




# Un nuovo trattamento per le adiposità localizzate con una soluzione di Acido ascorbico e Ascorbil-Palmitato. Studio clinico e istologico

Antonio Scarano<sup>5</sup>  Andrea Sbarbati<sup>1</sup> · Roberto Amore<sup>2</sup> · Eugenio Luigi Iorio<sup>3</sup> · Giuseppe Ferraro<sup>4</sup> · Domenico Amuso<sup>1</sup>



ricevuto: 25 Aprile 2020 / Accettato: 30 Giugno 2020  
© The Author(s) 2020

## Abstract

**Premessa** Le adiposità localizzate (AL) sono accumuli di tessuto adiposo sottocutaneo, distribuiti in determinate zone anatomiche, che producono un'alterazione del profilo corporeo. Lo scopo di questo studio clinico e istologico è stato di valutare l'efficacia di una soluzione iniettabile contenente sale sodico dell'acido ascorbico 0,24% e l'agente tensioattivo ascorbil-palmitato al 0.020% (SAP) per trattare le adiposità localizzate.

**Metodi** Sono stati selezionati ottanta pazienti adulti sani di sesso femminile che soffrono di adiposità localizzate nella zona addominale. Le pazienti sono state sottoposte a un ciclo di 6 sedute, con trattamenti bisettimanali, senza aggiunta di alcun principio attivo. È stata effettuata una infiltrazione diretta con soluzioni farmacologicamente attive SAP, mediante un lungo ago, molto simile agli aghi usati per l'anestesia spinale. Questa procedura è rapida e indolore (non richiede alcun tipo di anestesia) con velocità moderata di infiltrazione

**Risultati** Tutte le pazienti trattate hanno presentato risultati positivi con buona soddisfazione per la riduzione

delle circonferenze. Prima del trattamento : Vita (cm)  $78.8 \pm 10.6$  e Fianchi  $93.6 \pm 9.0$  con rapporto tra vita e fianchi, WHR,  $0.84 \pm 0.07$ . Dopo il trattamento: Vita (cm)  $70.8 \pm 9.6$  e Fianchi  $92.6 \pm 8.0$  con rapporto tra vita e fianchi  $WHR 0.76 \pm 0.06$ .

Infatti, sono stati osservati segni di apoptosi degli adipociti dopo l'iniezione di SAP nel tessuto sottocutaneo.

**Conclusione** I risultati mostrati in questo studio ipotizzano che la soluzione SAP utilizzata induca l'apoptosi degli adipociti e potrebbe essere utile come metodo sano ed efficace per l'eliminazione del grasso adiposo sottocutaneo.

**Livello di Prova IV** Questa rivista chiede agli autori di attribuire un livello di prova a ciascun articolo. Per una descrizione completa di queste valutazioni di medicina basata su prove di efficacia, invitiamo a consultare l'indice o le istruzioni online per gli autori [www.springer.com/00266](http://www.springer.com/00266).

**Parole chiave:** adiposità localizzata · rimodellamento del corpo · iniezione di lipolisi · Acido ascorbico · Ascorbil-palmitato.

✉ Antonio Scarano  
ascarano@unich.it

Andrea Sbarbati  
andrea.sbarbati@univr.it

Roberto Amore  
robertoamore@hotmail.com

Eugenio Luigi Iorio  
eugenioluigi.iorio@gmail.com

Giuseppe Ferraro  
giuseppe.ferraro@unicampania.it

Domenico Amuso  
[d.amuso.estetica@gmail.com](mailto:d.amuso.estetica@gmail.com)

Sezione Anatomia e Istologia, Scuola di Medicina, Università di Verona, Italia

<sup>3</sup> Corso Master in Medicina Estetica, Dipartimento di Scienze Mediche, Odontostomatologia e Biotecnologiche, Università di Chieti - Pescara, Chieti, Pescara, Italia

<sup>4</sup> Dipartimenti di Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italia

<sup>5</sup> Dipartimento di Dipartimento di Scienze Mediche, Odontostomatologia e Biotecnologiche, Università di Chieti - Pescara, Via dei Vestini 31, 66100 Chieti, Italia

<sup>1</sup>Università degli Studi di Palermo, Master in Tecniche di Estetica Medicina e Benessere, Palermo, Italia

<sup>2</sup> Medicina e Benessere, Palermo, Italia, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Scienze del movimento,

## Introduzione

Un maggior consumo calorico e una riduzione del fabbisogno energetico possono essere causa di eccessivo peso corporeo e grasso localizzato. Un eccesso di peso e grasso localizzato possono debilitare la salute e comprendono molteplici fattori differenziati, come ad esempio cause fisiche, psicologiche e genetiche. La crescente domanda di metodi per la riduzione del grasso corporeo è forse dovuta al fatto che il 13% della popolazione mondiale (15% donne 11% uomini) risultarono obesi nel 2016 secondo il rapporto statistico mondiale OMS2020 sulla sanità [1]. Per la classificazione del sovrappeso negli adulti, usiamo il peso per l'altezza ed è comunemente noto come BMI. Esso viene calcolato dividendo il peso in chilogrammi per il quadrato dell'altezza in metri ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Il BMI, comunque, è insufficiente per valutare i fattori di rischio e non prende in considerazione la distribuzione del grasso, ma è associato ai danni alla salute [2]. Per questa ragione è stato proposto il rapporto tra vita e fianchi (WHR), la circonferenza vita divisa per la circonferenza fianchi, poiché questo indice tiene conto delle differenze della struttura corporea, della distribuzione del grasso e ha una maggiore rilevanza per l'ipotesi di diverse malattie che possono causare mortalità [3,4]. Oltretutto, è sempre più evidente che il grasso addominale in eccesso è fortemente associato con lo sviluppo di disturbi metabolici [5–7] mentre l'accumulo di grasso nella parte inferiore del corpo è associato a un profilo glucidico e lipidico protettivo dopo regolazione del grasso corporea totale [8, 9]. Per contro, l'adiposità localizzata (AL) è l'accumulo di tessuto adiposo sottocutaneo, distribuito in determinate aree anatomiche e costituisce una trasformazione della figura corporea. Normalmente, il grasso indesiderato è posizionato nell'addome, sui fianchi e sulle cosce, sul sedere, sulle braccia e sul torace. Il grasso localizzato in eccesso è anche un problema estetico. L'aspetto fisico ha molto valore e tanti pazienti affetti di adiposità localizzate in eccesso si sentono indeboliti, con notevole impatto sui rapporti con amici o parenti e ambienti sociali, abbassando la loro autostima e influenzando sulla vita personale e professionale in generale. La distribuzione del grasso corporeo è influenzato dal patrimonio genetico [10], dai meccanismi epigenetici [11, 12], dagli ormoni sessuali, dall'uso di glucocorticoidi [13]. Per la perdita del peso e la riduzione dei fattori di rischio si raccomandano la diminuzione di consumo calorico, una dieta bilanciata e cambiamenti dello stile di vita. Sono state proposte tecniche iniettive di liposuzione o lipolisi per eliminare il grasso eccessivo sottocutaneo per il miglioramento estetico. La liposuzione è una procedura standard di riferimento utilizzata nella pratica clinica [14]; in ogni caso è costosa ed è una procedura chirurgica che spesso richiede un'anestesia

