



**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΣΕΥΠ
ΤΜΗΜΑ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Το Υαλουρονικό Οξύ στην Κοσμητολογία»



**ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΑ:
ΑΨΕΜΙΔΟΥ ΣΟΥΜΕΛΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:
ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΚΟΤΖΑΗΛΙΑ**

Θεσσαλονίκη 2018

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πτυχιακή αυτή εργασία εκπονήθηκε στο έβδομο εξάμηνο των σπουδών μου στο Α.Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης, της Σ.Ε.Υ.Π., στο τμήμα της Αισθητικής και Κοσμητολογίας, και αποτελεί εργασία καταγραφής του ρόλου του Υαλουρονικού οξέως στον τομέα της Κοσμητολογίας. Δεν είναι μόνον ένα εμπορικό προϊόν της μόδας,μα κάτι μεταξύ καλλυντικού και σούπερ τροφής. Το συναντούμε σε υγρή μορφή σε διάφορα σημεία του σώματός μας. Παχύρρευστο, δηλαδή με ιξώδες πιο μεγάλο και από της μελάσας, και διάφανο, λιπαίνει τις αρθρώσεις μας, βρίσκεται στους συνδετικούς ιστούς αλλά και μέσα στον βολβό του ματιού, βοηθάει να κλείσουν οι πληγές, όπου υπάρχουν. Γιατροί διαφόρων ειδικοτήτων το θεωρούν υπερπολύτιμο για τη δουλειά τους. Στην εργασία αυτή αναλύεται ο ρόλος του στο ανθρώπινο σώμα, η προέλευσή του , οι χρήσεις και η χρησιμότητά του ως συμπλήρωμα διατροφής.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

στον αδερφό μου τον Ραφαήλ,

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες το υαλουρονικό οξύ έχει λάβει κυρίαρχο ρόλο στο τομέα της Αισθητικής και της Ιατρικής.

Όντας ένα στοιχείο του οργανισμού μας το οποίο δρα λιπαντικά και ενυδατικά στους ιστούς , το υαλουρονικό διατηρεί την επιδερμίδα σφριγηλή και νεανική χαρίζοντας υγρασία και όγκο στο δέρμα.Παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη των κυττάρων, είναι η βάση της συγκράτησης νερού σε αυτά. Χρησιμοποιήθηκε δρώντας ως βοήθεια στις αρθρώσεις και έπειτα ως διορθωτικό των ατελειών του προσώπου.

Με την πάροδο του χρόνου, είτε μέσω της φυσικής διαδικασίας γήρανσης είτε μέσω της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως οι ρύποι και το ηλιακό φως, η φυσική αποθήκη του υαλουρονικού οξέος του οργανισμού υποβαθμίζεται και καταστρέφεται συνεπώς η συνολική του παραγωγή και λειτουργία. Ως συνέπεια το νερό δε συγκρατιέται, το δέρμα αφυδατώνει και παίρνει τη φυσική φορά της βαρύτητας.

Η πολύπλοκη μορφή του υαλουρονικού οξέως το καθιστά ευέλικτο ως προς τη χρήση του . Τα τελευταία 30 χρόνια έχουν αναπτυχθεί συνθετικές μορφές υαλουρονικού οξέος και χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικά στην οφθαλμολογία και στην ρευματολογία και έπειτα στην κοσμετολογία Πιο πρόσφατα, συνθετικές μορφές υαλουρονικού οξέος κατασκευάζονται για χρήση στην ενίσχυση του προσώπου.Είναι γενικότερα ένα ασφαλές υλικό, χωρίς να προκαλεί αντιδράσεις, εάν όμως δεν χρησιμοποιηθεί σωστά έχει πολλαπλές παρενέργειες.Θα μπορούσε να αποκαλεσθεί ως το ελιξήριο της νεότητας από ορισμένους , για ιστούς που δεν πάσχουν από κάτι σοβαρότερο παρα μόνο τη φυσική τους φθορά.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ,ΓΗΡΑΝΣΗ,ΑΝΑΝΕΩΣΗ, ΕΜΦΥΤΕΥΜΑ, ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ

SUMMARY

Over the last few decades, hyaluronic acid has played a leading role in the field of aesthetics and medicine.

Hyaluronic keeps the skin tightened and youthful, providing moisture and volume to the skin. Playing a key role in cell growth, is the basis of water retention in them. It was used as an adjunct to the joints and then as a correction of facial faults.

Over time, either through the natural aging process or through exposure to environmental factors such as pollutants and sunlight, the natural storehouse of hyaluronic acid in the body is degraded and it's total production and function is therefore destroyed. As a result, water is not held back, the skin dehydrates and takes the natural course of gravity.

The complex form of hyaluronic acid makes it flexible in its use. In the past 30 years, synthetic forms of hyaluronic acid have been developed and used therapeutically in ophthalmology and rheumatology and then in cosmetology. More recently, synthetic forms of hyaluronic acid are made for use in facial enhancement. It is generally a safe, non-reactive material, not properly used has multiple side effects. It could be called the elixir of youth by some, for tissues that do not suffer from anything more serious than just their natural wear.

KEY WORDS: HYALURONIC ACID, AGING, REJUVENATION, FILLERS, SUPPLEMENT

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΕΛΙΔΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ.....	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ.....	
1.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΟΥ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	9
1.2 ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΗ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	10
1.3 Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	11
1.4 ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	14
1.5 ΜΟΡΦΕΣ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	16
1.6 ΠΗΓΕΣ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	17
1.7 ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΑ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	19
1.8 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΩΜΑ.....	
2.1 ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	22
2.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	24
2.3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΟΛΙΓΟΜΕΡΩΝ ΤΟΥ.....	25

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΒΑΡΟΣ.....	
3.1 ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ.....	29
3.1.1 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΥΨΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ.....	29
3.1.2 ΚΛΑΣΜΑΤΑ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ.....	31
3.1.3 ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ.....	31
3.1.4 ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ.....	33
3.1.6 ΧΟΝΔΡΟΓΕΝΕΣΗ.....	35
3.1.7.ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....	35
3.1.8 ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΣΗΜΑΤΩΝ.....	35
3.1.9. ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΛΑΣΜΑΤΩΝ.....	35
3.2 ΕΠΟΥΛΩΣΗ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ.....	36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4.1 ΧΡΗΣΗ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ.....	38
4.1.1 ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ.....	38
4.1.2 ΜΑΤΙΑ.....	41
4.1.3 ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	41
4.1.4 ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ.....	41
4.2 ΧΡΗΣΗ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ.....	41
4.3 ΧΡΗΣΗ ΣΤΗ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ.....	42

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

5.1 ΣΥΜΒΟΛΗ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟΥ ΣΤΗ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΩΠΟΥ.....	44
5.2 ΔΗΜΟΦΗΛΕΣΤΕΡΕΣ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	44
5.3 ΤΟ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΩΣ ΕΝΕΣΙΜΟ ΥΛΙΚΟ.....	45
5.4 ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ FILLERS.....	50
5.5 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΔΑΣΗ.....	50

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

6.1 ΜΕΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ.....	51
6.1.1 ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΜΕΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	51
6.1.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	52
6.1.3 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	52
6.2 ERBIUM LASER.....	53
6.3 ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ.....	54

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

7.1 ΠΟΣΙΜΟ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ.....	56
7.2 ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ.....	57
7.3 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ.....	59
7.4 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΛΗΨΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ.....	60
7.5 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ.....	60
7.6 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ.....	61

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ

8.1 ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΩΝ.....	62
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ.....	63
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	65

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τόσο στο χώρο της υγείας, όσο και της κοσμετολογίας, το υαλουρονικό οξύ είναι μια έννοια που ακούγεται σχεδόν καθημερινά. Πρόκειται στην ουσία για έναν πολυσακχαρίτη, ένα φυσικό συστατικό του δέρματος που παίζει σπουδαίο ρόλο στην ενυδάτωση, την αντοχή, την ανάπλαση και την επούλωση του, ενώ μεταφέρει πρωτεΐνες και χάρη σε αυτά θεωρείται ο απόλυτος σύμμαχος νεότητας, λάμψης, φρεσκάδας και ομορφιάς, του οποίου οι ευεργετικές ιδιότητες επεκτείνονται και στην καλή υγεία του οργανισμού.

