

RELATA TECHNICA

INTERNATIONAL JOURNAL ON DERMOPHARMACOLOGICAL RESEARCH,
DERMOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND RELATED COSMETIC SUBJECTS

CUTE DIABETICA
SUPPORTO ED INTERVENTI MIRATI



PUBLISHED ON RELATA TECHNICA WEB SITE
[HTTP://WWW.RELATA.INFO](http://www.relata.info)

Cute diabetica: supporto ed interventi mirati

Vincenzo P.M. Rialdi (*), Paolo U. Giacomoni. (**)

(*) Vevey Europe S.p.A., Genova, Italy, (**) Insight Analysis Consulting, Madison, AL, USA

Tempo di lettura: 15'

ABSTRACT

Le principali cause delle disfunzioni cutanee nella pelle del diabetico possono essere un'eccessiva risposta infiammatoria, una notevole disidratazione cutanea e la perdita dell'organizzazione delle fibre elastiche nel derma. Fra i meccanismi molecolari invocati per spiegare tali fenomeni, la glicosilazione non enzimatica delle proteine (glicazione) sembra rivestire il ruolo più importante. Questo articolo descrive qualcuna delle cause di alcune patologie cutanee associate al diabete e suggerisce l'uso di ingredienti di grado cosmetico idonei per supportare la cute dei soggetti affetti da patologie conseguenti la glicazione ed anche da altre patologie riscontrate nella pelle diabetica il cui nesso con la glicazione non sia immediatamente evidente.

INTRODUZIONE

La patologia diabetica nelle sue varianti affligge oltre quattrocentoventi milioni (2014) di soggetti nel mondo, contro i centootto milioni del 1980⁽¹⁾. Vale a dire che una persona su sedici soffre di una patologia diabetica. In particolare l'incremento fra gli adulti di oltre diciotto anni risulta davvero importante ed allarmante (dal 4.7% del 1980 all'8.5% del 2014) e con picchi di prevalenza percentuale che nelle regioni del mediterraneo orientale raggiungono quasi il doppio della media mondiale.

Come è noto, la pelle del diabetico spesso presenta problematiche assai delicate che comportano valutazioni ed eventuali trattamenti molto attenti e specializzati. Offrire conforto a un diabetico sul piano cutaneo funzionale ed estetico è quindi possibile; richiede tuttavia uno studio e una classificazione accurata delle diverse manifestazioni. La prevenzione è certamente preferibile all'intervento riparativo, soprattutto in considerazione dell'alterata reattività delle strutture cutanee coinvolte.

Volutamente tralasciamo in questo studio le conseguenze sistemiche della patologia diabetica, indirizzando le nostre considerazioni sulle sue manifestazioni cutanee maggiormente probabili, come esito di uno stato meopratico diffuso. È ovvio, ma giova ricordarlo e ribadirlo, che la patologia primaria debba essere adeguatamente compensata e sotto costante controllo medico e alimentare specializzato, accompagnato da una corretta attività fisica e, in senso generale, da una vita rigorosamente priva di errori di conduzione. L'organismo del paziente diabetico è infatti soggetto ad un alterato metabolismo glucidico che conduce a fenomeni di glicosilazione non enzimatica (glicazione proteica), ad alterazioni delle attività enzimatiche e a conseguenze quali microangiopatia e aterosclerosi, degenerazione neuronale, fino alla comparsa di pericolosi fenomeni necrobiotici.

Il più comune fenomeno osservabile nei soggetti diabetici è l'aspetto invecchiato della loro pelle, da moderato a severo. Ciò è attribuibile principalmente alla disorganizzazione della struttura della matrice extracellulare del derma, soprattutto a carico di collagene e fibronectina. Le principali responsabilità sono da attribuirsi all'incremento delle metalloproteasi (MMP-1 collagenasi, e MMP-2, gelatinasi A), enzimi proteolitici del collagene, e della lisil ossidasi (LOX), enzima che costruisce ponti interfibrillari tra le microfibrille di collagene, con un meccanismo di cross-linking. Allo stato attuale, si ritiene che l'aumento di questi enzimi sia diretta conseguenza dell'anomalo metabolismo glucidico⁽²⁾.