generale. Per queste ragioni moltissimi studi propongono maggiormente le tecniche non-invasive per la riduzione degli strati di grasso sottocutaneo come per esempio le iniezioni di lipolisi [15], criolipolisi [16], le ablazioni a radiofrequenza [17], e HIFU (ultrasuoni focalizzati ad alta intensità) [18]. Attualmente, sempre più pazienti pretendono le tecniche non-invasive per ridurre il grasso localizzato il che al momento rappresenta il settore di medicina estetica a più rapida crescita. La prima tecnica proposta erano iniezioni infra-adipose di fosfatidilcolina e acido desossicolico che erano disponibili per una lipolisi chimica efficace [15]. La Vitamina C (acido ascorbico) fu usata mischiata con la soluzione di Klein perché aumentava la lipolisi e poteva ottimizzare la retrazione della pelle, laddove la liposuzione non otteneva buoni risultati [19]. Molti studi clinici riportano che il BMI e il plasma di distribuzione del grasso sono inversamente correlati alla concentrazione plasmatica AA [20,21]. In questo articolo ci siamo proposti di illustrare l'efficacia dell'ascorbato di sodio per il trattamento delle adiposità localizzate. Lo scopo di questo studio clinico e istologico è di determinare l'efficacia di una soluzione iniettabile contenente sale di sodio dell'acido ascorbico 0.24% e un agente tensioattivo ascorbil palmitato al 0.020% (SAP) per il trattamento delle adiposità localizzate.

## Materiali e Metodi

Lo studio si è svolto in un ambulatorio medico clinico polispecialistico privato a Montesilvano (Italia) ed è stato condotto nel pieno rispetto di principi etici, incluso la Dichiarazione dell'Associazione Medica Mondiale di Helsinki (<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>) e i requisiti aggiuntivi della legge Italiana. Il campione comprendeva 80 pazienti sani di sesso femminile, che soffrono di adiposità localizzate nella regione addominale. Le pazienti sono state trattate nel periodo tra gennaio 2008 e dicembre 2019. Le pazienti selezionate erano di età tra 25 e 65 anni, con Body Mass Index (BMI) 23 - 26, di peso normale o leggermente sovrappeso senza anamnesi di condizioni di salute avverse. Ogni paziente firmava il consenso informato per le procedure usate e tutte le pazienti sapevano a quale patologia il trattamento era mirato. I criteri di inclusione per lo studio comprendevano pazienti con adiposità eccessiva nella regione addominale e soggetti che sceglievano l'opzione non-chirurgica per la riduzione della stessa. I criteri per l'esclusione erano gravidanza e allattamento, ciclo mestruale, infezioni locali o problemi della pelle e farmaci anticoagulanti. L'agente adipocitolitico utilizzato è stato il sale sodico dell'acido ascorbico 0,24 % e un agente tensioattivo ascorbil palmitato al 0.020% (SAP) una soluzione isotonica per cloruro di sodio in tampone fosfato (Skin-Fat, Italfarmacia, Rome, Italy).

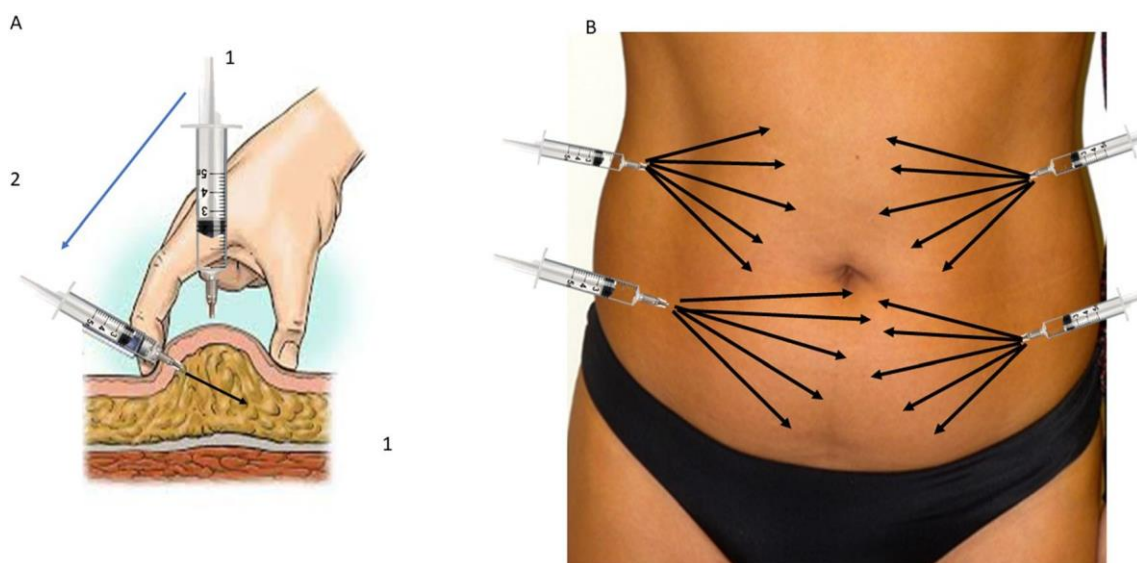


Fig. 1a penetrazione nella pelle con un ago e passaggio attraverso il derma. 2–3 cm dopo l'introduzione, è orientato parallelo al piano pelle quando la profondità dell'iniezione era 3–4 cm. b La soluzione è stata diffusa nel tessuto adiposo con la tecnica a ventaglio