Παρόλα αυτά, με το πέρασμα των χρόνων, το δέρμα αλλάζει, με αποτέλεσμα τα επίπεδα παραγωγής του υαλουρονικού οξέος να μειώνονται αναπόφευκτα και η ποσότητα να μην είναι επαρκής για να καλύψει τις ανάγκες κάθε ηλικίας.

Δεδομένου, ότι οι γυναίκες αναζητούν διαρκώς νέες λύσεις για τη φροντίδα και την περιποίηση του δέρματος μας και για τη διατήρηση μιας εντυπωσιακής, αψεγάδιαστης όψης μας, το υαλουρονικό οξύ έχει μπει στις θεραπείες ομορφιάς, με την ενέσιμη για παράδειγμα μορφή του ή ως συστατικό διάφορων προϊόντων.

Βασικός στόχος της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση του υαλουρονικού οξέως ως στοιχείο στην κοσμητολογία. Το υαλουρινικό οξύ είναι στοιχείο του οργανισμού μας που βρίσκεται στο συνδετικό ιστό, στα οστά, στα μάτια μα κυρίως στο δέρμα. Είναι υπεύθυνο για την υγρασία, την ελαστικότητα του δέρματος και συμβάλλει στην παραγωγή του κολλαγόνου. Προτίμησα το θέμα αυτό διότι το υλικό αυτό μόλις πρόσφατα ανακαλύφθηκε και ήδη έχει γίνει ολοένα και πιο δημοφιλές κατά την τελευταία δεκαετία τόσο στις ιατρικές όσο και στις καλλυντικές βιομηχανίες ως τρόπος στόχευσης της διαδικασίας γήρανσης. Αρχικά αναφέρεται τι είναι του υαλουρονικό ως υλικό, οι ιδιότητες και οι χρήσεις του στη κοσμητολογία, ως ενέσιμο υλικό για τη βελτίωση των χαρακτηριστικών του προσώπου αλλά και ως συμπλήρωμα διατροφής. Οι πληροφορίες λήφθηκαν από το διαδίκτυο από ελληνικά και ξένα δημοσιευμένα άρθρα και σελίδες αισθητικής και ιατρικής. Δυστυχώς ο αριθμός των ελληνικών ερευνών πάνω στο υλικό αυτό ήταν μικρός, εξαιτίας της καινοτομίας του, τα στοιχεία στα άρθρα ήταν γενικευμένα και ανακριβή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

Ιστορία και ανακάλυψη του υαλουρονικού οξέως (ΥΟ)

1. Ορισμός:

Το όνομα υαλουρονικό οξύ προέρχεται ετυμολογικά από την Ελληνική λέξη «ύαλος» (και «ύελος»), που σημαίνει γυαλί και «ουρονικό οξύ» επειδή απομονώθηκε πρώτη φορά στο υαλοειδές υγρό του οφθαλμού (vitreous humor) και απέδιδε ένα μεγάλο ποσό ουρονικού οξέος.

Το όνομα δόθηκε από το Γερμανό βιο-χημικό Karl Meyer (1899-1990) στις ΗΠΑ κατά τη δεκαετία του 1930, ο οποίος εντόπισε στο μάτι μιας αγελάδας μια άγνωστη μέχρι τότε ένωση, της οποίας συστατικό ήταν και το ουρονικό οξύ.

Λόγω της διαύγειάς της, τη συνέδεσε «με την ελληνική λέξη ύαλος και έτσι προέκυψε το υαλουρονικό οξύ». Το υαλουρονικό οξύ βρίσκεται σε πολλά σημεία του σώματος και συνιστά το συνδετικό υλικό των ιστών.

Ο όρος υαλουρονικός αναφέρεται στη συζευγμένη βάση του υαλουρονικού οξέος. Αναφέρεται και ως υαλουρονάνη (Hyaluronan).

Η ιστορία συνεχίζεται, και ο γεννημένος στην Ουγγαρία, Balazs έζησε τα περισσότερα χρόνια της ζωής του σε Ηνωμένες Πολιτείες και Σουηδία, όπου επί εβδομήντα χρόνια, συνεχίζοντας το έργο του Karl Meyer, αφιερώθηκε σε έρευνες γύρω από τις θεραπευτικές ιδιότητες που μπορούσε να έχει το υαλουρονικό οξύ. Ο Meyer το έβρισκε στα μάτια της αγελάδας αλλά δεν ήταν εύκολο να γίνει βιομηχανική παραγωγή της ουσίας αυτής από μια τέτοια πηγή.

Ο Balazs σκέφθηκε τότε κάτι πολύ πιο αποδοτικό. Υαλουρονικό υπάρχει και στο λειρί του κόκορα, και είναι αυτό που το κάνει να είναι έτσι σπητό και θεαματικό. Ήταν λοιπόν εύκολο να μαζεύουν από τα σφαγεία τα λειριά που πετιόνταν ως άχρηστο υλικό και από εκεί να παίρνουν την πρώτη ύλη και έπειτα από επεξεργασία να βγαίνει η περιζήτητη ουσία σε καθαρή μορφή. Περιζήτητη όμως γιατί; Ο Balazs κατέθεσε αίτηση για δίπλωμα ευρεσιτεχνίας που έλεγε ότι το υαλουρονικό μπορούσε να υποκαταστήσει το ασπράδι του αβγού στη ζαχαροπλαστική.

Στη συνέχεια όμως αποδείχθηκε ότι ήταν πολύ πιο επικερδές να το

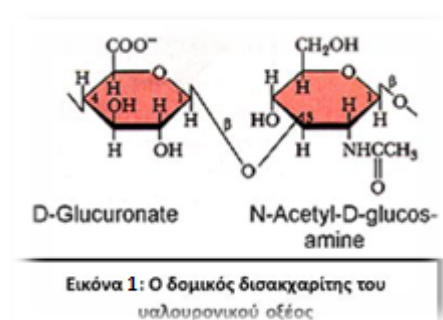
χρησιμοποιήσει για τη μείωση των πόνων που προξενούσε η αρθρίτιδα. Αργότερα κατάφερε να παράγει υαλουρονικό και με τις μεθόδους που προσέφερε πλέον η βιοτεχνολογία, δηλαδή με τη βοήθεια ανασυνδυασμένων μικροοργανισμών όπως είναι ο στρεπτόκοκκος ενώ θεωρείται μεγάλη η προσφορά του στο θέμα της χρήσης του υαλουρονικού στις εγχειρήσεις των ματιών.

Πριν 20 σχεδόν χρόνια, ένα ρεπορτάζ του τηλεοπτικού δικτύου ABC μας «σύστησε» με τους υπερήλικους κατοίκους ενός μικρού αγροτικού χωριού της Ιαπωνίας που παρέμεναν δραστήριοι ακόμα και στα 90 τους, δεν φορούσαν γυαλιά και η επιδερμίδα τους, έδειχνε ασυνήθιστα νεανική.

