, di piccoli noduli. In questo stadio è già visibile l'aspetto a "buccia di arancia" della pelle: infatti, le cellule sono avvolte da un reticolo di fibre collagene che comporta lo strozzamento dei vasi. Inoltre, la pelle ha un colorito pallido ed è possibile la presenza di dolori lievi, anche solo al tocco.



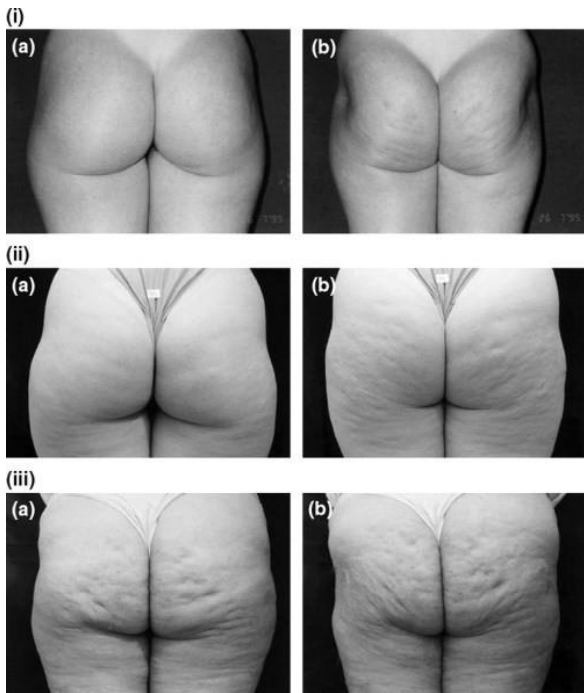
- Stadio Tre o Sclerotica [12]:** questa terza fase è il risultato finale del processo di degenerazione tissutale, caratterizzato dalla presenza di noduli di dimensioni maggiori che diventano duri e dolenti al tatto. In questa fase, lo stadio della cellulite si riconosce immediatamente, poiché la pelle, anche se non compressa, presenta avvallamenti e protuberanze come un sacchetto di noci. Qui, si presenta la grave compromissione del microcircolo con la riduzione dell'ossigenazione e degli scambi metabolici del tessuto. L'ispessimento del connettivo irrita le fibre dei tessuti, le dissocia in fibrille e provoca la loro rapida moltiplicazione. In questo modo, si forma un vero e proprio tessuto fibroso dalle maglie strette e dense. Quest'ultimo tessuto avvolge e comprime tutti gli organi del connettivo, le arterie, le vene e i nervi e forma una vera e propria barriera che limita gli scambi vitali. In queste zone colpite, si proverà dolore e si avvertiranno gli strati profondi sottocutanei ispessiti. In questo terzo stadio, la cellulite causa sofferenza dei tessuti e sono presenti anche segni di insufficienza venosa o linfatica. Le cellule adipose aumentano numericamente e volumetricamente, ma i setti fibrosi che le separano tendono ad irrigidirsi e a ritirarsi. Ciò fa sì che le terminazioni nervose vengano compresse e il semplice tastare i punti critici causi sofferenza. Anche in questo stadio la condizione è reversibile. Questa fase si divide in un ulteriore stadio, in cui tutti i suoi aspetti peggiorano in modo esponenziale.



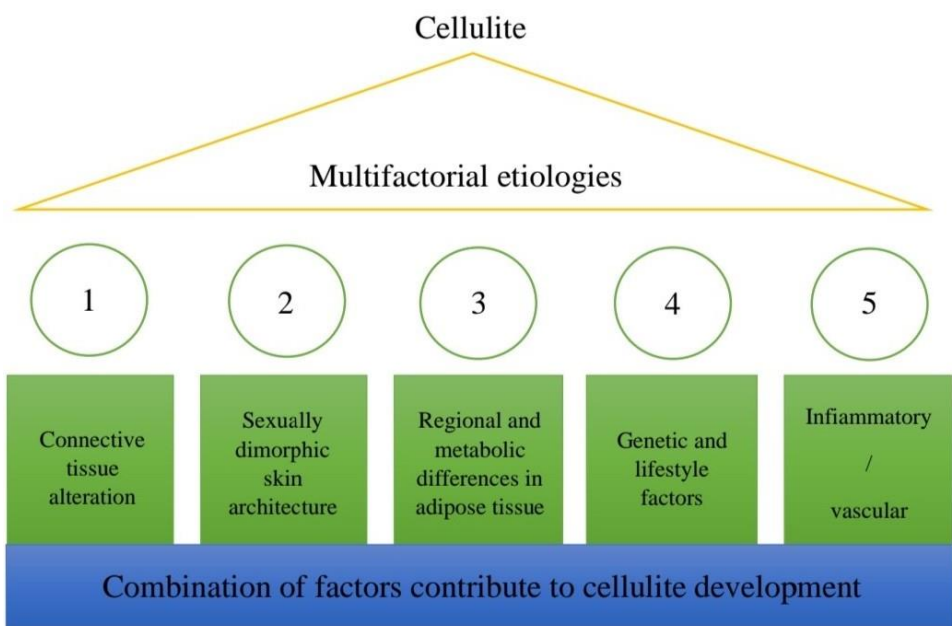
- **Stadio Quattro o Sclerotica flaccida [12]:** questo è l'evoluzione dello stadio precedente in cui i micronoduli formano macronoduli che alla palpazione risultano duri e dolenti. In questo stadio, il tessuto fibroso è ancora più compatto, si indurisce e con il tempo sclerotizza. Il tessuto diventa inattaccabile, impermeabile e imprigiona i prodotti nutritivi, i prodotti di scarto, l'acqua e i grassi.



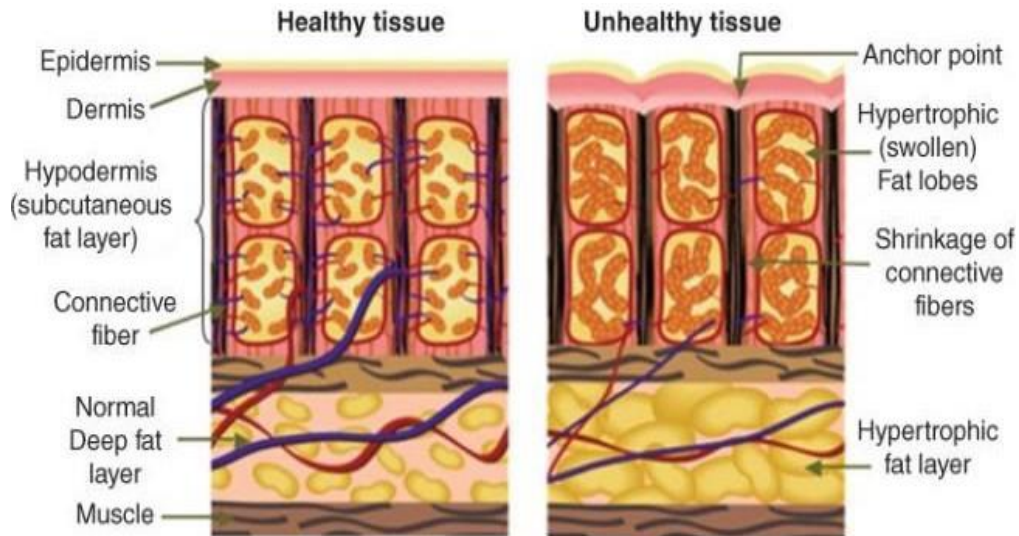
In conclusione, dopo l'analisi di questi vari stadi della cellulite, si può affermare che, nonostante l'obesità non sia strettamente correlata alla cellulite, è evidente che un aumento di peso è causa dell'aumento di volume degli adipociti e, di conseguenza, di un peggioramento degli inestetismi cutanei.



Grado cellulite di grado II (i), grado III (ii) e grado 4 (iii) a riposo (a) e dopo contrazione glutea (b). Di Rossi e Vergnanini [31].



Diversi fattori che causano la formazione della cellulite



3.3 Come avviene la formazione della cellulite

Il processo di formazione della cellulite inizia dal malfunzionamento del microcircolo, cioè della circolazione del sangue nei vasi ematici tra la sezione arteriosa e quella venosa della circolazione.

Le funzionalità di ogni vaso sanguigno della zona interessata subiscono delle alterazioni e l'insufficienza nella microcircolazione porta, poi, ad un peggioramento del metabolismo del tessuto connettivo e alla compromissione della permeabilità vasale.