SAP è stata introdotta con una siringa 5 ml, un ago 24G, lungo 16 cm, molto simile ad aghi usati per l'anestesia spinale. Tenendo la paziente in posizione seduta, l'infiltrazione è stata effettuata dopo aver disinfettato l'area da trattare. L'indice e il pollice della mano libera sono stati adoperati per sollevare la pelle ed esercitare una lieve pressione sull'area addominale mentre l'ago entrava direttamente nel punto di massima sporgenza del cuscinetto adiposo da trattare. Dopo aver penetrato la pelle con l'ago e passato attraverso il derma c'è stata un'immediata sensazione di perdita di resistenza all'avanzamento dell'ago. Dopo esser entrato per 2–3 cm si è orientato parallelo al piano cutaneo quando la profondità dell'iniezione era 3–4 cm (Fig. 1a). Questo era il segnale di aver raggiunto il grasso sottocutaneo e lo strato giusto, procedendo finché tutti i 16 cm dell'ago erano introdotti e la soluzione farmacologica era diffusa nel tessuto adiposo. Durante questa fase l'ago non era né visibile né palpabile sulla superficie della pelle, ogni infiltrazione di quantità 0.5 ml è stata introdotta con tecnica lineare retrograda e a ventaglio (Fig. 1b). Il prodotto non deve essere diluito e la velocità dell'iniezione deve essere moderata. Un quantitativo di 0.5 ml della soluzione SAP è stata diffusa e mentre l'ago veniva rimosso, il resto della soluzione (4.5 ml) è stato progressivamente rilasciato. Questa procedura è stata ripetuta 4 volte e una soluzione di 20 ml SAP in totale è stata infiltrata nella regione addominale. Durante tutte le 6 sedute la paziente ha ricevuto complessivamente 120 ml della soluzione. Le infiltrazioni dirette di soluzioni farmacologicamente attive nel tessuto adiposo con velocità moderata d'infiltrazione è un metodo veloce e indolore (non richiede anestesia). Mentre si effettua il minor numero di punture, è importante dare una copertura omogenea della zona anatomica da trattare. Immediatamente dopo il trattamento è stato

doveroso applicare un impacco di ghiaccio per 15' per ridurre l'edema ed evitare dolore nella fase di post-trattamento. Le pazienti sono state sottoposte a un ciclo di 6 sedute, con trattamenti bisettimanali senza aggiunta di alcun principio attivo. I risultati estetici sono stati valutati dagli autori usando la documentazione fotografica preoperatoria e postoperatoria e un esame clinico approfondito e la dimostrazione metrica con l'indice WHR. Le circonferenze di vita e fianchi dei soggetti sono state misurate in posizione eretta con l'uso di un nastro metrico flessibile con l'approssimazione 0.5 cm.

### Elaborazione istologica

Abbiamo spiegato alle nostre pazienti che queste biopsie accadevano solo a scopi di ricerca e non hanno rilevanza sul loro programma di trattamento e un secondo consenso informato è stato così ottenuto. Ogni paziente è stata sottoposta alle biopsie in periodi differenti durante la terapia: prima della procedura terapeutica e dopo l'ultimo trattamento bisettimanale, cioè, 14 settimane dall'inizio terapia. Sono state prelevate in totale 160 biopsie, 80 prima del trattamento e 80 dopo il trattamento. Le biopsie sono state effettuate con una punch biopsy circolare di 2 millimetri diametro (KAI Industries, Oyana, Japan). Questi sono dispositivi con lama d'acciaio inossidabile molto affilata e manico di plastica, ogni curretta è marchiata con le misure per una più facile identificazione, confezionata singolarmente in busta sterile. L'area addominale anteriormente trattata con SAP è stata selezionata e disinfettata con una soluzione di iodio-povidone al 10% (Betadine, Meda Pharma spa, Italia). Quest'area è stata tenuta tra l'indice e il pollice della mano libera. Lo strumento di biopsia è stato spinto verticalmente sopra la pelle e ruotato verso il basso

con movimento roteante della mano destra. Una volta che la punch biopsy è entrato nel derma e nel grasso sottocutaneo, c'è stato un movimento oscillante per tagliare il tessuto alla base e poi è stato asportato. Dopo la biopsia restava un piccolo foro che è stato coperto con un cerotto. La ferita è stata chiusa con un cerotto e i campioni cilindrici di tessuto sono stati conservati immediatamente in formalina tamponata al 10% ed elaborati per l'esame istologico. Questi vetrini sono stati colorati con ematossilina ed eosina e osservati in luce trasmessa normale sotto un microscopio Nikon ECLIPSE (Nikon, Tokyo, Japan). Quattro campi di 2000  $\mu\text{m}$  di diametro per 4000  $\mu\text{m}$  di lunghezza sono stati valutati per ogni campione.

Le biopsie sono state effettuate per documentare

- Il volume degli adipociti
- Il numero degli adipociti
- Le cellule infiammatorie
- Il numero dei vasi

### Analisi statistica

Un'analisi della potenza è stata eseguita usando un software clinico per determinare il numero dei campioni necessari per ottenere una rilevanza statistica per l'analisi quantitativa del numero di cellule per:

- Il volume degli adipociti
- Il numero degli adipociti
- Le cellule infiammatorie
- Il numero dei vasi

È stato adottato un modello di calcolo per variabili dicotomiche (effetto sì/no) usando l'effetto incidenza destinato a discernere le ragioni (80% per il gruppo di prova e 20% per il gruppo di controllo), con  $\alpha = 0.05$  e potenza = 95%.

Il numero ottimale di campioni per l'analisi è stato 60 pazienti per gruppo.

I risultati numerici sono rappresentati come media  $\pm$  DS (deviazione standard) di tutti gli esperimenti.

Il risultato dei dati è stato raccolto e statisticamente valutato dal pacchetto software Graphpad 6 (Prism, San Diego CA-USA). La distribuzione normale dei dati dello studio è stata valutata dal test Kolmogorov-Smirnov per stabilire la distribuzione normale. Il test di Mann-Whitney è stato effettuato per confrontare le variabili dello studio in ciascun gruppo. Il livello di significatività è stato stabilito a  $p < 0.05$ .