Το μυστικό τους; το διαιτολόγιό τους ήταν πλούσιο σε αμυλώδη λαχανικά, τροφές που ενεργοποιούσαν τη φυσική παραγωγή υαλουρονικού οξέως στον οργανισμό. Ήταν πλέον θέμα χρόνου, το «θαυματουργό» αυτό μόριο να περάσει πρώτα σαν ενέσιμο υλικό στα χέρια των πλαστικών χειρουργών και αμέσως μετά σαν βασικό συστατικό στη σύνθεση καινοτόμων ενυδατικών και αντιγηραντικών συνθέσεων.

Χρησιμοποιείται πλέον ευρέως σε καλλυντικά, φάρμακα και τρόφιμα για την υγεία και την ομορφιά.

1.2. Δομή και σύσταση υαλουρονικού οξέος



¹ Το dalton (Da) είναι ένα άλλο όνομα για την ενοποιημένη μονάδα ατομικής μάζας. Το dalton (Da) ή πιο βολικά το kDa είναι μια επιτρεπόμενη μη-SI μονάδα μοριακής μάζας ή μάζας μιας συγκεκριμένης ζώνης σε ένα διαχωριστικό πήκτωμα. Οι μοριακές μάζες των πρωτεϊνών συχνά εκφράζονται σε κιλοδαλτόνη (kDa ή kD).

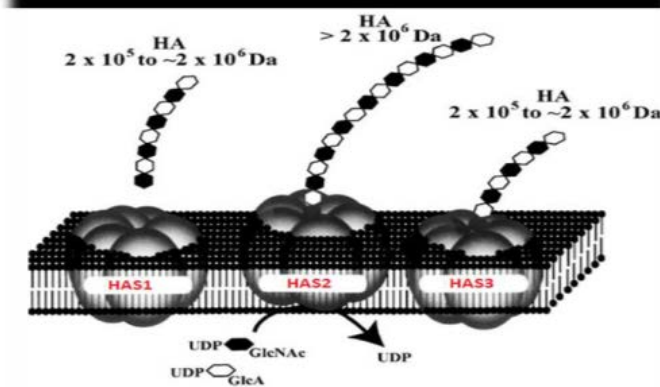
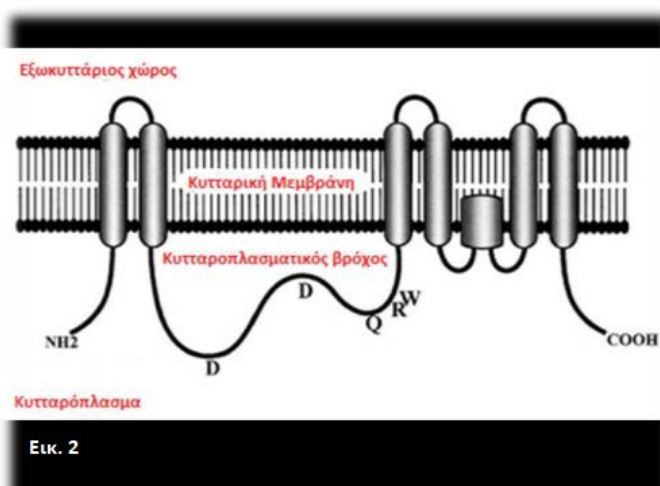
Το υαλουρονικό οξύ (Hyaluronic acid ή Hyaluronan - HA) αποτελεί έναν αρνητικά φορτισμένο, γραμμικό πολυσακχαρίτη, αποτελούμενο από επαναλαμβανόμενες μονάδες (β,1-4)-D-γλυκουρονικού οξέος-(β,1-3)-N- ακέτυλο-D-γλυκοζαμίνης.

Στην πρωταρχική του μορφή (n-HA) αποτελεί ένα πολυμερές με μοριακό βάρος μεγαλύτερο από 2×10^4 kDa, [1] εντοπιζόμενο στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία όλων των ζωικών ιστών, αν και σε μεγάλες συγκεντρώσεις ανευρίσκεται στο δέρμα, στο αρθρικό υγρό, στον εγκέφαλο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς και στο υαλοειδές σώμα του οφθαλμού. Το υαλουρονικό οξύ εμφανίζει ορισμένες αξιοσημείωτες διαφορές σε σχέση με τις υπόλοιπες γλυκοζαμινογλυκάνες:

1. Το υαλουρονικό οξύ δε συντίθεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και τη συσκευή Golgi, αλλά στην κυτταροπλασματική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης. Τρία ένζυμα που ονομάζονται συνθάσες του υαλουρονικού οξέος (Hyaluronic acid Synthases - HAS) είναι υπεύθυνα για τη σύνθεσή του. Λόγω του πολύ μεγάλου του μεγέθους, το υαλουρονικό οξύ εξωκυτταρώνεται πριν ακόμη ολοκληρωθεί η σύνθεσή του. Υπεύθυνο για τη μεταφορά του υαλουρονικού οξέος έξω από το κύτταρο θεωρείται ένα σύστημα διαμεμβρανικής μεταφοράς, γνωστό ως MRP5 (Multidrug Resistance Protein).
2. Το υαλουρονικό οξύ, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες γλυκοζαμινογλυκάνες, δε συνδέεται με πρωτεΐνες, προκειμένου να σχηματίσει πρωτεογλυκάνες.
3. Το υαλουρονικό οξύ δεν υφίσταται μετασυνθετικές τροποποιήσεις, όπως ο επιμερισμός και η προσθήκη σουλφυδρυλικών ομάδων, που προσδίδουν στις υπόλοιπες γλυκοζαμινογλυκάνες δομική πολυπλοκότητα και ποικιλομορφία και τις καθιστούν ικανές να συμμετέχουν σε μία σειρά διαφορετικών λειτουργιών. Ωστόσο, όπως θα αναφερθεί λεπτομερώς στη συνέχεια, το υαλουρονικό οξύ, παρά τη δομική του απλότητα, έχει την ικανότητα να συμμετέχει σε μία τεράστια ποικιλία διαφορετικών, συχνά αντικρουόμενων μεταξύ τους, λειτουργιών.

1.3 Η σύνθεση του υαλουρονικού οξέος.

Η πρόοδος στην επιστήμη της γενετικής μηχανικής επέτρεψε την απομόνωση των ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση του υαλουρονικού οξέος (HAS 1,2 και 3) και κατέστησε δυνατό τον εντοπισμό των γονιδίων που κωδικοποιούν τη σύνθεσή τους. Έτσι, είναι πλέον γνωστό ότι στο ανθρώπινο γονιδίωμα η HAS1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19q13.4, η HAS2 στο χρωμόσωμα 8q24.12 και η HAS3 στο χρωμόσωμα 16q22.1. Η μελέτη της αμινοξικής αλληλουχίας των τριών ενζύμων ανέδειξε σημαντική «ομολογία», τόσο μεταξύ τους, όσο και μεταξύ αυτών και ενζύμων που απομονώθηκαν από άλλα είδη και βακτήρια. Ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων έχει αναφερθεί και με τις γλυκυλοτρανσφεράσες της οικογένειας 2, τουλάχιστον όσον αφορά στην ενεργό περιοχή των ενζύμων. Οι ανθρώπινες συνθάσες του υαλουρονικού οξέος εμφανίζουν επτά διαμεμβρανικές περιοχές, δύο στο αμινοτελικό και πέντε στο καρβοξυτελικό τους άκρο.