Il processo normale consiste nel passaggio nei vasi sanguigni per fini nutritivi di una certa quantità di liquido, ossigeno e cellule del sistema immunitario, mentre, allo stesso tempo, il sistema linfatico riassume il liquido che fuoriesce con dei catalizzatori.

Il fattore che, in seguito, porta alla formazione della cellulite è la perdita di equilibrio tra queste due fasi, in quanto si ha maggiore permeabilità e, quindi, una fuoriuscita del liquido con maggiore difficoltà nel riassorbimento. Questo eccesso di liquido interstiziale determina, poi, un problema alla cellula che non riesce più ad eliminare le sostanze di rifiuto; di conseguenza, l'accumulo di queste rende difficoltoso l'arrivo di ossigeno ed elementi nutritivi per la cellula stessa.

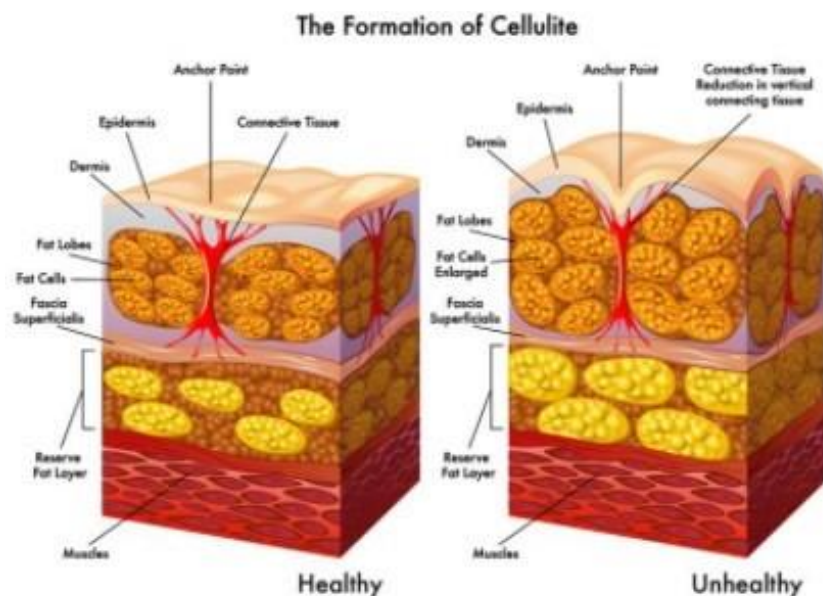
Il tessuto va, quindi, a formare nuove fibre che legano gli adipociti tra di loro, formando veri e propri gruppi di noduli.

Successivamente, quando il danno dei tessuti si aggrava, i noduli aumentano di numero e dimensione, formando noduli che diventano palpabili sulla superficie.

Da questo momento, il danno è progressivo e aumenta l'incapacità di drenare e la difficoltà della cellula, che accrescono, poi, la possibilità di formazione di fibrosi e sclerosi del tessuto. Tutto ciò provoca, di conseguenza, delle alterazioni del tessuto che può presentarsi a "buccia d'arancia", duro e ruvido.

Nella cellulite, che corrisponde ad una alterazione del derma, in condizioni ottimali, gli adipociti vengono utilizzati come riserva energetica per l'organismo. Questa riserva, però, diventa difficile da utilizzare e va a comprimere i capillari che diventano fragili e da cui fuoriesce del plasma.

Questo plasma si insidia nelle cellule adipose che infiammano il tessuto adiposo, compromettendo progressivamente il drenaggio dei liquidi e portando alla fibrosi.



La cellulite può variare di tipologia secondo diversi fattori. In base alla sua formazione e alla condizione del tessuto si può distinguere in:

- **Compatta:** è la cellulite che si manifesta nella persona giovane e che colpisce soprattutto i soggetti in buona forma fisica, con una muscolatura tonica o che comunque mantengono un buon allenamento fisico come ballerine, atlete e sportive. In questa tipologia, la cellulite è strettamente legata al tessuto muscolare, quindi è poco mobile, ma presenta i segni a buccia d'arancia, causati dai noduli sottostanti. Inoltre, la cellulite viene localizzata, in particolare, sulle ginocchia, sulle cosce e sui glutei, la zona più interessata è spesso dolente alla palpazione e sulla cute compaiono delle smagliature. Essa è accompagnata quasi sempre da segni di affaticamento venoso o linfatico di ritorno agli arti inferiori. I soggetti presentano una predisposizione agli ematomi e alle smagliature, espressione quest'ultima di un disagio delle fibre elastiche del derma.
- **Molle:** si manifesta soprattutto nella donna di mezza età con tessuto cutaneo ipotonico, nelle persone che hanno subito molte variazioni di peso corporeo o in donne con muscoli poco sviluppati, sedentarie e poco attive. In questo caso, la pelle "a buccia d'arancia" è ancora più visibile, poiché appare flaccida e poco tonica a causa della muscolatura quasi inesistente. Sul tessuto, ricco di liquidi, sono presenti noduli sclerotizzati. Questo tipo di cellulite si localizza all'interno delle cosce e delle braccia.
- **Edematosa:** è la conseguenza di patologie circolatorie degli arti inferiori. Essa è caratterizzata da un accumulo di liquidi in eccesso nei tessuti e, dunque dalla presenza di ristagno idrico, soprattutto a livello dei glutei e del bacino, conferendo ai tessuti un aspetto gonfio e spugnoso. È molto dolente al tatto ed è sempre associata ad una cattiva circolazione venosa e linfatica degli arti inferiori: infatti, inizialmente compare solo un senso di pesantezza e di tensione alle gambe e ai piedi; ma col passare degli anni, si possono aggiungere segni più marcati di insufficienza venosa fino ad avere la presenza di gonfiori. Questa forma costituisce lo stadio finale della degenerazione ed è caratterizzata da

un tessuto spugnoso cadente. La terapia è estremamente difficile e inizialmente deludente. Questa tipologia di cellulite colpisce prevalentemente la parte bassa delle gambe, i piedi e le caviglie, dando origine alle cosiddette “gambe a colonna”.

- *Mista*: è un insieme di tipologie di cellulite che in alcuni casi si possono riscontrare contemporaneamente. In essa, si può notare un accumulo di liquidi in eccesso che provoca gonfiore alle gambe e ai glutei e che conferisce al tessuto un aspetto “a buccia d’arancia”, duro e sostenuto.

Altre circostanze che causano l’insorgere della cellulite, alcune non eliminabili, altre che si possono combinare tra loro, sono:

- *Fattori genetici*: l’ereditarietà di alcuni disturbi del microcircolo e la predisposizione genetica.
- *Fattori vascolari*: il rallentamento del circolo sanguigno.
- *Fattori dovuti allo stress*: la vita frenetica e lo scarso riposo notturno.
- *Fattori alimentari*: certi stili alimentari tenuti in età neonatale possono condizionare il metabolismo in età adulta a favorire la formazione della cellulite. Quest’ultima può essere causata dalla glicazione delle proteine, del collagene e dei lipidi. La glicazione è formata dall’unione tra glucosio e collagene; alcuni alimenti come gli “zuccheri semplici” e i “grassi saturi” favoriscono la proliferazione e l’ipertrofia degli adipociti, l’infiammazione e lo stress ossidativo e conseguentemente l’insorgere della cellulite.
- *Fattori ormonali*: un eccesso di produzione di estrogeni facilita la ritenzione idrica e aumenta l’accumulo di trigliceridi.

Capitolo 4

4.1 Strumentazione e metodi di indagine

Per la rilevazione della cellulite viene effettuato inizialmente un esame obiettivo che prevede la raccolta di informazioni anamnestiche e, in seguito, il ricorso a tecniche di rilevamento strumentali.

Nel primo rilevamento si analizza la presenza di noduli attraverso la palpazione, la colorazione della pelle, il senso di dolore che si prova al solo tocco e lo stile di vita dell'individuo. Inoltre, si rilevano i fattori di età, altezza e peso e si calcola l'indice di massa corporea (BMI). Una volta svolta l'anamnesi sull'individuo, si effettua un rilevamento di tipo strumentale.