### Risultati

Sono stati segnalati gonfiori localizzati nella regione addominale. Nessuna paziente ha riportato un eritema dopo le iniezioni, solo sei pazienti hanno segnalato lo sviluppo di noduli sottocutanei che si sono risolti in 7–14 giorni. Tutte le pazienti trattate hanno mostrato buoni risultati con

buon compiacimento per le riduzioni delle circonferenze (Fig. 2a, b, 3a–c). Prima del trattamento: Vita [cm]  $78.8 \pm 10.6$  e fianchi  $93.6 \pm 9.0$  con WHR  $0.84 \pm 0.07$ . (rapporto vita – fianchi) Dopo il trattamento: Vita [cm]  $70.8 \pm 9.6$  e fianchi  $92.6 \pm 8.0$  con WHR  $0.76 \pm 0.06$  (Fig. 2, 3).

La riduzione media delle circonferenze dopo il trattamento era  $8.1 (\pm 9.6)$  cm mentre il rapporto WHR era diminuito a 0.08 (Tabella 1).

### Analisi Istologica

#### Prima del Trattamento

Una ricca vascolarizzazione è stata osservata nel tessuto adiposo con piccoli vasi sanguigni neofornati accumulati intorno agli adipociti. Erano presenti adipociti uniloculari o adipociti bianchi di forma tondeggianti e di dimensioni fino a 100–220  $\mu\text{m}$  di diametro, separati dal tessuto connettivo dei setti. Molti adipociti rimpiccioliti erano visibili negli strati adiposi senza infiltrazione di cellule infiammatorie. Inoltre non era visibile alcuna alterazione della microcircolazione prima del trattamento. Nessun nucleo apoptotico ha mostrato una frammentazione nucleare tra gli adipociti (Fig. 4a). Sono stati osservati pochi vasi. I risultati istomorfometrici sono presentati nella Tabella 2.

#### Dopo il Trattamento

Adipociti uniloculari o adipociti bianchi, irregolari nella forma e con dimensioni tra 50 and 100  $\mu\text{m}$  di diametri sono stati trovati negli esemplari. Si è osservato un aumento del numero di nuclei apoptotici dopo il trattamento (Fig. 4b).

I nuclei cellulari sembrano più grandi ma pallidi e con vacuoli all'interno, da una probabile reazione a uno stimolo o effetto riparatore; ma i nuclei erano assenti (Fig. 5b). Questi stessi adipociti avevano il citoplasma di "vetro opaco". Questo aspetto è associato ad una "rottura" degli adipociti sul sottofondo granuloso (Figs. 4b, 5b). L'analisi morfometrica degli adipociti ha indicato che la popolazione degli adipociti di piccole dimensioni era aumentata e la popolazione di adipociti di grandi dimensioni in WAT era diminuita (Fig. 6, 7).

I risultati istomorfometrici sono indicati nella Tabella 2.

### Discussione

I risultati di questo studio indicano che l'agente adipocitolitico con SAP è associato ad un effetto lipoclasico e a una riduzione degli adipociti attivi senza aumento di fibrosi. I risultati clinici hanno dimostrato una riduzione statistica significativa delle circonferenze di vita e la riduzione dell'indice di WHR. La riduzione media delle

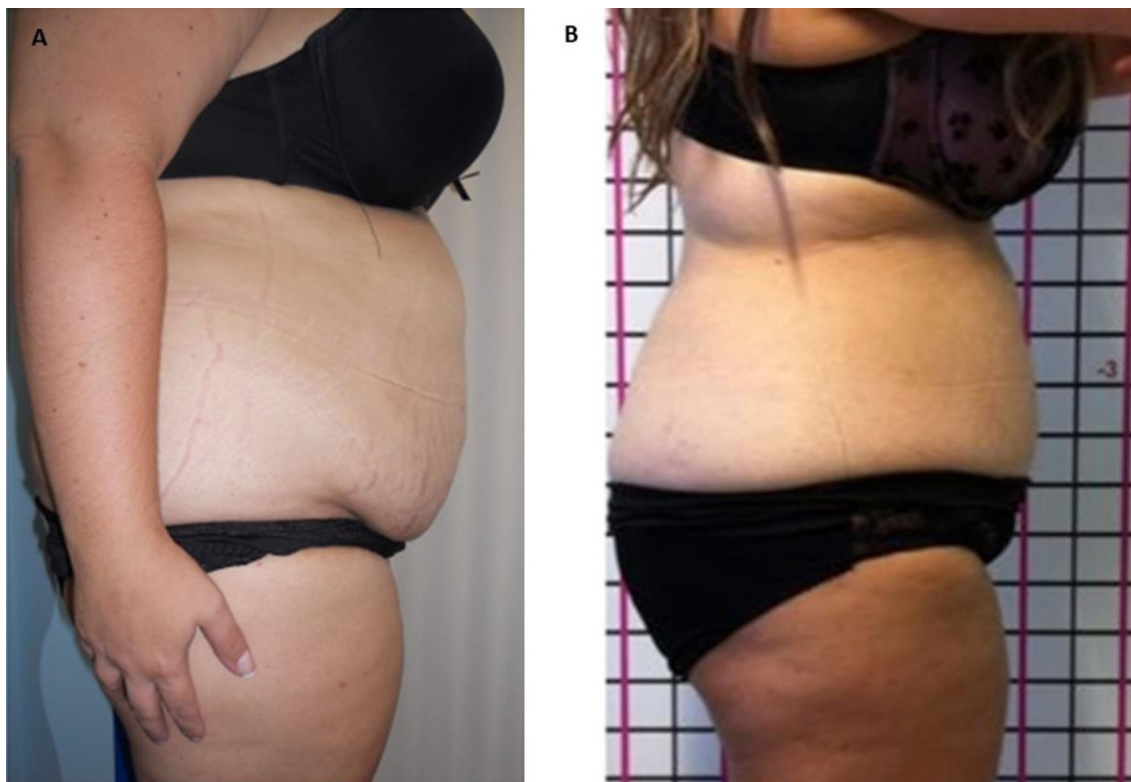


Fig. 2 a Prima del trattamento b Dopo il trattamento. Sono state ottenute le riduzioni delle circonferenze