Εικόνα 3 : Η δομή της συνθάσης του υαλουρονικού οξέος, με τις επτά διαμεμβρανικές περιοχές και τον κυτταροπλασματικό βρόχο και ο τρόπος, με τον οποίο συντίθεται το υαλουρονικό οξύ

Από: ItanoN, et al. IUBMB Life. 2002; 54(4): 195-9

Μεταξύ των διαμεμβρανικών περιοχών δημιουργείται ένας κυτταροπλασματικός βρόχος, ο οποίος θεωρείται ότι διαθέτει ενεργότητα γλυκοζυλοτρανσφεράσης (Εικ. 2). Ο πολυμερισμός του

υαλουρονικού οξέος λαμβάνει χώρα στην κυτταροπλασματική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης (στην περιοχή όπου εντοπίζεται ο βρόχος της HAS), ενώ ταυτόχρονα το νεοσυντιθέμενο πολυμερές μεταφέρεται στον εξωκυττάριο χώρο. (Εικ. 3).

Κάθε μία από τις τρεις διαφορετικές συνθάσες είναι ικανή να καταλύσει τη σύνθεση υαλουρονικού οξέος, χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα UDP- γλυκουρονικό οξύ και UDP-N-ακέτυλο-γλυκοζαμίνη.

Επιπλέον, είναι γνωστό ότι, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες γλυκοζαμινογλυκάνες, η σύνθεση του υαλουρονικού οξέος γίνεται *de novo* χωρίς, δηλαδή, τη βοήθεια επικουρικών πρωτεϊνών.

Από πειράματα που περιελάμβαναν την ενσωμάτωση των ανθρώπινων γονιδίων των συνθασών του υαλουρονικού οξέος σε κύτταρα χωρίς εγγενή ικανότητα σύνθεσης υαλουρονικού οξέος, φάνηκε ότι οι τρεις συνθάσες διαφέρουν αφενός στο ρυθμό κατάλυσης και αφετέρου στο μέγεθος του τελικού προϊόντος. Ανάλυση της ενεργότητας των τριών διαφορετικών ισομορφών της συνθάσης του υαλουρονικού οξέος έδειξε ότι τα τρία ένζυμα διαφέρουν όσον αφορά στην τιμή της K_m της αντίδρασης για τα δύο υποστρώματα (UDP-GlcNAc και UDP-GlcA), με την HAS1 να εμφανίζει την υψηλότερη. Αυτό πιθανόν να εξηγεί το χαμηλότερο ρυθμό σύνθεσης υαλουρονικού οξέος από τη HAS1 κάτω από φυσιολογικές ενδοκυττάρειες συγκεντρώσεις υποστρώματος.

Επιπλέον, ο γλυκοκάλυκας φορέων του γονιδίου της HAS1 ήταν σημαντικά μικρότερος από αυτόν φορέων των γονιδίων των δύο άλλων ενζύμων. Όσον αφορά στο μέγεθος του παραγόμενου πολυσακχαρίτη, ανασυνδυασμένη HAS3 συνθέτει υαλουρονικό οξύ με μοριακό βάρος 105-106 Da, μικρότερο από αυτό που παράγεται από ανασυνδυασμένες HAS1 και 2, των οποίων το προϊόν εμφανίζει μοριακό βάρος από 2×10^5 έως περίπου 2×10^6 Da.

Τέλος, φαίνεται ότι η HAS1 εμφανίζει μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής. Τα παραπάνω οδήγησαν στην υπόθεση, ότι η παρουσία τριών διαφορετικών ενζύμων με δραστικότητα συνθάσης του υαλουρονικού οξέος, καθώς και ο έλεγχος της ενεργότητας και της έκφρασης καθενός από αυτά ενδεχομένως παρέχει στο κύτταρο ευελιξία όσον αφορά στον έλεγχο της δομής, των χαρακτηριστικών και, επομένως, των λειτουργιών του παραγόμενου πολυσακχαρίτη.

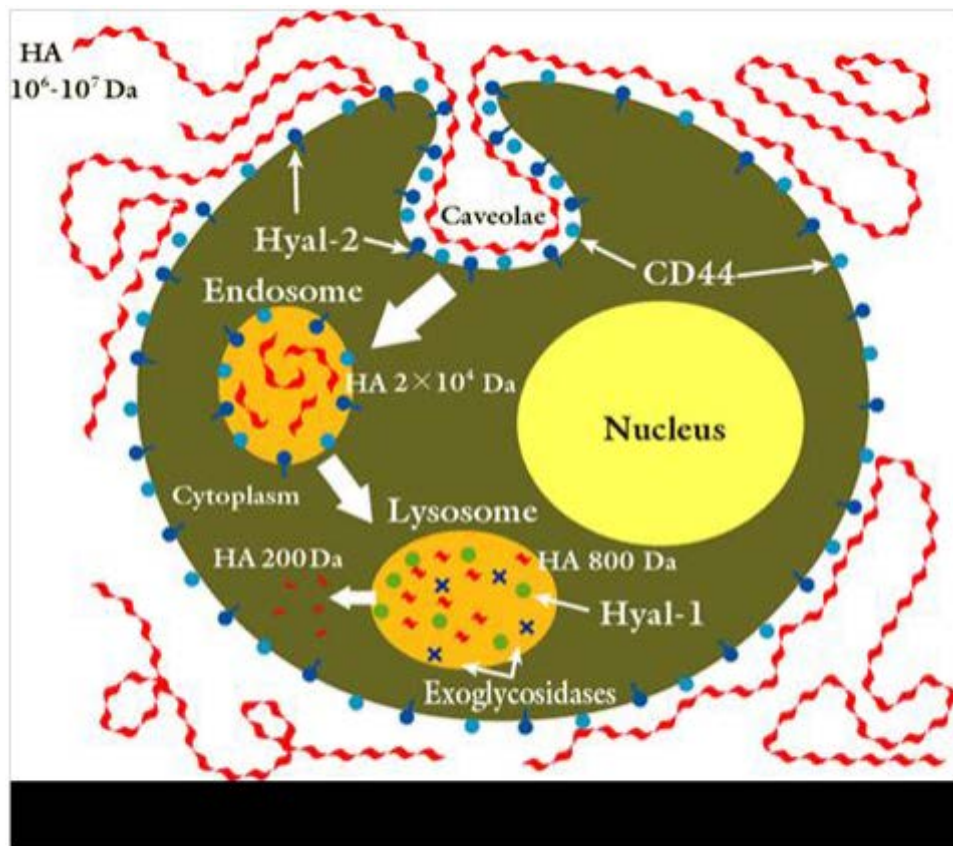
Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη ρύθμιση της σύνθεσης του υαλουρονικού οξέος δεν είναι επακριβώς γνωστοί. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι η σύνθεσή του διεγείρεται από διάφορους αυξητικούς παράγοντες, όπως ο Αιμοπεταλιακός Αυξητικός Παράγοντας (Platelet Derived Growth Factor - PDGF), ο Επιδερμιδικός Αυξητικός Παράγοντας (Epidermal Growth Factor – EGF), ο Αυξητικός Παράγοντας των Ινοβλαστών (basic Fibroblast Growth Factor - bFGF) και ο Μετατρεπτικός Αυξητικός Παράγοντας β (Transforming Growth Factor-β-1 - TGFβ1) και κάποιες κυτοκίνες, όπως η Ιντερλευκίνη- 1 (Interleukin-1 - IL-1) .

1.4 Καταβολισμός υαλουρονικού οξέος.

Η αποδόμηση του υαλουρονικού οξέος λαμβάνει χώρα μέσω τριών διαφορετικών οδών. Η σχετική συμμετοχή της καθεμίας στο συνολικό καταβολισμό παραμένει άγνωστη. Η πρώτη οδός είναι αυτή της ενδοκυττάριας πέψης, η οποία περιλαμβάνει τη σύνδεση του υαλουρονικού οξέος στην κυτταρική επιφάνεια, την ενδοκύττωση και, τελικά, την αποδόμησή του.