Nella cute diabetica si verifica pertanto una frammentazione e disorganizzazione delle strutture dermiche di sostegno e di conseguenza una perdita più o meno marcata delle proprietà fisiche caratteristiche del derma: resistenza, elasticità e resilienza. Il soprastante strato epidermico non presenta generalmente danni strutturali diretti visibili per via microscopica ma subisce le conseguenze di un derma sensibilmente danneggiato e destrutturato, in termini di rallentata o mancata funzionalizzazione dell'idratazione (adeguato trasporto di acqua legata verso l'epidermide) e di quel sostegno strutturale e nutritivo continuativo di cui l'epidermide necessita per poter attuare il processo di cheratinizzazione in modo corretto e funzionale. La conseguenza ne è un aspetto invecchiato ed avvizzito⁽³⁾.

In questo articolo vengono discussi i possibili interventi topici per migliorare lo stato della pelle diabetica. L'aspetto formulativo e applicativo dovrebbe innanzitutto considerare l'impiego di eccipienti ed ingredienti attivi efficaci ma non enzimotossici, non ossidativi, non irritanti, sebosimili e che non producano alterazioni dei processi fisiologici e biochimici propri delle strutture della cute.

Cute diabetica

Tanto il diabete mellito insulino-dipendente quanto quello insulino-indipendente sono accompagnati da manifestazioni cutanee, la cui osservazione clinica è spesso di aiuto nella diagnosi del diabete medesimo. Queste manifestazioni sono state catalogate in dieci principali categorie⁽⁴⁾ come Necrobiosis lipoidica diabetorum, Acanthosis nigricans, Dermopatia Diabetica, Bullosis Diabeticorum, Ittero Cutaneo-ungulare, Ulcere Diabetiche, Infezioni Cutanee Diabetiche, Dermatosi perforante, Xanthoma eruttivo, e una più vasta categoria di Altre Dermatose. L'eziologia di queste manifestazioni è ignota e non esistono a tutt'oggi terapie mediche comunemente accettate.

Negli ultimi anni, è stato proposto che l'accumulazione dei cosiddetti Advanced Glycation Endproducts (AGE) rivesta un ruolo non trascurabile nella genesi delle complicazioni diabetiche^(5, 6). Gli AGE sono il risultato della glicazione non enzimatica, processo "spontaneo" che porta il glucosio libero a legarsi in modo covalente agli aminogruppi liberi delle proteine. A causa del livello elevato di glucosio nel siero, è plausibile quindi pensare che il tasso di AGE sia più elevato nei diabetici che negli individui sani.

Le conseguenze fisiologiche della glicazione delle proteine sono numerose: da un lato, quando la glicazione si verifica nel sito attivo di un enzima, l'attività enzimatica può essere fortemente modificata con alterazioni considerevoli sulla velocità della reazione catalizzata dall'enzima in questione, dall'altro la glicazione può influire sulle proprietà strutturali delle fibre mediante l'introduzione di modificazioni steriche in strutture che altrimenti sarebbero perfettamente organizzate e la matrice extra cellulare potrebbe quindi perdere le sue proprietà viscoelastiche. Infine, le proteine glicate acquisiscono un ruolo pro-infiammatorio⁽⁷⁾ e provocano la fuoriuscita di cellule immunologiche circolanti nei capillari con conseguenti cascate perossidative e degradazione delle fibre elastiche dermiche da parte di metalloproteinasi e mieloperossidasi attivate, e sono quindi associate ad una accelerazione dell'invecchiamento cutaneo^(8,9). I fenomeni di glicazione nella cute diabetica sono stati recentemente riassunti⁽¹⁰⁾ e l'effetto degli AGE sull'invecchiamento cutaneo è continuamente confermato⁽¹¹⁾.

I fenomeni che si possono attendere in conseguenza dell'accumulo degli AGE sono in accordo con le osservazioni sperimentali che mettono in luce tanto la presenza di grandi fasci di collagene disorganizzato nel derma ispessito presente nello scleroderma diabetico quanto la distruzione delle fibrille di ancoraggio, quanto ancora la spaccatura della lamina lucida osservata nella Bullosis Diabeticorum.