Fig. 3 a-c Prima del trattamento b-d Dopo il trattamento. La riduzione della circonferenza addominale è visibile

Tabella 1 Riassunto di misurazione vita, fianchi e WHR prima e dopo il trattamento

Gruppi	Vita		Fianchi		Rapporto vita- fianchi	
	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo
Media(SD)	78.8 ± 10.6	70.8 ± 9.6	93.6 ± 9.0	92.6 ± 8.0	0.84 ± 0.07	0.76 ± 0.06
Valore <i>p</i>	<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.01	

circonferenze dopo il trattamento è stato  $8.1 \pm 0.6$  cm, mentre il rapporto WHR è diminuito a  $0.08 \pm 0.6$ . Le adiposità localizzata (AL) sono accumuli di tessuto adiposo sottocutaneo, distribuiti in determinate aree

anatomiche che producono un'alterazione della figura corporea. Sono contraddistinti da un aumento di volume (ipertrofia) e il numero di adipociti (iperplasia), senza modifiche istologiche stromali-parenchimatiche della

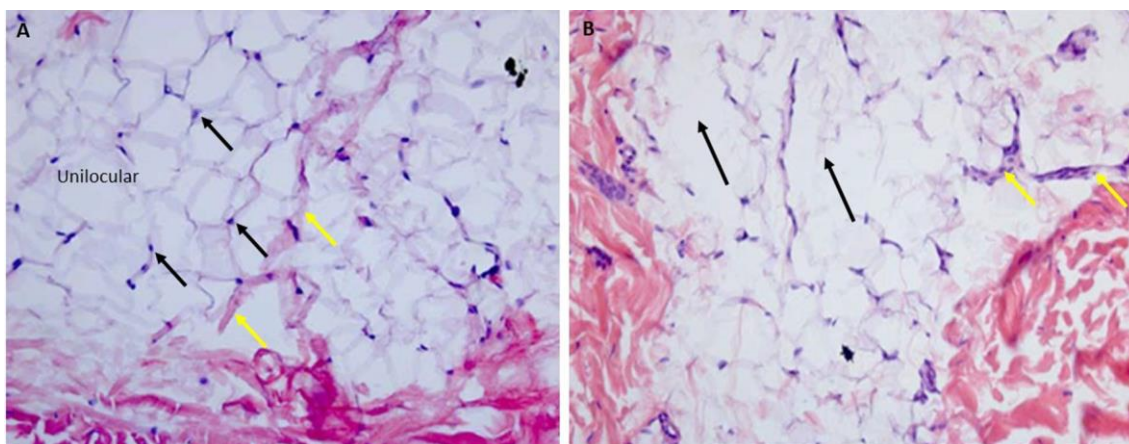


Fig. 4 a Prima del trattamento. L'immagine istologica mostra adipociti uniloculari maturi, tondeggianti (freccie nere), e il tessuto connettivo (freccie gialle). b Dopo il trattamento. mostra una tipica necrosi grassa e successivamente i macrofagi attaccheranno e si occuperanno dei detriti grassi, e lasceranno probabilmente una certa fibrosi. Gli adipociti hanno forme irregolari (freccie nere), da una probabile reazione a uno stimolo o effetto riparatore.

Alcuni nuclei cellulari appaiono assenti e altri sono pallidi e con vacuoli. Questi stessi adipociti hanno un aspetto di di vetro opaco. Pochi vasi erano presenti (freccie gialle). Non è stato osservato nessuna cellula infiammatoria. Ematossilina eosina X50

Tabella 2 Conteggio medio istologico del volume di adipociti, nuclei di adipociti, infiltrazione di cellule infiammatorie e vasi

Gruppi	volume di adipociti		nuclei di adipociti		cellule infiammatorie		Numero di vasi	
	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo
Media (SD)	180 ± 1.4	50.01 ± 0.4	100.5 ± 2.22	30 ± 8.77	2.25 ± 0.7	3.52 ± 0.33	1 ± 4.4	2.5 ± 1.5
Valore <i>p</i>	<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.01		<i>p</i> < 0.01	

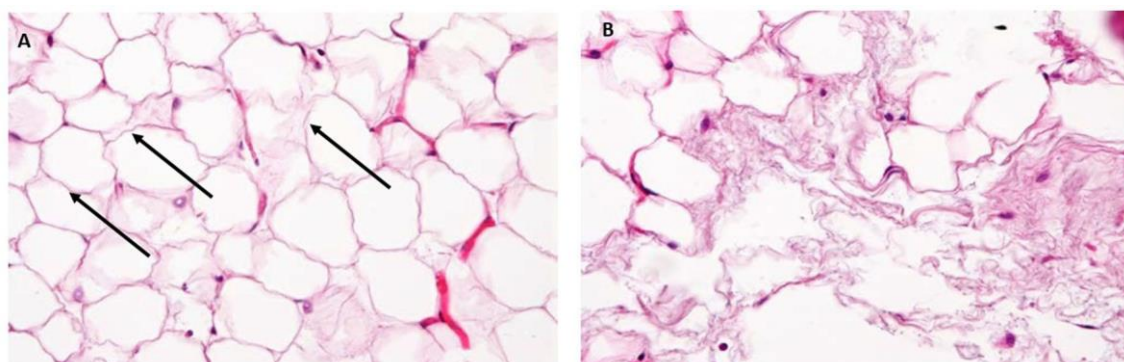


Fig. 5a Dopo il trattamento. Immagine di anteprima ad alto ingrandimento. Esame istologico di adipociti maturi di forma irregolare e senza nuclei (freccie). b dopo il trattamento. C'è stato un aumento del numero di nuclei apoptotici senza cellule infiammatorie.

struttura cellulare e senza modifiche della micro-circolazione iperdermale e dermale. Nelle adiposità localizzate, il derma e l'epidermide mantengono intatte le loro caratteristiche, senza subire alterazioni. AL è un aumento localizzato del tessuto adiposo sano, senza segni clinici significativi di malattia: non c'è edema, nessun dolore, nessun cambiamento di pelle, a differenza di quanto accade con la cellulite.