Nella rilevazione della cellulite possiamo utilizzare:

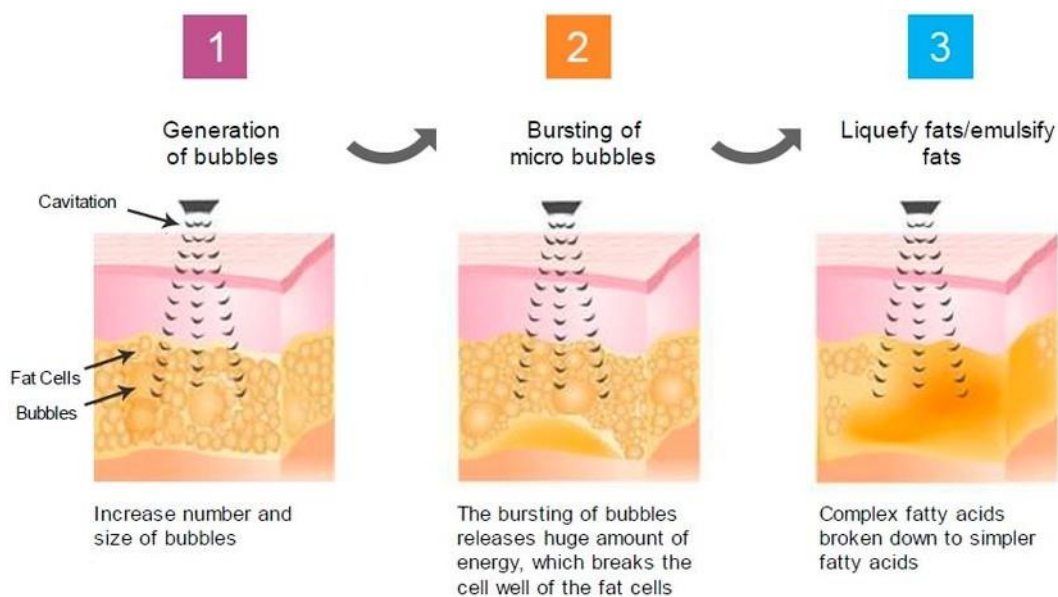
1. Ultrasuoni
2. Ecografia
3. Elastografia (a risonanza magnetica e transitoria)
4. Termografia
5. Radiofrequenza
6. Laser
7. Led ad infrarossi
8. La criolipolisi
9. La vacuum terapia

4.2 Gli Ultrasuoni

Nel 1942 gli ultrasuoni [19] furono utilizzati per la prima volta per scopi terapeutici, per il trattamento di tumori e di fibromi. In seguito, essi vennero utilizzati per fornire informazioni riguardo l'integrità dei tessuti molli dell'epidermide, del derma, del tessuto sottocutaneo, dei muscoli, dei tendini e delle articolazioni. Gli ultrasuoni permettono di misurare lo spessore dei tessuti molli all'interno di un range molto ampio e quantificare i tessuti fibrosi incorporati negli strati sottocutanei; essi consentono una rapida acquisizione dei dati e una valutazione istantanea delle immagini ottenute e i costi sono relativamente bassi rispetto ad altre tecniche di imaging medicale. Inoltre, il

coinvolgimento del paziente è minimo, il metodo è non invasivo e nessuna radiazione ionizzante viene applicata.

Nella modalità di diagnostica a ultrasuoni detta brightness mode (B-mode), gli ultrasuoni, cioè onde meccaniche e sonore con frequenza di 20kHz, vengono emessi da un trasduttore piezoelettrico. Il fascio di ultrasuoni viene trasferito sotto forma di impulso al tessuto e si propaga come onda riflessa o rifratta, generando un eco, cioè l'onda di ritorno. Ogni eco generato viene immagazzinato all'interno di un computer e presentato come un punto luminoso, la cui tonalità di grigio nell'immagine finale è proporzionale all'intensità dell'eco. Si ottiene un'immagine in scala di grigio che permette la visualizzazione dello spessore dei tessuti, la valutazione della qualità del muscolo, l'orientamento dei vasi sanguigni e la progressione di un'inflammatione. Inoltre, essa viene utilizzata per valutare lesioni nei tessuti molli, accertare la guarigione di ferite e la progressione di cicatrici tessutali. Per questi motivi, la diagnostica a ultrasuoni può essere considerato uno strumento valido per la diagnosi di un qualsiasi tessuto indistintamente dal suo stato. Inoltre, il tempo di ritardo tra il segnale emesso e il riflettente ci consente di calcolare la distanza tra gli oggetti riflettenti e l'ecogenicità, cioè la capacità di produrre un eco, del mezzo riflettente.



4.3 L'ecografia

L'ecografia [19] è finalizzata allo studio del tessuto adiposo sottocutaneo e alla valutazione degli stadi della cellulite. Essa ci permette di avere nella nostra indagine un dato anatomico-morfologico oggettivo che può essere osservato nel tempo per verificare l'evolversi della patologia. Si occupa, inoltre, di misurare l'eco riflesso dei tessuti sottoposti ad ultrasuoni tramite i trasduttori piezoelettrici.

Questo esame è utilizzato nella misurazione del tessuto sottocutaneo, della lacerazione, dell'assottigliamento e dell'ispessimento degli strati connettivali.

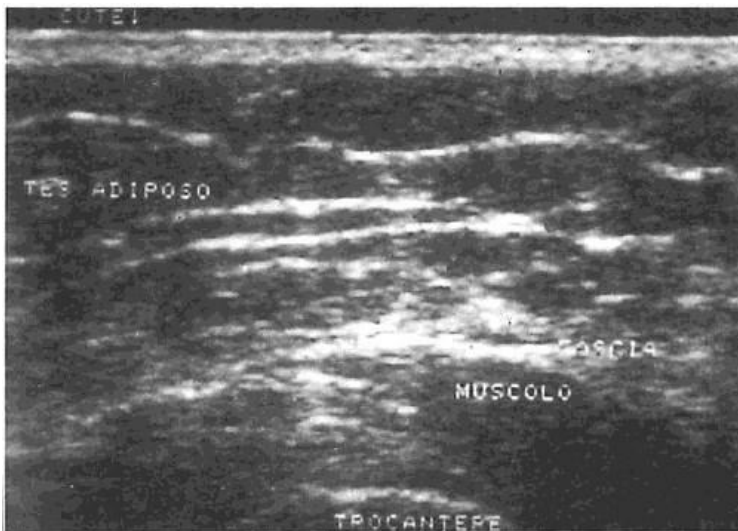
Gli elementi essenziali per svolgere un'ecografia sono: un monitor, una sonda e un sistema centrale di elaborazione.

Oltre all'ecografia di tipo tradizionale, viene utilizzata l'*ecografia doppler* che si occupa, invece, di indagare l'insufficienza venosa cronica che si trova alla base di questo inestetismo. Questo tipo di ecografia prende in esame tutto il sistema di tipo venoso superficiale e profondo per verificare l'efficienza degli apparati del sistema.

4.3.1 Funzionamento

Durante questo esame, la sonda trasmette ultrasuoni, che si propagano come onde e generano un eco. L'immagine finale dell'ecografia si ottiene sfruttando le proprietà fisiche degli ultrasuoni, cioè delle vibrazioni meccaniche che si propagano con velocità variabile in base alla densità del mezzo di trasmissione. L'immagine che otteniamo si forma dal segnale eco-riflesso delle interfacce e dal segnale degli ultrasuoni che si origina per le disomogeneità dei tessuti (scattering). Ma l'informazione più utile per elaborare l'immagine ecografica, è data dall'onda riflessa, cioè dal segnale di eco che arriva alla sonda.

Inoltre, ad ogni pixel dell'immagine corrisponde un certo valore di luminosità, il quale è proporzionale all'intensità dell'eco ricevuto. Quindi, se l'onda incidente incontrerà nel tessuto una forte variazione di densità, verrà prodotta un'onda riflessa molto intensa e così anche l'eco: a tale zona corrisponderà un colore bianco "zona iperecogena" nell'immagine finale. Gli echi intermedi saranno associati al colore grigio "zona iso-ipoecogena" e, infine, le zone che non producono eco, cioè dove il tessuto è omogeneo, sono codificate in nero "zona ipoecogena".



Esempio di ecografia del tessuto adiposo

Gli echi di ritorno alla sonda fanno entrare in risonanza i cristalli piezoelettrici, determinando la produzione di un segnale elettrico. A seconda del tempo di ritardo con cui l'eco arriva alla sonda, la corrispondente intensità luminosa associata ad ogni pixel sarà disposta nell'immagine ecografica: in zone prossimali alla sonda se il ritardo è breve, in zone profonde se il ritardo è lungo.