Infine, l'accumulazione degli AGE permette di comprendere l'ispessimento delle pareti vascolari e la fissurazione longitudinale delle fibre elastiche e la loro frammentazione nella cute diabetica^(12, 13) che ricordano le modifiche strutturali osservate nel corso dell'invecchiamento cutaneo⁽¹⁴⁾.

L'accumulo degli AGE nella cute diabetica è anch'esso noto fin dal secolo scorso^(15, 16) e la severità delle complicazioni nei pazienti con diabete mellito per più di diciassette anni⁽¹⁷⁾ presenta una correlazione diretta con l'accumulo di pentosidina, forse il primo degli AGE ad essere stato caratterizzato chimicamente. È stato più tardi osservato che l'autofluorescenza cutanea è in correlazione diretta con il tasso di AGE presenti⁽¹⁸⁾ e con la severità delle manifestazioni che accompagnano il diabete, come la retinopatia⁽¹⁹⁾ o la nefropatia⁽²⁰⁾ o le funzioni diastoliche⁽²¹⁾.

Questi risultati sembrano indicare una relazione di causa-effetto fra la presenza di AGE nella cute e le manifestazioni associate al diabete.

L'analisi sperimentale per comprendere la genesi delle patologie associate al diabete e per accertare il nesso di causa/effetto fra la presenza di AGE e le manifestazioni associate al diabete, è stata permessa dall'osservazione che iniezioni di Streptozotocina possono indurre il diabete nel ratto⁽²²⁾. È stato infatti osservato che l'accelerazione dell'accumulo di AGE nel ratto diabetico così come la formazione di cross-links nel collagene del tendine caudale possono essere inibiti dalla somministrazione di curcumina per os⁽²³⁾. Altri studi hanno dimostrato che dodici settimane dopo l'iniezione di Streptozotocina per via intraperitoneale, i ratti Sprague Dawley manifestano un diminuito spessore cutaneo, l'assenza delle strutture multilamellari dell'epitelio cutaneo, la degenerazione delle fibre di collagene cutaneo ed un aumento degli infiltrati di tipo infiammatorio⁽²⁴⁾.

Questi risultati sembrano implicare un ruolo causale della formazione degli AGE nei danni cutanei precoci indotti dal diabete, tanto più che è noto che un trattamento con insulina allevia le lesioni cutanee latenti nel ratto reso diabetico con Streptozotocina⁽²⁵⁾.

Si può quindi concludere che la cute diabetica è la sede di un'accelerata accumulazione di AGE, e che questa provoca l'attivazione di quei meccanismi che conducono alle manifestazioni cutanee associate al diabete. Sembra quindi plausibile trattare la cute del diabetico con agenti di cura capaci di ridurre il tasso di formazione e accumulo degli AGE, ed anche di aumentare il livello di idratazione o di diminuire la perdita di elasticità osservate in queste patologie.

Trattamenti potenzialmente efficaci

La formazione di AGE può verificarsi in diversi tessuti nel corpo umano. Quando si formano nei capillari e nelle arterie, gli AGE possono avere conseguenze nefaste nella genesi dell'aterosclerosi ed è quindi necessario evitarne la formazione e accelerarne la rimozione per restaurare uno stato funzionale del sistema cardiocircolatorio. A tutt'oggi non esiste trattamento farmacologico, accettabile sotto il profilo tossicologico, capace di rimuovere gli AGE dalle pareti arteriose.

Per mantenere e prolungare uno stato di buona salute negli organi del corpo umano e in particolare nella cute, e proteggerli contro i danni degli AGE, è necessario approntare una strategia articolata per evitare di dare l'avvio a quei meccanismi che conducono alle conseguenze descritte più sopra. Questa strategia potrebbe comportare trattamenti topici contenenti agenti idonei per prevenire la formazione di basi di Schiff tra zuccheri e aminogruppi liberi nelle proteine del tessuto cutaneo e la loro conversione in prodotti di Amadori e poi in AGE in concomitanza con agenti antiinfiammatori, con sostanze suscettibili di aumentare la sintesi del fattore naturale di idratazione (NMF) ed anche dei collagene connessi con la membrana basale dell'epidermide.