Anche istologicamente, le adiposità localizzate non mostrano variazioni patologiche: il tessuto adiposo è alternativamente ipotrofico e iperplastico, senza anisopoichilocitosi, ed è vascolarizzato normalmente e formato da adipociti molto grandi, che sono più grandi di 100 µm di diametro e globulari, circondati da una rete di fibre reticolari, adagiati una sull'altra con bassa interposizione di sostanza cellulare.

La riduzione del grasso localizzato, intra-lipoterapia, è usata con successo in medicina estetica, lo scopo è la creazione di adipocitoliti con sostanze mediante iniezione diretta nel tessuto adiposo con un lungo ago. Questa tecnica, in uso regolarmente da più di 15 anni, utilizza fosfatidilcolina mista con sodio desossicolico come agente tensioattivo, uno studio nuove, mentre diversi studi sono stati eseguiti in cui

l'agente adipocitolitico è il sodio desossicolico e non la fosfatidilcolina [22].

In questo studio abbiamo scelto l'ascorbato di sodio adipocitolitico misto con ascorbil-palmitato come agente tensioattivo perché il livello plasmatico di vitamina C più basso è associato in modo significativo con l'obesità [23]. L'aumento dei livelli plasmatici di vitamina C tramite l'integrazione ha un effetto diretto sull'attività comportamentale degli adipociti sulla lipolisi nel modello del ratto [24] e il suo apporto facilita la perdita di peso in uomini e donne obesi [25, 26]. Studi sugli animali dimostrano che l'integrazione di Vitamina C riduce la massa adiposa mesenterica del 46%, la dimensione degli adipociti, e può essere usata nella prevenzione o nel trattamento dell'obesità viscerale e nell'intolleranza al glucosio[27]. L'acido ascorbico inibisce la differenziazione degli adipociti inibendo l'adenilato ciclasi, agendo come regolatore globale dei livelli intercellulari di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e del trasportatore sodio dipendente della Vitamina C (SVCT2), ed è probabilmente coinvolto in questi processi di differenziazione [28] con soppressione del recettore  $\alpha$  attivato dal proliferatore del perossisoma e riduce l'obesità viscerale [29]. L'acido ascorbico è stato anche utilizzato per via intravenosa contro risposte vascolari da praticare negli esseri umani obesi [30] oppure per ridurre la risposta allergica della pelle dopo il trattamento locale [31], perciò la sua applicazione è sicura e senza reazioni sfavorevoli. La fisiologia dell'adipocita non è completamente nota. Un alto dosaggio di vitamina C induce la morte con autofagia delle cellule adipocitarie attraverso l'aumento dei livello del  $Ca^{2+}$  intracellulare e delle specie di ossigeno reattivo (ROS) e diminuisce la produzione di ATP intracellulare [32, 33] con lo stesso meccanismo induce la morte del cancro cellulare [32, 34]. L'Ascorbil palmitato è stato associato perché rappresenta un componente lipofilo con una catena di acido esadecanoico che facilita l'interazione tra la fase lipidica e la fase acquosa, aumentando la disperdibilità e la capacità emulsionante [35]. La Vitamina C, modula il rilascio di citochine cataboliche infiammatorie.

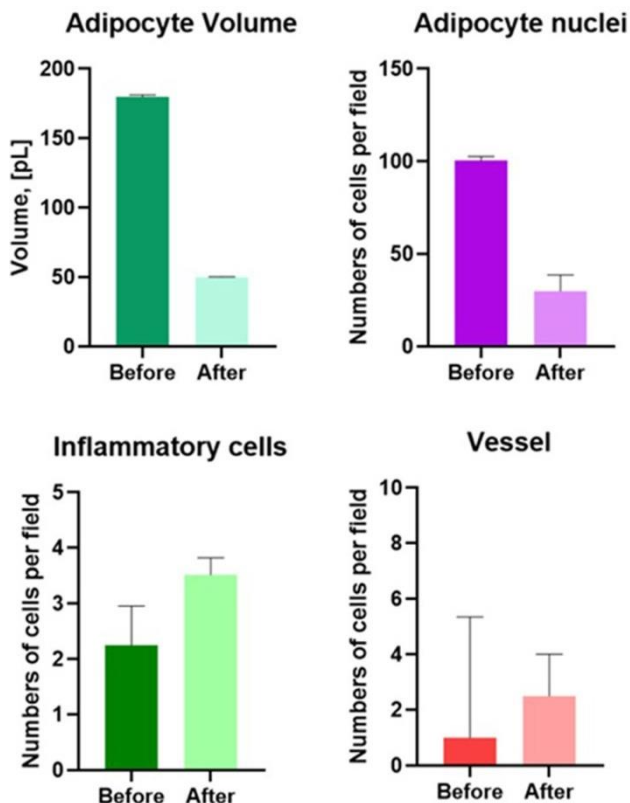
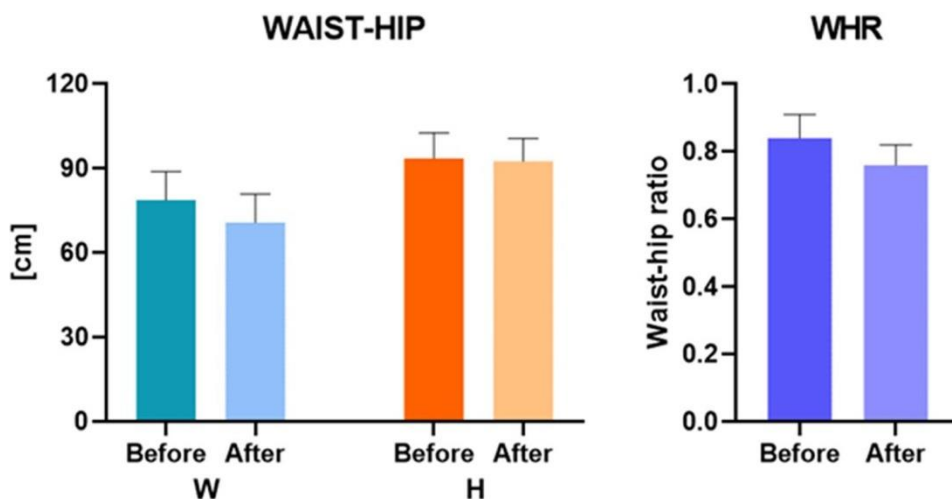