4.4 Elastografia

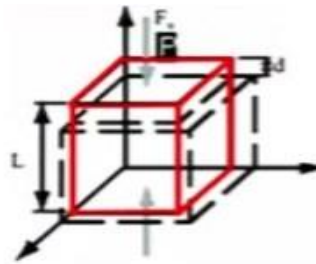
L'elastografia [1] rappresenta, come la precedente, una tecnica non invasiva per la valutazione delle proprietà meccaniche dei tessuti e si occupa di analizzare le proprietà elastiche dei tessuti biologici. Essa ha lo scopo di considerare la rigidità dei vari tessuti molli come fattore discriminante per individuare le anomalie e per fornire informazioni qualitative e quantitative che possono essere usate nella diagnostica. Le misurazioni sono svolte in modalità imaging per rilevare la rigidità del tessuto in risposta a una forza meccanica applicata (compressione o di taglio).

Questa è una tecnica di imaging sensibile alla rigidità dei tessuti che utilizza gli ultrasuoni, per misurare la deformabilità tissutale ottenuta attraverso vari mezzi, che vanno a valutare qualitativamente nel tessuto il modulo elastico o Modulo di Young (E), che individua la rigidità del materiale.

Il modulo di Young (E) [11] è una grandezza caratteristica di un materiale e si definisce come rapporto tra la forza deformante a cui il materiale stesso viene

sottoposto (stress) e la variazione di dimensione o forma che ne risulta. Lo stress viene definito a sua volta come forza applicata per unità di superficie (F/A) e si esprime in pascal ($\text{Pa} = \text{N}/\text{m}^2$). Lo strain, invece, è una grandezza adimensionale, definita come rapporto tra la variazione di dimensione, dopo l'applicazione della forza deformante, e la dimensione iniziale. Quindi, E indica lo sforzo necessario applicato per la deformazione e ne misura la rigidità del materiale.

$$E = \frac{\text{stress}}{\text{strain}} = \frac{F/A}{\Delta l/l_0}$$



Attraverso questo modulo, si discriminano i tessuti sulla base della loro rigidità, in modo da distinguere anche a livello visivo eventuali patologie o anomalie del tessuto. Tuttavia, questa tecnica palpatoria è molto soggettiva, per questo si sono introdotte speciali tecnologie di produzione di immagini.

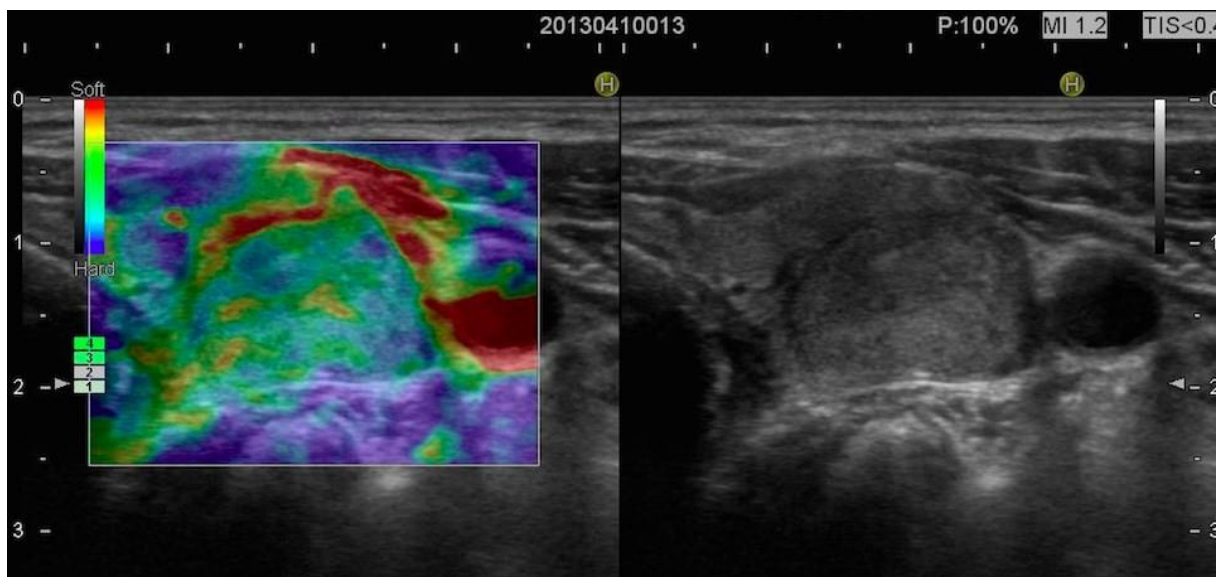
L'elastografia, abbinata all'ecografia, viene definita elastosonografia, mentre se associata ad una risonanza magnetica, si ha un Elasto-RM.

4.4.1 Elastosonografia

L'elastosonografia [18] è abbinata all'utilizzo dell'ecografia e va ad analizzare le proprietà acustiche dei tessuti, valutandone le proprietà elastiche, cioè la capacità di deformarsi per azione di forze esterne e di tornare alla struttura iniziale. Questa tecnica misura la deformazione e forma una mappa della differenza di elasticità dei vari tessuti esaminati.

La mappa viene rappresentata come un'immagine a colori ed è sovrapposta all'immagine ecografica in bianco e nero del tessuto in esame. La deformazione si ottiene applicando micropressioni manuali con la sonda ecografica oppure con impulsi di ultrasuoni di opportuna intensità. Questo tipo di tecnica, però, ha dei limiti derivanti da aspetti tecnici come ombreggiatura, riverbero e natura dipendente dall'operatore di sistemi ecografici a mano libera. Inoltre, l'attenuazione del tessuto riduce il segnale

ultrasonoro in funzione delle profondità, limitando la valutazione accurata dei tessuti. Il grasso fluido attenua anche la propagazione dello stimolo esterno applicato sulla superficie, che può invalidare la misurazione in contesto dell'obesità. Quindi, questa tecnica può portare a risultati attendibili solo se ci si attiene ad una standardizzazione tra gruppi di pazienti e punti temporali nelle applicazioni.



4.4.2 Elasto - RM

Quando l'elastografia è abbinata alla risonanza magnetica [6] viene chiamata Elasto-RM [18]. Questa metodologia, come la precedente, non è invasiva e si avvale di un sistema vibrante a contatto con il tessuto che induce onde trasversali, la cui propagazione è controllata dalla risonanza magnetica per misurare la rigidità del tessuto.

L'elasto-RM combina la risonanza magnetica con le onde sonore per creare un'elastogramma che mostra la rigidità dei tessuti del corpo. La risonanza magnetica elastografica viene utilizzata per rilevare l'indurimento del tessuto epatico: la sua acquisizione è svolta in inspirazione, ha una durata di 12/15 secondi e viene ripetuta 4 volte. Questa tecnica di indagine è diffusa in ambito medico per la valutazione degli stati patologici del fegato, del cervello, del seno, dei vasi sanguigni, dei polmoni, dei muscoli scheletrici e dei reni,

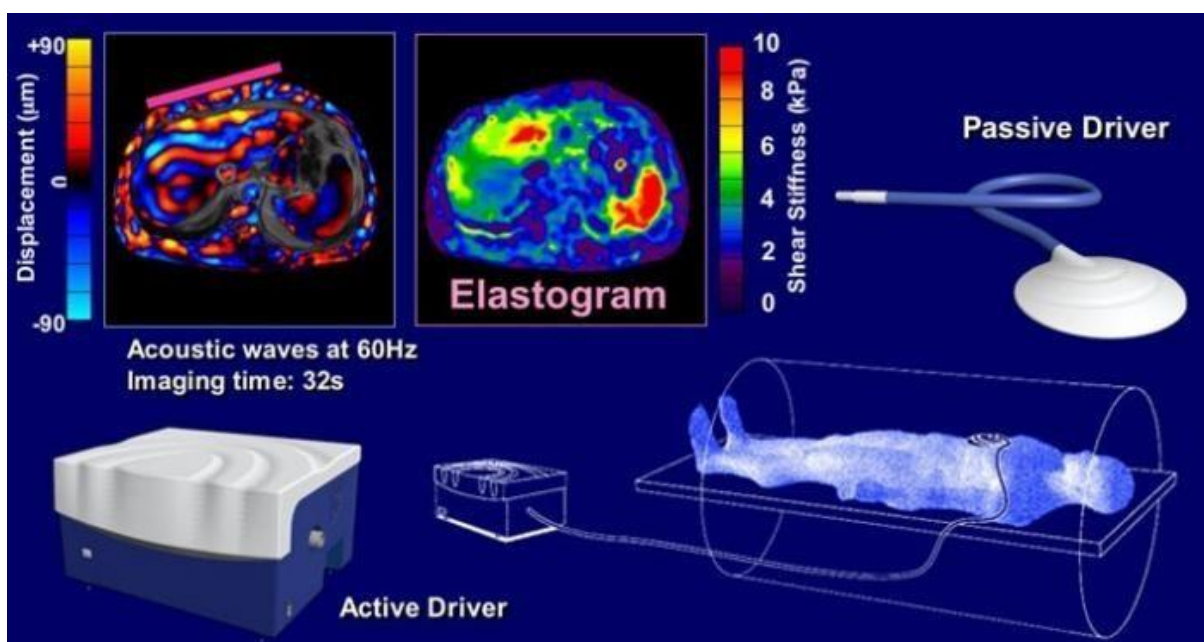
proponendosi come un'alternativa sicura, affidabile e non invasiva alla biopsia. Questo tipo di elastografia è estremamente precisa per diagnosticare la fibrosi epatica.