La glicazione può essere inibita da molte sostanze aventi diversi meccanismi d'azione che vanno dalla rimozione delle specie reattive dell'ossigeno alla chelazione di metalli di transizione, dalla riduzione della concentrazione degli zuccheri "liberi" alla destabilizzazione delle basi di Schiff, etc. Diversi derivati vegetali inibiscono la glicazione delle proteine, tanto in vivo quanto in vitro⁽²⁶⁾ e la curcumina possiede codesta attività quando è somministrata per os a ratti diabetici⁽²³⁾. Recentemente, la molecola LR-9 è stata proposta all'attenzione del mondo scientifico. Si tratta di un derivato del metilene bisfenilureido, capace di rimuovere i composti bicarbonilici, di chelare i metalli di transizione implicati nella formazione degli AGE e di inibire la formazione degli AGE quando viene somministrato al ratto⁽²⁷⁾. Un'altra via che potrebbe essere seguita per ridurre l'accumulazione di AGE nelle proteine della cute è l'applicazione topica di oligopeptidi con aminogruppi liberi, come per esempio l'oligolisina, che potrebbero reagire con zuccheri liberi e ridurre pertanto il tasso di glicazione nelle proteine residenti.

Altri ingredienti ancora posseggono la capacità di inibire la formazione degli AGE, come per esempio i seguenti che possono essere impiegati con successo a questo fine per la spiccata azione anti lipoperossidante e bioregolatrice:

Filagrinol[®], una miscela di estratto di polline e frazioni insaponificabili da olio di soia, olio d'oliva e olio di germe di grano con una forte azione protettiva, ed antiossidante; Salycuminol[®], modulatore locale della risposta infiammatoria cutanea con azione antilipoperossidante e cheratoplastica; Trioxene-LV[®], estere di acido citrico ad azione anti-radicali liberi e anti-lipoperossidante; ACS-AntiCytoStressor[®], un fitoderivato frazionato, bioregolatore fisiologico degli stress-ormoni.

Da tempo è noto che le proteine glicate hanno capacità pro-infiammatorie⁽⁷⁾ ed è noto altresì che il processo microinfiammatorio permanente giuoca il ruolo di gran lunga più importante nella genesi dell'invecchiamento cutaneo^(8,9). È quindi plausibile prendere in considerazione la possibilità di usare agenti topici antiinfiammatori per alleviare quelle manifestazioni cutanee del diabetico che sono la conseguenza di un processo infiammatorio surdimensionato. Appropriati modulatori della reazione infiammatoria possono essere formulati avvalendosi di attivi specializzati come Salycuminol[®], per contenere l'esagerata risposta infiammatoria sostenuta dalla pelle diabetica.

Un altro aspetto delle manifestazioni cutanee nel diabete è una drastica riduzione dell'idratazione, che potrebbe essere la semplice conseguenza della glicazione delle proteasi necessarie alla degradazione della filaggrina ed alla conseguente produzione del fattore idratante naturale (NMF). È noto che l'applicazione topica di Filagrinol (un attivatore della produzione di filaggrina) ha effetti assai rilevanti sul livello di idratazione dello strato epidermico⁽²⁸⁾. Agenti idratanti come Hyaluramine-S[®], precursore attivo dell'acido ialuronico che aumenta l'idratazione profonda e Dermonectin[®], precursore a basso peso molecolare della fibronectina funzionalizzante l'idratazione cutanea e Filagrinol[®], che aumenta l'NMF-Natural Moisturizing Factor, possono essere utilizzati per alleviare la sgradevole sensazione dovuta alla povera idratazione della cute diabetica.

Infine, è noto che la pelle diabetica ha un aspetto avvizzito, che è forse la conseguenza delle distorsioni imposte ai collagene IV e VII. Il tasso di rinnovo dei collagene IV e VII è abbastanza elevato: per esempio, il tasso di rinnovo del collagene VII nei topi è di qualche settimana⁽²⁹⁾. È quindi ragionevole considerare l'uso di ingredienti capaci di accelerare la sintesi dei collagene, e di accelerare la rimozione delle proteine glicate, in modo da ridurre il tempo reale in cui le proteine glicate sono presenti ad alta concentrazione nella membrana basale.