Η ενδοκυττάρια πέψη συμβαίνει μέσω μίας σειράς συνεργών ενζυμικών αντιδράσεων, με το προϊόν της μίας να αποτελεί το υπόστρωμα για την επόμενη αντίδραση κ.ο.κ. Κατά τον τρόπο αυτό, το αρχικά υψηλού μοριακού βάρους (της τάξης 105-106 kDa) πολυμερές αποδομείται σταδιακά παράγοντας κλάσματα προοδευτικά μειούμενου μεγέθους.

Η όλη διαδικασία αρχίζει με την πρόσδεση του υαλουρονικού οξέος στην κυτταρική μεμβράνη. Η σύνδεση αυτή γίνεται μέσω των κύριων υποδοχέων του υαλουρονικού οξέος, CD44 και RHAMM (Receptor for HA Mediated Motility). Άλλοι υποδοχείς ενδεχομένως να παίζουν κάποιο δευτερεύοντα ρόλο. Δύο ένζυμα που ονομάζονται Υαλουρονιδάσες 1 και 2 (Hyaluronidases - Hyals1 και 2) είναι κατ'εξοχήν υπεύθυνα για τον καταβολισμό του υαλουρονικού οξέος σε σωματικούς ιστούς. Η Hyal2 είναι συνδεδεμένη στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και επιτελεί την αρχική κάθαρση του υαλουρονικού οξέος, παράγοντας πολυσακχαρικά κλάσματα με μοριακό βάρος περίπου 20 kDa, αποτελούμενα από, περίπου, 100 σάκχαρα. Τα κλάσματα αυτά, στη συνέχεια εισέρχονται στο κύτταρο μέσα σε ενδοσώματα και τελικά σε λυσοσώματα, όπου διασπώνται από την Hyal1, παράγοντας κατά κύριο λόγο τετρασακχαρίτες. Τα τελικά σάκχαρα (γλυκουρονικό οξύ και γλυκοζαμίνη) απελευθερώνονται, εν τέλει, στο κυτταρόπλασμα, όπου είτε χρησιμοποιούνται σε άλλες μεταβολικές διεργασίες, είτε αποδομούνται (Εικ. 4).



Εικόνα 4 : Η οδός της ενδοκυττάριας πέψης του υαλουρονικού οξέος

Έχουν ταυτοποιηθεί και άλλες υαλουρονιδάσες (Hyal3, Hyal4, Ph-20/SPAM1 και HyalP1) και είναι, πλέον, γνωστή η θέση των γονιδίων όλων των υαλουρονιδασών στο ανθρώπινο γονιδίωμα . Ωστόσο, οι υπόλοιπες υαλουρονιδάσες (με εξαίρεση την Ph-20 που ανευρίσκεται στο σπέρμα θηλαστικών) δε φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στον καταβολισμό του υαλουρονικού οξέος .

Η δεύτερη οδός καταβολισμού λαμβάνει χώρα σε ιστικό επίπεδο. Το υαλουρονικό οξύ που απελευθερώνεται από την εξωκυττάρια ουσία περνάει στην κυκλοφορία του αίματος και στα λεμφαγγεία, με τις τελικές καταβολικές διεργασίες να λαμβάνουν χώρα στο ήπαρ, στους νεφρούς και, πιθανώς, στο σπλήνα .

Τέλος, αποπολυμερισμός του υαλουρονικού οξέος μπορεί να συμβεί και από ελεύθερες ρίζες κάτω από οξειδωτικές συνθήκες και προάγεται από δισθενή κατιόντα .Οι ελεύθερες ρίζες και οι υαλουρονιδάσες μπορεί να δρουν συνεργικά κάτω από διάφορες παθολογικές συνθήκες.

1.5 Αποδόμηση υαλουρονικού οξέος

Στα θηλαστικά, η ενζυματική αποδόμηση του HA προκύπτει από τη δράση τριών τύπων ενζύμων: υαλουρονιδάση (έρπη), β-υ-γλυκουρονιδάση και β-N-ακετυλοεξοζαμινιδάση. Σε όλο το σώμα, αυτά τα ένζυμα βρίσκονται σε διάφορες μορφές, ενδοκυτταρικά και στον ορό. Γενικά, η υποείδος διασπά το υψηλό μοριακό βάρος HA σε μικρότερους ολιγοσακχαρίτες ενώ β-d-γλυκουρονιδάση και β-N-ακετυλοεξοζαμινιδάση περαιτέρω αποικοδόμηση των θραυσμάτων ολιγοσακχαρίτη από αφαιρώντας τα μη αναγωγικά τελικά σάκχαρα (Leach και Schmidt, 2004). Τα προϊόντα αποδόμησης της υαλουρονάνης, ολιγοσακχαρίτες και πολύ χαμηλού μοριακού βάρους υαλουρονάνη, παρουσιάζουν προ-αγγειογόνες ιδιότητες. Καταλύοντας την υδρόλυση του υαλουρονικό οξύ, ένα σημαντικό συστατικό της διάμεσης φράγμα, η υαλουρονιδάση μειώνει το ιξώδες του υαλουρονικό οξύ, αυξάνοντας έτσι τη διαπερατότητα των ιστών. Συνεπώς, χρησιμοποιείται στην ιατρική σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για να επιταχύνουν διασποράς και παράδοσης. Η πιο κοινή εφαρμογή είναι σε οφθαλμική χειρουργική επέμβαση, στην οποία χρησιμοποιείται συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά. Μερικά βακτήρια, όπως *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes et pneumoniae* και *Clostridium perfringens*, παράγουν υαλουρονιδάση ως μέσο αύξησης κινητικότητα μέσω των ιστών του σώματος και ως αντιγονικό μεταμφίεση που εμποδίζει την αναγνώρισή τους από τα φαγοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

1.6 Μορφές υαλουρονικού οξέος.

Οι δράσεις του είναι πολλές και σε πολλά επίπεδα. Χρησιμοποιείται ως ελαστικό διάφανο gel (ενέσιμο εμφύτευμα) για την βελτίωση των ρυτίδων γήρανσης και αύξηση του όγκου των χειλέων, επίσης στην μεσοθεραπεία προσώπου (Mesolifting) είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με πολυβιταμίνες με αποτέλεσμα να προσδίδει στο δέρμα σφρηγιλότητα, όγκο, φυσική ελαστικότητα και σύσφιξη όπως επίσης και βαθιά ενυδάτωση.

Ακόμα το υαλουρονικό οξύ εμπεριέχεται σε πολλές αντιγηραντικές – αντιρρυτιδικές

κρέμες με αποτέλεσμα την βελτίωση της εκτατικότητας, πλαστικότητας, ελαστικότητας και του τόνου του δέρματος επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα βαθιά ενυδάτωση.

Επίσης το υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιείται σε μορφή κρέμας, γέλης, spray, ή επιθεμάτων με τη μορφή εμποτισμένης γάζας στο πρόσωπο μετά από επεμβατικές ή μη επεμβατικές τεχνικές ανάπλασης προσώπου όπως χημικά peeling (TCA, AHA), δερμοαπόξεση (dermabrasion), επεμβατική laser ανάπλαση (laser resurfacing), μικροδερμοαπόξεση (microdermabrasion), μη επεμβατική laser ανάπλαση (soft laser rejuvenation), μεσοθεραπεία προσώπου, καθώς επίσης και γενικά ως ένα πάρα πολύ καλό επουλωτικό του δέρματος μετά από τραύματα, εκδορές, εγκαύματα, χειρουργικές τομές κλπ.

1.7 Πηγές υαλουρονικού οξέος.