Nonostante abbia un eccellente contrasto tra tessuto normale e quello patologico, è una tecnica molto costosa e, per questo motivo, difficilmente viene utilizzata.

Come viene svolto questo esame:

La risonanza magnetica elastografica è una tecnica di imaging dinamica che utilizza le onde meccaniche per valutare qualitativamente la rigidità dei tessuti. Per svolgere questo esame, all'interno del tessuto, sono indotte onde di taglio attraverso un driver esterno con frequenza dai 50 ai 500 Hz. Si ottiene un'immagine di reazione allo stress del tessuto e si utilizza un algoritmo di elaborazione dei dati per generare un'immagine delle proprietà meccaniche dei tessuti.

La risonanza magnetica elastografica utilizza vibrazioni di singola frequenza, generate da dispositivi esterni. Il segnale elettrico per questi dispositivi è creato da un generatore di segnale, è sincronizzato con la frequenza di impulsi MR e amplificato da un amplificatore audio prima di essere immesso nel driver.



La risonanza magnetica elastografica viene spesso utilizzata per la sua fonte intuitiva e per le sue potenzialità diagnostiche. L'MRE è una tecnica che è in grado di valutare in modo non invasivo la rigidità del tessuto ed è utile come strumento clinico per la diagnosi della fibrosi epatica. Un certo numero di altre applicazioni per determinare le proprietà dei tessuti, la struttura e la loro funzione, continua ad essere oggetto di studio. Le tecniche matematiche utilizzate per elaborare i dati d'onda e per generare gli elastogrammi sono state migliorate in modo significativo negli ultimi anni, ma ci sono ancora molte opportunità per perfezionare questi metodi e per generare ulteriori parametri di caratterizzazione dei tessuti, come ad esempio stime di anisotropia meccanica, di linearità e sul comportamento viscoelastico.

Inoltre, questa tecnica è molto usata in sostituzione alla biopsia, in quanto ha molti vantaggi, tra cui:

- Non è invasiva e generalmente più sicura e comoda.
- Valuta l'intero tessuto e non solo quella sottoposta a biopsia.
- Può rilevare la fibrosi in una fase precedente rispetto ad altri metodi.
- È efficace nelle persone obese.

4.4.3 Elastografia transitoria

L'elastografia transitoria mediante Fibroscan (Echosens, Francia) è stata la prima metodica elastografica basata sugli ultrasuoni ad essere sviluppata e commercializzata per la valutazione delle epatopatie croniche. Essa utilizza un trasduttore ecografico a 50 MHz montato sull'asse di un pistone, il quale genera un impulso di frequenza pari a 50 Hz ed ampiezza pari a 2 mm che si propaga attraverso il tessuto sottocutaneo e il fegato.

La velocità di propagazione viene misurata dal trasduttore ecografico e correlata attraverso il modulo di Young alla rigidità del tessuto, che viene espressa in kPa [18].

Le misurazioni vengono eseguite nel lobo epatico destro per via intercostale con il paziente in posizione supina e con il braccio destro in abduzione massima [18].

Affinché l'esame sia valido devono essere ottenute almeno 10 misurazioni, con un tasso di successo pari almeno al 60% e un range interquartile (IQR) inferiore al 30% [19].

L'elastografia transitoria fu inizialmente utilizzata e validata per la valutazione non invasiva della fibrosi nelle epatopatie croniche di diversa eziologia, mentre Carrion et al. sono stati tra i primi a mostrare la presenza di una stretta correlazione tra la stiffness epatica, misurata mediante Fibroscan.

4.5 Termografia

La termografia è una tecnica non invasiva che ci permette di misurare la temperatura della superficie del corpo umano preso in analisi, sfruttando l'energia termica emessa dall'organismo attraverso la cute, sotto forma di radiazioni elettromagnetiche infrarosse.

Questa tecnica si effettua con l'acquisizione di immagini nel range dell'infrarosso, rilevando l'energia emessa dai corpi con temperatura diversa dallo zero con sensori e relazionandola alla temperatura superficiale del corpo.

Questo metodo di misurazione è utilizzato in diversi campi, da quello industriale fino al campo della prevenzione e della diagnosi medica con l'utilizzo di una *termocamera* che rileva l'intensità della radiazione, elaborata poi dalla parte elettronica della macchina che ne sviluppa l'immagine.

Quindi, la termocamera si occupa di memorizzare l'immagine che è impercettibile al nostro occhio, rielaborandola in un'immagine visibile con falsi colori.

4.5.1 La termografia a infrarossi

La termografia a infrarossi [4] consiste in una tecnica di rilevamento effettuata tramite l'acquisizione di immagini nel campo dell'infrarosso. Infatti, misurando la radiazione emessa da un qualsiasi corpo con temperatura diversa da zero, la termografia riesce a determinare la temperatura superficiale del materiale, quindi la tecnica consiste nel trasformare l'energia emessa in segnale video.

Il parametro che dobbiamo tenere sempre presente nell'indagine è l'emissività, cioè la quantità di radiazione termica emessa dall'oggetto paragonata a quella del corpo nero ideale alla sua stessa temperatura.

Le telecamere ad infrarossi attualmente sul mercato sono in grado di produrre immagini ad elevatissima risoluzione e possono individuare anche piccole differenze di temperatura in un ampio range. La mappatura della temperatura superficiale è fondamentale per poter valutare lo stato di conservazione dei materiali stessi e individuare stati patologici e di degrado.

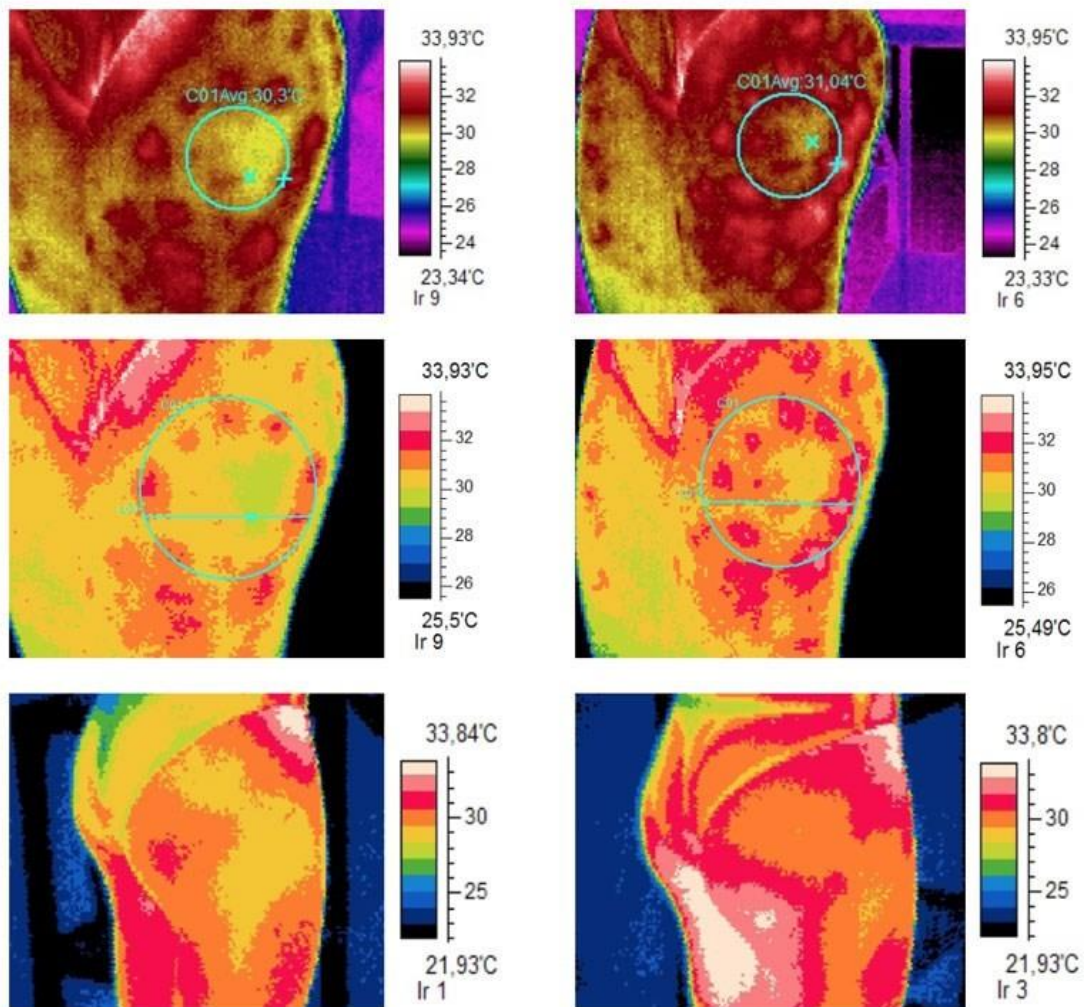
Come si svolge l'esame:

La termografia è una pratica diagnostica che permette screening più frequenti e non invasivi, poiché la termocamera non produce alcuna radiazione, ma misura quella degli oggetti circostanti.

Durante lo svolgimento dell'esame, il paziente è posto in un ambiente a illuminazione costante, gli viene misurata la temperatura orale, che non deve superare i 37,5 °C, e si inizia l'analisi.

La superficie interessata viene esposta all'aria per 15 minuti per eliminare ogni tipo di modificazione termica, mentre l'ambiente circostante deve avere una temperatura tra i 20°C e i 24°C.

Dopo questa preparazione, viene posta la lastra sul corpo del paziente e si ottiene l'immagine desiderata.



Esempio di termografia sulla superficie cutanea di tessuto adiposo, dove si evidenzia la differenza che si ottiene nell'immagine tra le zone meno irrorate iniziali e le successive dove c'è aumento di temperatura e aumento della circolazione promossa dal calore

4.5.2 Termografia e cellulite:

Nella diagnosi della cellulite, la termografia ad infrarossi è largamente utilizzata, poiché è uno strumento diagnostico non invasivo, affidabile e rapido. Attraverso questa tecnica, possiamo evidenziare un'alterazione del flusso sanguigno degli strati sottocutanei, in seguito a un danneggiamento fisiologico e patologico del tessuto del paziente. Regioni associate ad ipertermia (aumento di temperatura) indicano un aumento del flusso sanguigno arterioso verso un dato organo o zona anatomica o una stasi venosa; mentre nelle aree ipotermiche (diminuzione di temperatura) è presente una diminuzione della perfusione ematica o una caduta del tono vasomotorio.

Tuttavia, la tecnologia ad infrarosso consente la sola localizzazione delle regioni interessate dall'alterazione e non è in grado di fornire informazioni specifiche sulla natura patologica dell'anomalia. I principali campi di applicazione della termografia in ambito medico sono rivolti alla diagnosi precoce e non invasiva del tumore al seno e della pelle per la perfusione anormale dei loro tessuti e alla rilevazione di patologie che interessano la ghiandola tiroidea e l'apparato respiratorio. Essa è usata in cardiologia, angiologia, nefrologia, gastroenterologia e per i disordini della colonna vertebrale e delle articolazioni.

4.6 Radiofrequenza

Nel trattamento del tessuto adiposo vengono utilizzati dispositivi basati sull'energia, tra cui i dispositivi a radiofrequenza (RF). L'uso medico della RF si basa su una corrente elettrica oscillante che forza le collisioni tra molecole cariche a ioni che vengono trasformati in calore. La radiofrequenza può essere erogata da dispositivi monopolari, bipolari e unipolari e ogni metodo ha limiti teorici di penetrazione in profondità. I dispositivi a radiofrequenza [17] [22] forniscono energia termica al piano dermico/sottocutaneo tramite elettrodi. Elevando la temperatura del tessuto nell'area di bersaglio, viene stimolata la denaturazione del collagene, il rimodellamento e la neocollagenesi, ma anche la lisi attraverso la radiofrequenza. Essa era un'onda elettromagnetica inizialmente utilizzata per il trattamento di rughe e lassità cutanea, ma oggi è utilizzata per la caratterizzazione, per il rimodellamento e il rassodamento della pelle. La radiofrequenza produce un effetto termico dovuto all'aumento della temperatura della pelle, senza

stimolare il tessuto nervoso e muscolare, e senza alcuna ablazione epidermica o dermica. Questo effetto converte l'energia elettrica in calore a causa della resistenza del tessuto a quest'ultimo e il riscaldamento avviene per oscillazione molecolare. La trasformazione di calore avviene secondo tre meccanismi che includono:

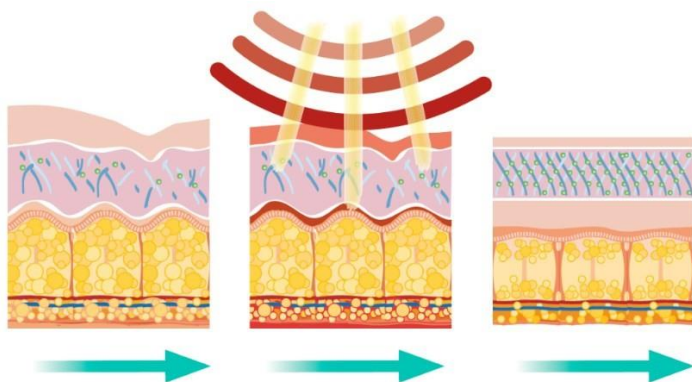
- L'orientamento dei bipoli elettrici, già esistenti negli atomi e molecole di tessuto;
- Polarizzazione di atomi e molecole per produrre momenti di dipolo;
- Spostamenti di elettroni e ioni di conduzione nel tessuto.

Da questo, si evince che più si scende in profondità, maggiore sarà il gradiente termico. Quest'ultimo andrà ad alterare la struttura delle fibre di collagene e ci sarà un aumento di consistenza del derma.

Questa tecnologia viene utilizzata, anche se minimamente invasiva, perché riesce a ridurre le adiposità, in quanto gli adipociti sono più resistenti alla corrente elettrica, riscaldandosi più velocemente.

Quest'aumento di temperatura determina:

- la riattivazione dei fibroblasti;
- l'aumento collagene e elastina;
- l'aumento della vascolarizzazione.



Esempio di esame in radiofrequenza, dove si mostra il cambiamento dal tessuto con presenza di cellulite al tessuto che si ottiene in seguito alla cura

I dispositivi in radiofrequenza, a seconda della configurazione dell'elettrodo, sono disponibili in varie iterazioni. I dispositivi di ultima generazione sono quelli che combinano la luce infrarossa, la RF bipolare e la manipolazione meccanica della pelle con l'aspirazione e il massaggio.

In conclusione, per avere un efficace effetto della radiofrequenza, nel trattamento della lassità cutanea, è fondamentale conoscere il processo di invecchiamento cutaneo e i parametri da utilizzare in frequenza, la potenza del dispositivo, il tempo di trattamento e la temperatura costante della pelle. L'invecchiamento cutaneo è riferito a due processi: quello intrinseco che è un processo naturale, lento e graduale; il secondo inasprito da fattori ambientali, come l'esposizione prolungata al sole. Entrambi i processi sono accompagnati da cambiamenti nelle proprietà morfologiche e biomeccaniche della pelle, come la perdita di elasticità e l'aumento di rugosità.

Le frequenze utilizzate vanno da 1 MHz a 6 MHz: maggiore sarà la frequenza dei campi elettromagnetici, minore sarà la vascolarizzazione del tessuto e maggiore sarà la produzione di calore.

La temperatura della pelle deve essere tra i 65°C e 85°C, poiché in questo modo i tessuti soffrono la distorsione.