Agenti capaci di attivare la sintesi dei collagene che possono essere utilizzati per restaurare almeno parzialmente, le proprietà elastiche della cute diabetica possono essere ad esempio Collagenon®, precursore a basso peso molecolare del collagene che supporta, rinnova e ristruttura la struttura del collagene e Aminoefaderma®, una miscela bilanciata di poliprolina e E.F.A. con effetti elasticizzanti ed eutrofici che promuove lo sviluppo di nuove fibrille di collagene migliorando la resilienza cutanea.

Da ultimo, è noto che la cute diabetica è vittima di infezioni batteriche, è sensibile a bruschi salti di temperatura, reagisce eccessivamente

all'esposizione solare ed alle sostanze foto-tossiche, è suscettibile di discromie pigmentarie ed è permeabile all'accumulazione di lipidi, in particolare del B-carotene. Anche per queste manifestazioni esistono prodotti idonei⁽³⁰⁾.

Nella tavola sono riportati le manifestazioni cutanee associate al diabete, i siti anatomici dove esse si manifestano, il tipo delle lesioni che vi sono associate, le conseguenze strutturali e fisiologiche delle patologie e gli ingredienti idonei per il loro trattamento cutaneo.

DERMOPATIA	DISTRETTO CUTANEO PREMINENTE	LESIONI	IMPLICAZIONI	PREVENZIONE/SUPPORTO
Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum (NLD)	Derma dell'area pretibiale (donne > uomini)	Piccole papule Ampie placche non desquamanti a centro atrofico giallastro e margini edematosi	Ispessimento e degenerazione delle fibre collagene per precoce invecchiamento dei fibroblasti e rallentato turnover del collagene	Precursori attivi del collagene e della fibronectina <ul style="list-style-type: none"> • Collagenon • Dermonectin • Aminoefaderma • Salycuminol
Granuloma Anulare (GA) disseminato	Superficie cutanea, dorso delle mani e braccia	Lesioni ovali o circolari, da pochi millimetri ad alcuni centimetri di diametro, a cercine sollevato e zona centrale iperpigmentata o ipopigmentata	Parte superiore del derma	Antisettici a lento rilascio <ul style="list-style-type: none"> • Undelene • Udenat • Iodotrat
Lesioni atrofiche iperpigmentate	Area pretibiale distale	Piccole papule rossastre che evolvono in senso atrofico in 1-2 settimane	Assottigliamento dell'epidermide, ispessimento della parete dei vasi che decorrono nella zona papillare del derma e presenza di infiltrati perivascolari di natura linfocitocitaria e depositi emosiderinici, facilitati dall'esposizione al caldo e al freddo	Protezione della cute dagli sbalzi repentini di temperatura e dalle variazioni di umidità <ul style="list-style-type: none"> • Cetacene • PME • Salycuminol
Eritema persistente	Viso e collo, occasionalmente mani e piedi	Arrossamento con aree di dimensione variabile puntinate o a chiazze, anche di grandi dimensioni	Diminuita capacità della parete arteriolare ispessita di rispondere con la vasocostrizione agli stimoli fisiologici	Protezione dalle radiazioni solari e prevenzione delle conseguenze all'esposizione alle radiazioni solari <ul style="list-style-type: none"> • Megasol System • Filagrinol • Salycuminol