Fig. 6 Diagramma a barre del volume degli adipociti, dei nuclei degli adipociti, delle infiltrazioni di cellule infiammatorie e dei vasi( Test di Mann-Whitney,  $p < 0.01$ )

Fig. 7 Grafico a barre delle misurazioni cliniche di Vita, Fianchi e WHR. (Test di Mann-Whitney  $p < 0.01$ )



e può regolare il processo infiammatorio e stimolare la riparazione dei tessuti [36, 37]. L'effetto dell'autofagia può essere legata all'apoptosi, ma non alla necrosi o ai processi citoprotettivi. La necrosi dei tessuti e l'apoptosi sono i due principali meccanismi della morte cellulare. L'apoptosi è un metodo di morte cellulare programmata per eliminare le cellule danneggiate dalle sostanze nocive o da malattia [38,39]. Il nostro risultato suggerisce che SAP ha aumentato l'apoptosi degli adipociti. L'iniezione intradiposa di SAP produce un'ampia riduzione del grasso con conseguente apoptosi degli adipociti, non è stato osservato nessun evento avverso sulla pelle e sui tessuti circostanti. I soggetti erano di peso normale o leggermente sovrappeso senza complicazioni di alcuna malattia degenerativa diagnosticata e con abitudini di vita che potessero favorire l'invecchiamento come : fumo, abuso di alcol ecc. Questo studio singolare dimostra che l'apoptosi degli adipociti è un metodo efficace e irreversibile per la rimozione del grasso sottocutaneo, mentre la perdita di peso attraverso la riduzione dietetica diminuisce il volume degli adipociti senza la diminuzione del numero effettivo di cellule grasse [40, 41]. Pertanto la diminuzione del numero di adipociti può essere un approccio razionale per ridurre l'espansione indesiderata del tessuto adiposo. Questo è un aspetto importante perchè gli adipociti hanno una durata media di vita di 10 anni e solo il 10% di tutti gli adipociti subiscono un processo di rinnovo annuale [41]. I limiti di questo studio stanno nel fatto che tutti i soggetti erano di sesso femminile, e non abbiamo esaminato la differenza tra i due sessi e non abbiamo randomizzato le pazienti.

### In conclusione

Il trattamento con SAP è indolore, tranne per una eventuale sensazione di dolore nel sito di iniezione, sebbene le pazienti trattate non hanno segnalato alcun senso di dolore. Il trattamento, se eseguito con il rispetto dei requisiti di sterilità e il buon senso medico, è assolutamente sicuro, ed è efficace per ridurre le adiposità sottocutanee addominali indesiderate nei soggetti di peso normale o leggermente sovrappeso senza complicazioni patologiche.

**Fondi:** opportunità di finanziamento dall' Università degli Studi G. D'Annunzio Chieti Pescara nell'ambito della convenzione CRUI-CARE

### Conformità agli standard etici

**Conflitto d'interessi:** Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse da comunicare

**Diritti umani e degli animali.** Questo articolo non contiene studi con partecipanti umani o animali eseguiti da uno qualsiasi degli autori.

**Consenso informato:** Per questo genere di studio non è necessario.

**Libero accesso** Questo articolo è concesso su licenza di Creative Commons Attribution 4.0 International License, che consente l'uso, la condivisione, l'adattamento, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto o formato, purchè sia dato il giusto prestigio agli autori originali e alla fonte, un collegamento alla licenza di Creative Commons licence, e si indichi se sono state apportate delle modifiche. Le immagini o altro materiale di terzi in questo articolo sono compresi nella licenza dell'articolo di Creative Commons, a meno che diversamente indicati in una linea di credito per il materiale. Se il materiale non è incluso nella licenza di Creative Commons licence dell'articolo e la vostra intenzione per l'uso non è consentito dalle norme di legge o ne eccede l'uso consentito sarà necessario ottenere l'autorizzazione direttamente dal titolare copyright per visualizzare una copia di questa licenza. Visiti il sito <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

### Riferimenti

1. WHO World Health Statistics Report 2020, Obesity and overweight. Published online 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Wu S, Wang R, Jiang A et al (2014) Abdominal obesity and its association with health-related quality of life in adults: a population-based study in five Chinese cities. *Health Qual Life Outcomes*. 12:100. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-100>
3. Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE (2006) Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death. *Am J Clin Nutr* 84(2):449–460. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.449>
4. Mørkedal B, Romundstad PR, Vatten LJ (2011) Informativeness of indices of blood pressure, obesity and serum lipids in relation to ischaemic heart disease mortality: the HUNT-II study. *Eur J Epidemiol* 26(6):457–461. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9572-7>
5. Keszthelyi M, Gyarmathy VA, Kaposi A, Kopa Z (2020) The potential role of central obesity in male infertility: body mass index versus waist to hip ratio as they relate to selected semen parameters. *BMC Public Health*. 20(1):307. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8413-6>
6. Culvenor AG, Felson DT, Wirth W, Dannhauer T, Eckstein F (2018) Is local or central adiposity more strongly associated with incident knee osteoarthritis than the body mass index in men or women? *Osteoarthr Cartil*. 26(8):1033–1037. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.006>
7. Jung UJ, Choi M-S (2014) Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 15(4):6184–6223. <https://doi.org/10.3390/ijms15046184>
8. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE (2004) Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiabStudy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 28:402–409
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 366:1640–1649
10. Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Astrup A, Vaag AA (2005) Total and regional



- fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res*. 13:2139–2145
11. Hilton C, Karpe F, Pinnick KE (2015) Role of developmental transcription factors in white, brown and beige adipose tissues. *Biochim Biophys Acta*.1851:686–696
  12. White UA, Tchoukalova YD (2014) Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*. 1842:377–392
  13. Horber FF, Zurcher RM, Herren H, Crivelli MA, Robotti G, Frey FJ (1986) Altered body fat distribution in patients with glucocorticoid treatment and in patients on long-term dialysis. *Am J Clin Nutr*.43:758–769
  14. Matarasso A, Levine SM (2013) Evidence-based medicine: liposuction. *Plast Reconstr Surg* 132(6):1697–1705. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182a807cf>
  15. Dental Supplement, Amore R, Sbarbati A, Amuso D, Leonardi V, Alsanafi S, Lucchina AG, Scarano A (2019) Non-surgical treatment of lower eyelid fat pads with an injectable solution acidoxycholic based. *J Biol Regul Homeost Agents* 33(6 Suppl. 2):109–114
  16. Abboud S, Hachem JP (2020) Heat shock lipolysis: radiofrequency combined with cryolipolysis for the reduction of localized subcutaneous fat. *Dermatol Res Pract*. 2020:4093907. <https://doi.org/10.1155/2020/4093907>
  17. Pumplria J, Howorka K, Kolackova Z, Sovova E (2015) Non-contact radiofrequency-induced reduction of subcutaneous abdominal fat correlates with initial cardiovascular autonomic balance and fat tissue hormones: safety analysis. *F1000Res* 4:49. <https://doi.org/10.12688/f1000research.5708.1>
  18. Park H, Kim E, Kim J, Ro Y, Ko J (2015) High-intensity focused ultrasound for the treatment of wrinkles and skin laxity in seven different facial areas. *Ann Dermatol* 27(6):688–693. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.6.688>
  19. Senen D, Adanali G, Ayhan M, Görgü M, Erdoğan B (2002) Contribution of vitamin C administration for increasing lipolysis. *Aesthetic Plast Surg* 26(2):123–125. <https://doi.org/10.1007/s00266-002-1468-1>
  20. Canoy D, Wareham N, Welch A et al (2005) Plasma ascorbic acid concentrations and fat distribution in 19 068 British men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr* 82(6):1203–1209
  21. Johnston CS, Beezhold BL, Mostow B, Swan PD (2007) Plasma vitamin C is inversely related to body mass index and waist circumference but not to plasma adiponectin in nonsmoking adults. *J Nutr* 137(7):1757–1762
  22. Motolese P (2008) Phospholipids do not have lipolytic activity. *Acritical review*. *J Cosmet Laser Ther*. 10(2):114–118. <https://doi.org/10.1080/14764170802074680>
  23. Hagel AF, Albrecht H, Dauth W et al (2018) Plasma concentration of ascorbic acid in a cross-section of the German population. *J Int Med Res* 46(1):168–174. <https://doi.org/10.1177/0300060517714387>
  24. Garcia-Diaz DF, Campion J, Milagro FI, Paternain L, Solomon A, Martinez JA (2009) Ascorbic acid oral treatment modifies lipolytic response and behavioural activity but not glucocorticoid metabolism in cafeteria diet-fed rats. *Acta Physiol (Oxf)* 195(4):449–457. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2008.01942.x>
  25. Garcia-Diaz DF, Lopez-Legarrea P, Quintero P, Martinez JA (2014) Vitamin C in the treatment and/or prevention of obesity. *J Nutr Sci Vitaminol* 60(6):367–379
  26. Kim B, Choi KM, Yim HS, Park HT, Yim JH, Lee MG (2018) Adipogenic and lipolytic effects of ascorbic acid in ovariectomized rats. *Yonsei Med J* 59(1):85–91. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.1.85>
  27. Park Y, Jang J, Lee D, Yoon M (2018) Vitamin C inhibits visceral adipocyte hypertrophy and lowers blood glucose levels in high-fat-diet-induced obese C57BL/6J mice. *Biomed Sci Lett* 24(4):311–318
  28. Rahman F, Al Frouh F, Bordignon B et al (2014) Ascorbic acid is a dose-dependent inhibitor of adipocyte differentiation, probably by reducing cAMP pool. *Front Cell Dev Biol*. 2:29. <https://doi.org/10.3389/fcell.2014.00029>
  29. Lee H, Ahn J, Shin SS, Yoon M (2019) Ascorbic acid inhibits visceral obesity and nonalcoholic fatty liver disease by activating peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in high-fat-diet-fed C57BL/6J mice. *Int J Obes (Lond)*. 43(8):1620–1630. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0212-0>
  30. Limberg JK, Kellawan JM, Harrell JW et al (2014) Cardiovascular consequences of obesity and type 2 diabetes: exercise-mediated vasodilation in human obesity and metabolic syndrome: effect of acute ascorbic acid infusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 307(6):H840
  31. Coenraads P-J, Vogel TA, Blömeke B, Goebel C, Roggeband R, Schüttelaer MLA (2016) The role of the antioxidant ascorbic acid in the elicitation of contact allergic reactions to p-phenylenediamine. *Contact Derm* 74(5):267–272. <https://doi.org/10.1111/cod.12535>
  32. Lim JY, Kim D, Kim BR et al (2016) Vitamin C induces apoptosis in AGS cells via production of ROS of mitochondria. *Oncol Lett*. 12(5):4270–4276. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5212>
  33. Sakagami H, Satoh K, Ohata H et al (1996) Relationship between ascorbyl radical intensity and apoptosis-inducing activity. *Anti-cancer Res* 16(5A):2635–2644
  34. Naidu KA, Tang JL, Naidu KA, Prockop LD, Nicosia SV, Coppola D (2001) Antiproliferative and apoptotic effect of ascorbyl stearate in human glioblastoma multiforme cells: modulation of insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) expression. *J Neurooncol* 54(1):15–22. <https://doi.org/10.1023/a:1012545311054>
  35. Evaluation of the health aspects of ascorbic acid, sodium ascorbate, calcium ascorbate, erythorbic acid, sodium erythorbate, and ascorbyl palmitate as food ingredients. Report No. 223-75-2004. Submitted by FDA in response to an FOI request in 1999. 46-48. Published online 1979
  36. Sarpooshi H, Haddadi M, Siavoshi M, Borghanani R (2017) Wound healing with vitamin C. *Transl Biomed* 8(4):1–4. <https://doi.org/10.21767/2172-0479.100139>
  37. El-Taouky MA, Salama SM, Abou-Shousha SA, Ismail SS, Saleh M (2006) Effects of chronic ethanol and vitamin C administration on production of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in rats. *Egypt J Immunol*. 13(1):1–10
  38. Elmore S (2007) Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 35(4):495–516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
  39. Nikolettou V, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N (2013) Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 1833(12):3448–3459. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.06.001>
  40. Moradi A, Palm M (2015) Selective non-contact field radiofrequency extended treatment protocol: evaluation of safety and efficacy. *J Drugs Dermatol* 14(9):982–985
  41. Spalding KL, Arner E, Westermark PO et al (2008) Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 453(7196):783–787. <https://doi.org/10.1038/nature06902>