Οι πηγές του ΥΟ για κάθε χρήση είναι τρεις: α) από το λειρί του πετεινού, β) από τον στερνικό χόνδρο της όρνιθας και γ) από ειδική ζύμωση κατά η καλλιέργεια ενός είδους στρεπτόκοκκου. Από το 2010 και μετά αναπτύχθηκε μια νέα, ακόμα πιο ασφαλής μέθοδος βιοτεχνολογικής παραγωγής υαλουρονικού οξέος-από το βακτήριο *Bacillus subtilis*-, την οποία εφαρμόζει και εξελίσσει διαρκώς η βιομηχανία καλλυντικών. Η καθαρότητα των δύο πρώτων πηγών κυμαίνεται από 10-20% με τις καλύτερες συνθήκες, ενώ η καθαρότητα της 3ης πηγής πλησιάζει το 90%. Ακόμη το μοριακό βάρος του ΥΟ που προκύπτει από τις δύο πρώτες πηγές δεν ξεπερνά τα 200.000 daltons, ενώ από την ειδική ζύμωση από καλλιέργεια στρεπτοκόκκων προκύπτει ΥΟ με μοριακό βάρος 700.000 daltons και περισσότερο. Εύκολα λοιπόν μπορεί κανείς να επιλέξει την πηγή που θα προμηθευθεί το ΥΟ για διατροφικό συμπλήρωμα

Η αρχική παραγωγή σκευασμάτων υαλουρονικού νατρίου πρώτης γενιάς, γινόταν από ιστούς ζωικής προέλευσης, και ιδίως από ακρολοφίες πουλερικών (λειρί κόκκορα). Η διαδικασία παραγωγής ήταν πλύση με απορρυπαντικά και αλκοόλη, θέρμανση, πολτοποίηση, κονιορτοποίηση, εκχύλιση με αλκοόλη και έτσι είχαμε τα υαλουρονικά πρώτης γενιάς βραχείας και διασταυρούμενης αλύσου ζωϊκής προέλευσης. Τα υαλουρονικά αυτά είχαν Μοριακό Βάρος 500-730 kDaltons

(Hylan A) και ορισμένα εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται και σήμερα (πχ HYALART®).

Τα υαλουρονικά δεύτερης γενιάς παράγονταν από Hylan A, και με επεξεργασία με φορμαλδεΰδη, παραγόταν το Hylan B (παχύρρευστη γέλη). Στη συνέχεια ένα μίγμα αποτελούμενο από 20% Hylan B και 80% Hylan A επεξεργάζονταν με σουλφοξειδίο του βινυλίου και παραγόταν το Hylan GF-20 (SYNVISC® και EUFLEXXA®). Οι Γάλλοι Chevalier X, Jerosch J, Goupille P et al. δημοσίευσαν το έτος 2010 διπλή τυφλή πολυκεντρική μελέτη - εργασία περί επιτυχούς χρήσης Hylan G-F 20 σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα του γόνατος.

Τα τελευταία χρόνια έχουμε την παραγωγή υαλουρονικών τρίτης γενιάς, ή ορθότερα Υψηλής Καθαρότητας υαλουρονάνες (Highly Purified Hyaluronan, HPH). Πρόκειται για βιοτεχνολογικά προϊόντα με πλήρη καθαρότητα, που παράγονται από καλλιέργειες κυττάρων. Επιλέγεται η αφαίρεση του εκτός κυτταρικής μεμβράνης υαλουρονικού, γίνεται αύξηση της κυτταρικής σειράς, ζύμωση σε βιοαντιδραστήρα, παραγωγή μεγάλου αριθμού κυττάρων, διήθηση σε γέλη πυριτίου (Silica Gel), κατακράτηση προσμίξεων, διατήρηση του κυτταρικού τοιχώματος, καθίζηση, περαιτέρω καθαρισμός, έκπλυση (το υαλουρονικό εκπλένεται από τα κυτταρικά τοιχώματα και συλλέγεται) και τελικά παράγεται καθαρό υαλουρονικό οξύ, μακράς μη διακλαδούμενης αλύσου. Τα υαλουρονικά αυτά έχουν μοριακό βάρος είτε 1800-2000 kDaltons είτε 2400 - 3600 kDaltons».

Εκτός από συστατικό σε καλλυντικές φόρμουλες, το υαλουρονικό οξύ το συναντάμε και σε συμπληρώματα διατροφής και σε τροφές. Έρευνες που έγιναν σε ένα χωριό της Ιαπωνίας σχετικά με τη μακροζωία και την καλή φυσική κατάσταση και υγεία των κατοίκων του, που δεν παρουσίαζαν προβλήματα αρθρίτιδας, έδειξαν ότι οι άνθρωποι εκεί διατηρούσαν υψηλά επίπεδα υαλουρονικού οξέος στο σώμα τους λόγω της ποσότητας που προσλάμβαναν μέσα από το διαιτολόγιό τους. Η διατροφή τους, δηλαδή, ήταν πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, που είναι καλές πηγές γλυκοζαμινογλυκάνων (δηλαδή υαλου-ρονικού οξέος) – καλύτερες πηγές είναι η γλυκοπατάτα και τα παντζάρια, τα φασόλια σόγιας και τα υποπροϊόντα τους. Άλλη φυσική πηγή γλυκοζαμινογλυκάνων είναι το κρέας, αρκεί να επιλέγετε κομμάτι που βρίσκεται κοντά σε μέρη συνδετικών ιστών, όπως το μοσχαρίσιο «ποντίκι» και το μπούτι του κοτόπουλου.

1.8

Εμφυτεύματα

υαλουρονικού

οξέος

Τα εμφυτεύματα υαλουρονικού οξέος εισήχθησαν στην ευρωπαϊκή αγορά το 1996 για τη διόρθωση των ρυτίδων του προσώπου . Το 2003 επετράπη στους πλαστικούς χειρουργούς η χρήση ενέσιμου υαλουρονικού οξέος για το γέμισμα των ρυτίδων. Υπάρχουν δύο τύπο υαλουρονικού οξέος , το ζωικής και το μη ζωικής προέλευσης υαλουρονικό οξύ.

Το σκέυασμα Hylaform είναι ζωικής προέλευσης και προέρχεται από το λερί του κόκκοκα. Παρασκευάζεται από την εταιρία Genzyme biosurgery και διανέμεται από την εταιρεία Inamed aesthetics. Η συγκέντρωση του υαλουρονικού οξέος που περιέχει είναι 5,5mg/ml. Πήρε πρόσφατα έγκριση από τον FDA . Κυκλοφορεί σε τρεις διαφορετικούς τύπους ανάλογα με την πυκνότητα του υαλουρονικού οξέος που περιέχει για τη διόρθωση ρυτίδων διαφορετικού βάθους Hylaform Fine Line, Hylaform και Hylaform Plus.

Το σκέυασμα Restylane είναι μη ζωικής προέλευσης σταθεροποιημένο υαλουρονικό οξύ (Nasha Gel) . Παράγεται από καλλιέργειες μη παθογόνων στρεπτόκοκκων (S.equi/ S. Zooeridemicus). Παρασκευάζεται από την εταιρεία Q-MED (Upsala,Sweden) . Η συγκέντρωση του υαλουρονικού οξέος που περιέχει είναι 20mg/ml. Πήρε πρόσφατα έγκριση από τον FDA. Κυκλοφορεί σε τέσσερις τύπους ανάλογα με την πυκνότητα του υαλουρονικού οξέος που περιέχει για την διόρθωση ρυτίδων διαφορετικού βάθους: Restylane Touch (Fine Line), Restylane , Perlane και Restylane SubQ. Διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το μέγεθος των σωματιδίων υαλουρονικού οξέος που εκφράζεται ως αριθμός σωματιδίων ανά ml. Για το υαλορονικό οξύ μη ζωικής προέλευσης δεν υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης ιών, ριση ή άλλων ζωικών σωματιδίων. Εάν υπάρχει δυνητικά τέτοιος κίνδυνος για το υαλουρονικό οξύ ζωικής προέλευσης δεν έχει αναφερθεί.