DERMOPATIA	DISTRETTO CUTANEO PREMINENTE	LESIONI	IMPLICAZIONI	PREVENZIONE/SUPPORTO
Follicolite, foruncolosi, impetigine, erispela, infiammazioni del sottocute fra le quali l'idrolipodistrofia distrettuale (cellulite)	Busto, braccia e viso o tutte le aree del corpo	Pustole o grave arrossamento	Infezioni batteriche della cute sostenute da Staphylococcus aureus e Streptococcus pyogenes (streptococco β -emolitico)	<ul style="list-style-type: none"> • Salycuminol • Braxicina • Sebopessina • Lipoplastidine Solanum Lycopersicum • Filagrinol • ACS-AntiCytoStressor • Azamide • Iodotrat • Undelene • Undamide
Eritrasma	Ascelle o fra le dita dei piedi	Macchie esfoliative rossastre o brune con odore atipico in caso di sudorazione (Corynebacterium minutissimum) o tessuto periungueale (Candida Albicans)	Infezione batterica della cute sostenuta da Corynebacterium minutissimum o da Candida Albicans	Barriera cutanea intatta Precursori attivi dell'acido ialuronico, del collagene, della fibronectina e stimolatori della produzione della filaggrina <ul style="list-style-type: none"> • Hyaluramine-s • Collagenon • Dermonectin • Filagrinol • Undelene • Undamide
Acanthosis Nigricans	Busto, braccia, collo, viso, inguine	Aree iperpigmentate mal delineate prevalentemente brune a superficie ispessita e vellutata	Iperpigmentazione spesso associata ad insulino-resistenza	Peeling chimico con cheratolitici non aggressivi e sostegno cheratoplastico <ul style="list-style-type: none"> • Keresine • Keratoplast • Azamide • Filagrinol
Xantoma	Tutto il corpo, in particolare viso, arti e glutei	Papille più o meno prominenti e demarcate o noduli di colore giallastro	Degenerazione della cute sostenuta dall'accumulo di lipidi, in particolare di colesterolo e trigliceridi	<ul style="list-style-type: none"> • Iodotrat • Zedomine • Salycuminol • Trioxene LV • Filagrinol • ACS-AntiCytoStressor
Carotenodermia	Tutto il corpo, in particolare viso ed arti	Ingiallimento più o meno uniforme della superficie cutanea	Deposito di carotene dovuto alla difficoltà di trasformazione in retinolo (vitamina A)	<ul style="list-style-type: none"> • Salycuminol • Trioxene LV • Filagrinol • ACS-AntiCytoStressor • Azamide
Porfiria cutanea tarda (PCT)	Tutto il corpo, in particolare viso ed arti	Vescicole, bolle ed ulcere nelle zone esposte alla luce solare	Reazione fototossica provocata da un aumento delle porfirine circolanti	Protezione dalle radiazioni solari e prevenzione delle conseguenze all'esposizione alle radiazioni solari <ul style="list-style-type: none"> • Megasol System • Filagrinol • Salycuminol

DERMOPATIA	DISTRETTO CUTANEO PREMINENTE	LESIONI	IMPLICAZIONI	PREVENZIONE/ SUPPORTO
Ematocromatosi o diabete bronzino	Tutto il corpo Triade: diabete mellito - cirrosi epatica - iperpigmentazione	Iperpigmentazione di colore bruno	Depositi epidermici di emosiderina con trasferimento della melanina dai melanociti ai cheratinociti	Modulatori della pigmentazione, antilipoperossidanti e normalizzatori del turnover cellulare <ul style="list-style-type: none"> • Azamide • Trioxene-LV • Salycuminol • Filagrinol
Scleredema Diabeticorum	Faccia, collo, torace, specialmente dorso	Gonfiore e tumefazione	Derma ispessito da due a tre volte rispetto alla normalità. Fasci di fibre collagene notevolmente ispessiti e più distanti fra loro. Aumento della quantità di mucopolisaccaridi acidi (acido ialuronico), aumento di acqua legata ed edema	<ul style="list-style-type: none"> • Salycuminol • Trioxene LV • ACS-AntiCytoStressor • Zedomine
Glicazione	Tutto il corpo	Precoce rugosità, più visibile sulla faccia e in prossimità delle giunture, con possibile leggera iperpigmentazione	Aumentata glicosilazione delle proteine del derma e contemporaneo incremento dei legami crociati che ne stabilizzano la struttura. Aumento progressivo della quantità di AGEs (Advanced Glycation End-products) e stato infiammatorio caratteristico	<ul style="list-style-type: none"> • Filagrinol • Salycuminol • Trioxene LV • ACS-AntiCytoStressor • Azamide