4.7 Laser

I dispositivi laser [22] e leggeri, a seconda della loro lunghezza d'onda, emettono energia al piano derma/sottocutaneo; inoltre, riscaldando il tessuto locale, possono stimolare il rimodellamento del collagene e aumentare la microcircolazione che può migliorare l'aspetto della cellulite. L'impatto di questi dispositivi non è molto sostanziale in termini di adipolisi o addirittura di interruzione del setto fibroso che caratterizzano la cellulite, ma possono migliorare l'aspetto della pelle e levigare la superficie.

La principale tecnologia laser che si è dimostrata efficace per il trattamento della cellulite è quella basata sul principio del laser YAG a fuoco laterale minimamente invasiva 1440-nm Nd. Questa tecnologia utilizza un mezzo altamente specifico per fornire energia laser nelle strutture anatomiche mirate che sono alla base della cellulite. È necessario un solo trattamento e ci sarà un miglioramento clinico della cellulite.

4.8 Terapia delle onde acustiche

La terapia delle onde acustiche è una terapia a base energetica. Attraverso questa terapia, le onde di pressione vengono trasmesse al tessuto sottocutaneo e incentivano la lipolisi. Queste onde si occupano di migliorare il flusso sanguigno locale, consentendo il drenaggio linfatico e stimolando la produzione di nuovo collagene. Per trattare la cellulite, sono utilizzate onde acustiche: onde d'urto focalizzate e onde d'urto radiali.

4.8 Led a infrarossi

Il dispositivo a led [19] nel suo funzionamento emette basse dosi di energia luminosa che determinano la lunghezza d'onda d'emissione di picco dei fotoni, cioè l'intensità luminosa in uscita. Il led agisce sul tessuto con uno stimolo luminoso, il quale, attraverso l'interazione con la struttura cellulare, favorisce la produzione di enzimi e sostanze ad azione anti-infiammatoria. Questo dispositivo è alimentato da corrente costante che varia da 5 mA 20 Ma. Il calore generato dalla luce infrarossa sulla pelle implica un aumento del microcircolo, del drenaggio linfatico e della sintesi del collagene. Il processo di denaturalizzazione del collagene induce la contrazione, l'ispessimento e il successivo rafforzamento della pelle.

In medicina, i led vengono utilizzati in sostituzione al laser, in quanto la luce che emettono risulta più ampia in frequenza e permettono di avere una diffusione estesa.

Inoltre, essi non utilizzano energia per danneggiare i tessuti, ma per ottenerne una risposta. A differenza di altri trattamenti basati sul calore, questo metodo utilizza la luce, quindi è un processo non invasivo, indolore e di rapida esecuzione.

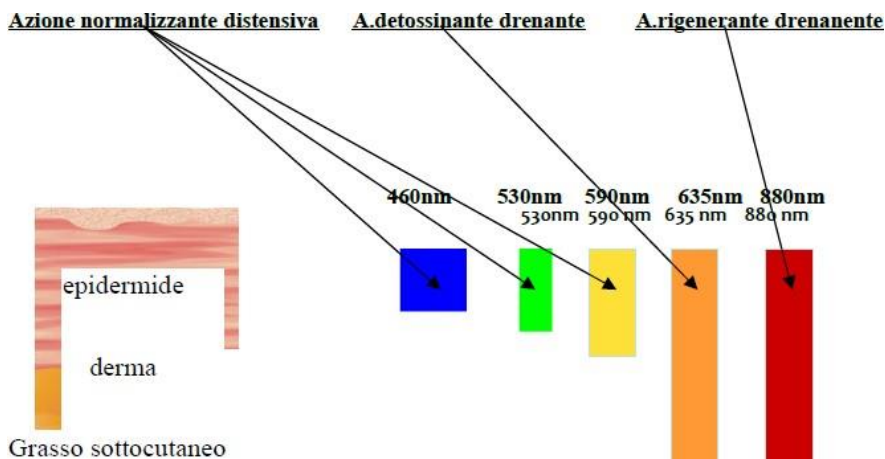
Gli effetti terapeutici sono:

- ✚ l'effetto anti-infiammatorio;
- ✚ lo stimolo della rivascolarizzazione dei tessuti;
- ✚ l'aumento flusso ematico locale.

Ci sono molti vantaggi sull'utilizzo di questa tecnica tra cui:

- bassissimo rischio di effetti collaterali
- nessuna limitazione stagionale e/o di fototipo
- nessuna limitazione alla socializzazione

La profondità di penetrazione della luce, inoltre, aumenta con l'incremento della lunghezza d'onda, quindi si arriva a stimolare le cellule parietali dei linfatici, per questo il microcircolo linfatico si riattiva potenziando il drenaggio fino all'80%.



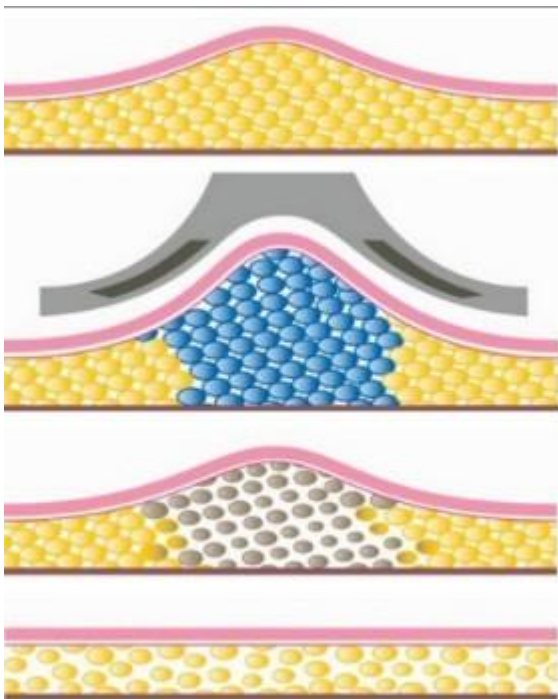
4.9 La Criolipolisi

La criolipolisi è una tecnica più recente per il trattamento del tessuto adiposo, la riduzione non invasiva del grasso e una tecnica di rimodellamento del corpo. Il principio che è alla base del funzionamento di questa tecnica si basa su una maggiore sensibilità degli adipociti al freddo rispetto a cellule ricche di acqua. La valutazione dell'efficacia della criolipolisi e dei suoi effetti collaterali ha dimostrato che la procedura è efficace nella riduzione del tessuto adiposo.

Negli studi sull'uomo, il protocollo di raffreddamento è stato eseguito da applicatori a forma di tazza con due pannelli di raffreddamento. Nonostante non vi siano cambiamenti significativi nel grasso corporeo subito dopo la seduta di trattamento, diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della procedura nel ridurre il tessuto adiposo sottocutaneo nel tempo. In uno studio clinico prospettico sull'uomo, Dover et al. ha rivelato una diminuzione del grasso laterale sul fianco e sulla schiena in seguito alla criolipolisi. In questo studio, 32 soggetti sono stati sottoposti a una sessione di trattamento di 60 minuti. A quattro mesi dal trattamento, l'84% dei soggetti ha mostrato un certo grado di riduzione dello spessore del grasso mediante valutazione fotografica. Inoltre, una significativa riduzione dello strato di grasso (22%) è

stata riportata nella valutazione ecografica in dieci partecipanti e più del 90% dei partecipanti era soddisfatto del processo, senza segnalare alcuna complicanza significativa (27).

In sintesi, l'utilizzo della criolipolisi per il rimodellamento del corpo è efficace per i pazienti con rigonfiamenti di grasso separati. Tuttavia, sembra che la procedura non sia appropriata per i pazienti obesi con una notevole flaccidità cutanea (29). La criolipolisi non dipende dall'operatore e questo dovrebbe essere considerato un vantaggio per la tecnica, sebbene le lunghe sessioni di trattamento sono uno svantaggio importante (28).



Trattamento della cellulite attraverso la criolipolisi

4.10 Vacuum-Terapia [13]

La Vacuum terapia è un antichissimo trattamento le cui origini risalgono alla medicina quantica cinese, che considerava ogni malanno e disturbo dell'organismo come derivante da alterazione negativa del flusso energetico nell'organismo.

Questa teoria è stato ripresa e migliorata recentemente in Svezia e in seguito in Danimarca, per poi arrivare a noi.