Το υαλουρονικό οξύ ενδείκνυται για την διόρθωση ατελειών του περιγράμματος του προσώπου, για ουλές ακμής, και για άλλες διατάσιμες ατροφικές ουλές του προσώπου, για τη διαμόρφωση των χειλέων , για τις ρινοπαραρειακές αύλακες, για τη διόρθωση ρυτίδων του προσώπου (μέτωπο, μεσόφρυο, περιοφθαλμικές και

περιστοματιές – κάθετες ρυτίδες ή ρυτίδες καπνιστών , γωνίες των χειλέων μονιλιασική συγκειλίτιδα και για την εμβύθιση των παρειών.

Τα εμπορικά διαθέσιμα σκευάσματα που κυκλοφορούν είναι:

- Ανθρώπινο υαλουρονικό υγρές: MW = 4000-7000 kDa (kDaltons), ELA=117, VIS=45
- Ανθρώπινο υαλουρονικό Οστεοαρθρίτιδος: MW = 1000 kDaltons, ELA=1,9, VIS=1,4
- Arthryal®, Meditron (Italia), MW= 1800-2000 kDaltons, ELA=0,6, VIS=3
- Euflexxa® BioTechnology General (Israel), (HPA), MW=2400-3600 kDaltons, ELA=92, VIS=37
- Gonilert®, Verisfield (United Kingdom), MW=1800–2000 kDaltons, ELA=0,6, VIS=3
- Go-On®, Faran (GR), MW=1600-2400–3600 kDaltons, ELA=92, VIS=37
- Hyalart®, Fidia (Italia), MW= 500-730 kDaltons, ELA=0,6, VIS=3
- Hyalubrix® Fidia (Italia), MW= High Molecular Weight Sodium Hyaluronate, Δοσολογία: 3 ενέσεις 2ml, 30 mg, 1,5%
- Hyalgan® Sanofi/Aventis (USA), MW = 500-730 kDaltons, ELA=0,6, VIS=3
- Monovisc®, Anika Therapeutics (USA), MW=2400-3600 kDaltons, ELA=92, VIS=37
- Orthovisc®, USA, MW=1000-2900 kDaltons, ELA=?, VIS=?
- Synvisc®, Wyeth (USA), Hylan GF-20, MW=2400-3600 kDaltons, ELA=92, VIS=37
- Viscure®, Cube (United Kingdom), MW=1800-2000 kDaltons, ELA=0,6, VIS=3
- Yardel® Libytec, Impfstoffwerk (Germany), MW=1800-2000 kDaltons, ELA=0,6, VIS=3

Το υαλουρονικό οξύ είναι ένα ασφαλές και δοκιμασμένο προϊόν και με όποιο

τρόπο ή μορφή και αν χρησιμοποιείται έχει σκοπό του την αποκατάσταση ή

βελτίωση προβλημάτων του δέρματος. Έχει σπουδαία αξία χρήσης τόσο σε ιατρικές όσο και σε αισθητικές εφαρμογές

1.9 Αλληλεπιδράσεις ΥΟ.

Το ΥΟ πρώτον, αλληλεπιδρά με αυτοκρινή τρόπο με τους υποδοχείς του στην κυτταρική επιφάνεια στο ίδιο κύτταρο. Δεύτερον, αλληλοεπιδρά με παρακρινή τρόπο με ποικιλία μορίων της εξωκυττάριας ουσίας γειτονικών κυττάρων. Λόγω της γιγάντιας φυσικής του δομής, το ΥΟ μπορεί να αλληλεπιδράσει με περισσότερα από ένα κύτταρα. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις έχει βρεθεί ότι είναι ουσιαστικές στην δομή και την αρχιτεκτονική πολλών ιστών .

Ένα απλό πολυμερές ΥΟ μπορεί να ενωθεί με εκατοντάδες πρωτεΐνες του εξωκυττάριας χώρου, που με την σειρά τους μπορούν να ενώσουν κι άλλες πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας. Αυτά τα μεγάλα σύμπλοκα της εξωκυττάριας ουσίας μπορούν επίσης να ενωθούν με την επιφάνεια του κυττάρου μέσω των ΥΟ υποδοχέων.

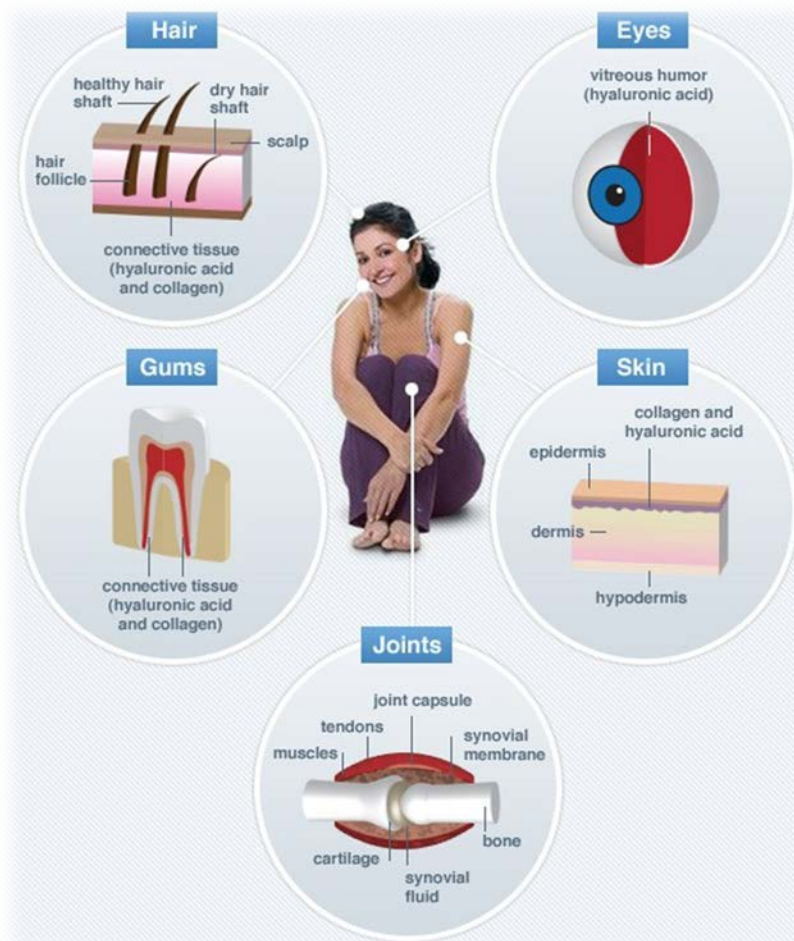
Τρίτον, τα νεοσχηματισθέντα ΥΟ που εκκρίνονται από το κύτταρο, μπορούν συνακόλουθα να αλληλεπιδρούν με αρκετούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις συμβάλλουν σε 3 σημαντικές φυσιολογικές διαδικασίες: μεταγωγή σήματος, σχηματισμό περικυττάριας καλύπτρας και εσωτερίκευση μέσω υποδοχέων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Υαλουρονικό οξύ στο ανθρώπινο σώμα

2.1 Ρόλος του υαλουρονικού οξέος.