References

1. Global Reports on Diabetes, 2016
2. Argyropoulos AJ, Robichaud P, Balimunkwe RM, Fisher GJ, Hammerberg C, Yan Y, Quan T (2016) Alterations of Dermal Connective Tissue Collagen in Diabetes: Molecular Basis of Aged-Appearing Skin, *PloS One* 11, 2016 April 22, e0153806
3. Sakai S (2017) Dry Skin in Diabetes Mellitus and in Experimental Models of Diabetes. in : MA Farage, KW Miller, HI Maibach (Editors) *Textbook of Aging Skin*, Springer, 2017 pages 991-1002
4. Chakrabarty A, Norman RA, Phillips, TY (2002). Cutaneous Manifestations of Diabetes. *Wounds*: 14 (8)
5. De Groot J (2004) The AGE of the matrix: chemistry, consequence and cure. *Curr Opinions in Pharmacol.* 4:301-305
6. Ahmed, N (2005) Advanced Glycation Endproducts - role in pathology of Diabetic Complications. *Diabetes Res and Clin Pract*, 67:3-21
7. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, Cao R, Yan SD, Brett J, Stern D. (1995) Advanced Glycation Endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of V-CAM 1 in cultured human endothelial cells and in mice. *J. Clin. Invest.* 96 : 1395-1403
8. Giacomoni PU, D'Alessio P (1996) Skin Ageing: The Relevance of Antioxidants. In: Rattan S and Toussaint O (Editors) *Molecular Gerontology: Research Status and Strategies*. Plenum Press, New York, London, Pages 177-192
9. Giacomoni PU, Rein G (2017) Skin Aging: A Generalization of the Microinflammatory Hypothesis in: MA Farage, KW Miller, HI Maibach (Editors) *Textbook of Aging Skin*, Springer, 2017 pages 1289-1298
10. Pigeon H (2017) Glycation and Skin Aging, in: MA Farage, KW Miller, HI Maibach (Editors) *Textbook of Aging Skin*, Springer, 2017 pages 1247-1270
11. Gkogkolou P (2017) Advanced Glycation Endproducts (AGE): Emerging Mediators of Skin Aging, in: MA Farage, KW Miller, HI Maibach (Editors) *Textbook of Aging Skin*, Springer, 2017 pages 1675-1686
12. Braverman IM, Keh-Yen A (1984) Ultrastructural abnormalities of the Microvasculature and Elastic Fibers in the Skin of Juvenile Diabetics. *J Invest Dermatol* 82:270-274
13. Hanna W, Friesen D, Bombardier C, Gladman D, Hanna A (1987) Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol* 16 : 546-553
14. Vazquez F, Palacios S, Aleman N, Guerrero F (1996) Changes of the basement membrane and type IV collagen in human skin during aging. *Maturitas* 25:209-215
15. Marova I, Zahejsky J, Sehnalova H (1995) Non-enzymatic glycation of epidermal proteins of the stratum corneum in diabetic patients. *Acta Diabetol.* 32:38-43
16. Freitas JP, Filipe P, Guerra Rodrigo F (1997) Glycosylation and lipid peroxidation in skin and in plasma of diabetic patients. *C R Seances Soc Biol Fil.* 191:837-843
17. Sell DR, Lapolla A, Odetti P, Fogarty J, Monnier VM (1992) Pentosidine formation in skin correlates with the severity of complications in individuals with long standing IDDM. *Diabetes* 41:1286-1292
18. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, Thorpe SR, Baynes JW, Gans ROB, Smit AJ (2004) Increased accumulation of skin advanced glycation end products precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy *Diabetologia* 47:1324-1330