Questa è una tecnica non invasiva e indolore che sfrutta l'effetto del vuoto sui tessuti. La vacuum terapia prevede l'uso di coppette attraverso un sistema "a ventosa", collegate mediante tubi. Una volta applicate sulla zona da trattare, le coppette sono sottoposte a una depressione e, in seguito, a una compressione che stimola la circolazione venosa e linfatica. Questo effetto "a ventosa" genera un maggior afflusso di sangue verso la zona in trattamento, causando:

- Una migliore circolazione.
- Un ricambio di sostanze più rapido.

Questo dispositivo in ambito medico è impiegato attraverso l'uso di un macchinario, detto VAC, che si compone di: un generatore centrale, una ventosa da applicare nella zona interessata, una medicazione in forma schiumosa da applicare sull'area trattata e una pellicola che la avvolge in seguito alla terapia.

Sostanzialmente, il generatore manda alle ventose degli impulsi di pressione e aspirazione e quest'alternanza permette una maggiore affluenza di sangue nella zona interessata che comporta una migliore ossigenazione dei tessuti. Tutto questo avviene insieme alla diminuzione di anidride carbonica che favorisce una diminuzione delle tossine.

L'uso di questo trattamento è sconsigliato su aree interessate da ferite in cancrena e su capillari dilatati, in quanto un maggiore afflusso sanguigno potrebbe rivelarsi deleterio, ma si può ovviare a questo problema riducendo l'intensità.



CAPITOLO 5

5.1 CONCLUSIONI

Dalla ricerca condotta è emerso che ci sono molte cause ed effetti alla base della cellulite. Lo studio è partito dall'analisi di ogni parte del tessuto adiposo, analizzando più forme di cellulite. Quest'ultima è causata da numerosi fattori, ma alcuni di questi non sono fattori scatenanti.

Analizzando, invece, le varie tecniche di rilevamento della cellulite, ci si imbatte in varie tipologie, alcune delle quali più specifiche per un certo stadio di questa patologia e altre per altri stadi, alcune più invasive e altre meno. Queste tecniche sono in continuo perfezionamento per renderle sempre più attendibili nella rilevazione della cellulite.

Lo scopo di questo approfondimento è quello di indagare più a fondo nell'origine della malattia, anche se, come abbiamo visto, numerosi fattori ne causano la formazione, ma alcuni di questi potrebbero essere fattori di circostanza e non una causa vera e propria della cellulite. L'altra ragione del questo studio è la valutazione degli effetti che le varie tecnologie determinano sul profilo metabolico e sull'aspetto cutaneo. La cellulite in molti casi è vista come un fattore del tutto estetico e non come una vera e propria patologia, in alcuni casi anche piuttosto grave. Proprio per questo motivo, quando si manifesta, bisogna indagare sul perché della sua formazione, senza fermarsi all'aspetto estetico e utilizzare le varie tecniche sviluppate oggi, soprattutto sotto consiglio medico. Proprio perché come si è visto questa patologia può sfociare in patologie gravi.

CAPITOLO 6

Bibliografia:

1. Dr. Aiali, Elastografia: nuova tecnica dignostica non invasiva
2. Gabriele Bittolo Bon, U.O. di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica, Ospedale Umberto I, Mestre-Venezia, il tessuto adiposo come organo multifunzionale;
3. Daniel P. Friedmann, Garrett Lane Vick, Vineet Mishra, "Cellulite: a review with a focus on subcision" 2017;
4. Università Federico II di Napoli, "Infrared Thermography for Flow Visualization and Heat Transfer Measurements", Giovanni M. Carlomagno e Luigi de Luca
5. Cannon B., Hedin A., Nedergaard J., 1982. Exclusive occurrence of thermogenin antigen in brown adipose tissue. FEBS Lett. Dec 13;150(1):129-32.
6. Hexsel DM, Abreu M, Rodrigues TC, Soirefmann M, do Prado DZ, Gamboa MM. Side-by-side comparison of areas with and without cellulite depressions using magnetic resonance imaging. Dermatol Surg. 2009 Oct
7. F. Terranova*, E. Berardesca and H. Maibach, "Cellulite: nature and aetiopathogenesis" 2006
8. Cinti S., The adipose organ, Department Experimental and Clinical Medicine, University of Ancona (Politecnica delle Marche), 2018
9. Cinti, Mitchell, Barbatelli, Murano, Ceresi, Faloia, Wang, Fortier, Greenberg, Obin, Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans, Journal of Lipid Research 2005; 46: 2347-2355
10. *Jos éMaria Pereira de Godoy, Mayra Yara Groggia, Lucilene Ferro Laks, and Maria de Fátima Guerreiro de Godoy, Intensive Treatment of Cellulite Based on Physiopathological Principles, 2012;*
11. *Ozturk, Grajo, Dhyani, Anthony, Samir, Principles of ultrasound elastography, Abdominal Radiology 2018*
12. *Cristina Fogazzi - Enrico Motta "Guida cinica della cellulite" 2020*
13. *Doris Day, Cheryl M Burgess, Leon H Kircik, Three-Dimensional Analysis of Minimally Invasive Vacuum-Assisted Subcision Treatment of Cellulite;*
14. *A. V. Rawlings, Cellulite and its treatment, 2006;*

15. *Treatment for cellulite. Sadick N. Int J Womens Dermatol. 2018. PMID: 30475930*
16. *Cinti, Murano, Zingaretti, The adipose organ of sv129 mice contains a prevalence of brown adipocytes and shows plasticity after cold exposure, Adipocytes 2005;*
17. *Review of the Mechanisms and Effects of Noninvasive Body Contouring Devices on Cellulite and Subcutaneous Fat Zahra Alizadeh 1, Farzin Halabchi 1, Reza Mazaheri 1, Maryam Abolhasani 2, Mastaneh Tabes*
18. *Ozturk, Grajo, Dhyani, Anthony, Samir, Principles of ultrasound elastography, Abdominal Radiology 2018*
19. *A Review of the Use of Ultrasound for Skin Tightening, Body Contouring, and Cellulite Reduction in Dermatology” Margit Juhász 1, Dorota Korta, Natasha Atanaskova Mesinkovska*
20. *Jean Vague (1911-2003): An example of serendipity at the service of nutrition and diabetology, B.Vialettes*
21. *Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study Caroline S. Fox, MD, MPH; Joseph M. Massaro, PhD; Udo Hoffmann, MD, MPH; Karla M. Pou, MD; Pal Maurovich-Horvat, MD; Chun-Yu Liu, PhD; Ramachandran S. Vasam, MD; Joanne M. Murabito, MD, ScM; James B. Meigs, MD, MPH; L. Adrienne Cupples, PhD; Ralph B. D’Agostino, Sr, PhD; Christopher J. O’Donnell, MD, MPH*
22. *Treatment for cellulite, Neil Sadick*
23. *An Anatomical Approach to Evaluating and Treating Cellulite; Mitalee P Christman, Daniel Belkin, Roy G Geronemus, Jeremy A Brauer*
24. *Lipedema: A Call to Action! ; Giacomo Buso 1, Michele Depairon 1, Didier Tomson 1, Wassim Raffoul 2, Roberto Vettor 3, Lucia Mazzolai 1*
25. *Evidence-based treatment for gynoid lipodystrophy: A review of the recent literature Francisco M. Pérez Atamoros MD Daniel Alcalá Pérez MD Daniel Asz Sigall MD Alfonsina A. Ávila Romay MD*
26. *Cellulite: Classification and Scoring; Doris Hexsel, Camile L. Hexsel, and Fernanda Naspolini Bastos*
27. *Dover JA, Burns J, Coleman S, Fitzpatrick R, Garden J, Goldberg D. Uno studio clinico prospettico sulla criolipolisi non invasiva per la riduzione dello strato di grasso sottocutaneo: rapporto intermedio dei dati dei soggetti disponibili Laser in chirurgia e medicina. Hoboken: John wiley and Sons; 2009.*

28. *Mulholland RS, Paul MD, Chalfoun C. Rimodellamento corporeo non invasivo con radiofrequenza, ultrasuoni, criolipolisi e terapia laser a basso livello. Clin Plast Surg. 2011; 38 (3): 503-20. doi: 10.1016 / j.cps.2011.05.002. vii-iii.*
29. *Nelson AA, Wasserman D, Avram MM. Criolipolisi per la riduzione del tessuto adiposo in eccesso, Seminari di medicina e chirurgia cutanea. USA: Saunders; 2009*
30. <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/>
31. Rossi, ABR e Vergnanini, AL Cellulite: una recensione . JEADV 14 , 251, - 262 (2000)
32. Cellulite in menopause. Leszko M.