19. Hirano T, Iesato Y, Imai A, Chiba D, Murata T (2014) Correlation between diabetic retinopathy severity and elevated skin auto-fluorescence as a marker of advanced glycation endproducts accumulation in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complic* 28:729-734
20. Chabroux S, Canoui-Poitrine F, Reffet S, Mills-Joncour G, Morelon E, Colin C, Thivolet C (2010) Advanced Glycation Endproducts assessed by skin auto-fluorescence in type 1 diabetics are associated with nephropathy, but not retinopathy. *Diabetes Metab* 36:152-157
21. Willemsen S, Hartog JW, Hummel YM, van Ruijven MH, van der Horst IC, van Veldhuisen DJ, Voors AA (2011) Tissue advanced glycation endproducts are associated with diastolic function and aerobic exercise capacity in diabetic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 13:76-82
22. Vedere per esempio Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi MR, Jamshidi Sh, Farhangi A, Allah Verdi A, Mofidian SMA, Lame Rad B (2007) Induction of Diabetes by Streptozotocin in Rats. *Indian J Clin Biochem* 22 : 60-64
23. Shajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G (1998) Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochem Pharmacol* 56:1607-1614
24. Chen XF, Lin WD, Lu SL, Xie T, Ge K, Shi YQ, Zou JJ, Liu ZM, Liao WQ (2010). Mechanistic study of endogenous skin lesions in diabetic rats. *Exp Dermatol*. 19:1088-1095
25. Chen XF, Lin WD, Lu SL, Zhang LB, Zhang H, Liu ZM (2005). Amelioration of latent skin lesions in streptozotocin-induced diabetic rats by insulin. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 85:3176-3180
26. Sadowska-Bartoz I, Bartosz G (2015) Prevention of protein glycation by natural products by natural Compounds. *Molecules* 20:3309-3334
27. Figarola JL, Scott S, Loera S, Tessler C, Chu P, Weiss L, Hardy J, Rahbar S. (2003) LR-90 a new advanced glycation endproduct inhibitor prevents progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 46:1140-1152. Epub 2003 Jul 5
28. Giacomoni PU (2015) Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of Filaggrin and of inducers of Filaggrin production
29. Kühl T, Mezger M, Hausser I, Guey LT, Handgretinger R, Brucker-Truderman L, Nyström A (2016) Collagen-VII Half Life at the Dermal Epidermal Junction Zone: Implication for Mechanisms and Therapy of Genodermatoses. *J. Invest. Dermatol*. 136:1116-1123
30. Lexicon Vevy n 2, 2003

WHAT IS RELATA TECHNICA?

Starting from the beginning of the human story numberless substances have been applied on the skin to favour wound healing, for the management of skin diseases, or simply and perhaps more often for cosmetic aims. In sharp contrast, only in recent years, and with a great delay as compared with other fields of pharmacology, the study of the effects of chemicals on the skin moved from art to science; now it is soundly based on a rational approach. Regulatory Authorities classify substances and formulations to be applied on the skin in two distinct categories: drugs and cosmetics. This in order to prevent that harmful or extremely active chemicals, contained in cosmetic preparations, are used without medical control.

Nevertheless, all pharmacologists know that in its widest meaning drug is every substance capable of modifying cell function, and it is difficult to admit that chemicals used in cosmetic preparations are devoid of any influence on biochemical mechanisms of epidermal cells, in particular in the case of long-term treatments. Thus dermatopharmacology and cosmetology are at least overlapping disciplines, and there is no doubt that the same methodology should be employed in both fields.

Over the years Relata Technica has achieved a wide readership; at present its aim is to broaden the journal to make it a truly comprehensive dermatopharmacology research journal in which articles in all of the most interesting and exciting areas of modern skin care have their forum. As a consequence, Relata Technica should attract manuscripts concerning the pharmacokinetic behaviour and the pharmacodynamic activity of old and new chemicals used to control skin diseases or to prevent skin aging, as well as studies providing insights on which to base rational development of new compounds for medicinal or cosmetic use.

Investigations on the various aspects of the interaction of chemicals with the skin can be analysed by the use of several experimental models: the intact animal, fragments of surviving skin, keratinocytes cultures or the more sophisticated in vitro reconstructed human skin, subcellular fractions and pure enzyme systems. The end point examined in the study may be the macroscopic appearance of the skin, its histological, histochemical or ultrastructural features, and a biochemical or molecular marker.

An important aspect of dermatopharmacology, and even more of cosmetology, is safety assessment. Therefore the journal will be also very interested in publishing the results of research dealing with the local and systemic tolerability of new compounds. In this respect, one of the major goals of Relata Technica is to promote studies on the use and validation of the so called alternative assays which should have the final aim of substituting, at least for cosmetics, the use of laboratory animals in the assessment of systemic toxicity, local irritant activity and, in a broader sense, of any possible adverse effect.

Finally, Relata Technica should be the natural publication outlet for manuscripts concerning the formulation of dermatopharmaceutical and cosmetic preparations, and in particular for those which analyse the influence of the vehicle and other ingredients on the efficacy and tolerability of the active substance.

It is essential that the quality of papers published in Relata Technica be good and, on the other hand, it is important for the journal to process and publish papers promptly. We will make every possible effort to improve and shorten the review process, and I believe that Relata Technica will become a preeminent journal in the field of dermatopharmacology.