Στο σώμα, το υαλουρονικό οξύ εμφανίζεται στη μορφή άλατος, νατρίου και βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε αρκετούς μαλακούς συνδετικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος,



ομφαλίου λώρου, αρθρικού υγρού και υαλώδους υγρού.

Ανευρίσκεται στην μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία και γεμίζει το χώρο μεταξύ των κολλαγόνων και των ελαστικών ινών.

Υψηλές συγκεντρώσεις του ανευρίσκονται στον συνδετικό ιστό, στο υγρό που περιβάλλει τον οφθαλμό, στους αρθρικούς χόνδρους, το αρθρικό υγρό και στο δέρμα. Είναι

υδρόφιλη ουσία και έχει την ικανότητα να κατακρατά μεγάλες ποσότητες νερού (1000 φορές το βάρος του).

Είναι δομικά, φυσικά, χημικά και βιολογικά ταυτόσημο σε όλους τους ιστούς όλων των ειδών και αυτό το καθιστά την ιδανική ουσία για χρήση ως βιολογικό υλικό στην ιατρική και στην αισθητική.

Το υαλουρονικό οξύ στη φυσική του μορφή έχει βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (1-2 μέρες) στον συνδετικό ιστό. Επομένως στην πρωταρχική του μορφή το υαλουρονικό οξύ δεν έχει επαρκή αντίσταση στην αποδόμηση ώστε να

χρησιμοποιηθεί για την αύξηση των μαλακών μορίων. Ωστόσο με τη βοήθεια της διαδικασίας δημιουργίας διασταυρούμενων δεσμών (cross-linking) μεταξύ των αλυσίδων του πολυσακχαρίτη, έχουν παρασκευαστεί παράγωγα του φυσικού αυτού πολυμερούς με παρόμοιες ιδιότητες.

Δημιουργείται μια αδιάλυτη στο νερό ιξοελαστική γέλη (viscoelastic gel), η οποία διατηρεί τη βιοσυμβατότητα και τις βιολογικές ιδιότητες της φυσικής ουσίας και παρέχει παρατεταμένο χρόνο παραμονής στο χόριο. Όσο περισσότεροι οι διασταυρούμενοι δεσμοί τόσο μεγαλύτερη η γλοιότητα και τόσο πιο αδιάλυτη είναι η γέλη. Αποτέλεσμα αυτής της βιομηχανικής επεξεργασίας του υαλουρονικού οξέος είναι ότι περιέχονται υπολείμματα πρωτεϊνών (ίχνη) συνδεδεμένων με το υαλουρονικό οξύ που μπορεί να ευθύνονται εν μέρει για αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Το υαλουρονικό οξύ είναι θεμελιώδες στοιχείο του κυρίως δέρματος (που είναι γνωστό και ως χόριο) και παράγεται από τους ινοβλάστες. Πρόκειται για μια φυσική υδρόφιλη ουσία (μια γλυκοζαμινογλυκάνη) που βρίσκεται στους συνδετικούς ιστούς και στις αρθρώσεις, όχι μόνο των ανθρώπων αλλά και των ζώων. Γι' αυτό και εκτός από μόριο συγκράτησης υγρασίας και ρυθμιστής ενυδάτωσης του δέρματος, παίζει καθοριστικό ρόλο στην επούλωση τραυμάτων εξαιτίας της αντιφλεγμονώδους δράσης του.

Ο ρόλος του υαλουρονικού στον οργανισμό είναι να ενυδατώνει το δέρμα και να διατηρεί τον όγκο του. Επίσης παρέχει έναν μηχανισμό μεταφοράς θρεπτικών ουσιών από την κυκλοφορία του αίματος στα ζώντα κύτταρα του δέρματος και δρα σαν προστατευτικός και λιπαντικός παράγοντας έναντι μηχανικών και χημικών κακώσεων.

Το υαλουρονικό μαζί με το νερό δημιουργούν μια μορφή gel που εντοπίζεται σε πολλά σημεία του σώματός μας κυρίως όμως εκεί που χρειάζεται περισσότερο νερό- για παράδειγμα, στο βολβό του ματιού, στην καρδιά, στα υγρά του αυτιού και στις αρθρώσεις, συγκεκριμένα στα “μαξιλαράκια” που βρίσκονται μεταξύ των σπονδύλων. Φυσικά βρίσκεται και στο δέρμα, σε σημαντικές μάλιστα ποσότητες.

Ο ρόλος του εκεί είναι να ρυθμίζει την ενυδάτωση, να παρέχει αντιοξειδωτική προστασία στα κύτταρα της επιδερμίδας, να βελτιώνει την ενδοκυτταρική επικοινωνία και να συμβάλλει στην παραγωγή νέων ινών κολλαγόνου- παρέχοντάς τους υγρασία.

Το υαλουρονικό οξύ διαρκώς ανακυκλώνεται μέσα στον οργανισμό μας. Όπως υπάρχουν τα ένζυμα που το συνθέτουν υπάρχουν και τα ένζυμα που το αποδομούν, με αποτέλεσμα, 1/3 από τα 15 γραμμάρια της ουσίας που βρίσκονται στο σώμα, να χάνεται καθημερινά .

Αυτή βέβαια είναι μια φυσιολογική διαδικασία. Όμως, με το πέρασμα του χρόνου, ιδίως μετά τα 40 και με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας, αρχίζει να μειώνεται η παραγωγή υαλουρονικού οξέος και τότε η επιδερμίδα χάνοντας ένα από τα δομικά συστατικά της, αρχίζει να αφυδατώνεται , να χάνει τον όγκο και την ελαστικότητά της και να χαλαρώνει.

2.2 Λειτουργίες υαλουρονικού οξέος.

Μέχρι τα τέλη του 1970 το ΥΟ θεωρούνταν ένα μόριο 'πανταχού παρόν', ένα υδατανθρακικό πολυμερές που ήταν μέρος της εξωκυττάριας ουσίας .Για παράδειγμα, το ΥΟ είναι μείζον συστατικό του αρθρικού υγρού, αυξάνει το ιξώδες του και αποτελεί ένα από τα κύρια λιπαντικά του. Αποτελεί επίσης σημαντικό συστατικό του αρθρικού χόνδρου, όπου και βρίσκεται ως επικάλυμμα γύρω από κάθε χονδροκύτταρο.

Όταν τα μονομερή της αγγικάνης ενώνονται με το ΥΟ παρουσία της συζευκτικής πρωτεΐνης δημιουργούνται μεγάλα, αρνητικά φορτισμένα σύμπλοκα που απορροφούν νερό και είναι υπεύθυνα για την ελαστικότητα του χόνδρου και την αντοχή του στην πίεση. Το MB του ΥΟ στο χόνδρο μειώνεται με την ηλικία, αν και το συνολικό του ποσό αυξάνεται.

Αποτελεί επίσης μείζον συστατικό του δέρματος, συμμετέχοντας στην ιστική του αποκατάσταση. Όταν το δέρμα εκτίθεται σε εκσεσημασμένη ποσότητα ακτινοβολίας (UVB), καθίσταται φλεγμαίον λόγω ηλιακού εγκαύματος και τα κύτταρα της επιδερμίδας σταματούν να παράγουν την απαραίτητη ποσότητα ΥΟ και αυξάνουν τον ρυθμό αποδόμησής του, ενώ τα προϊόντα αποδόμησής του συσσωρεύονται επίσης στο δέρμα.

Το υαλουρονικό συνεισφέρει επίσης στην υδροδυναμική των ιστών, την κίνηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και συμμετέχει σε μεγάλο αριθμό αλληλεπιδράσεων με τους υποδοχείς του στην κυτταρική μεμβράνη, κυρίως με τους CD44 και RHAMM. Άλλωστε η αύξηση της έκφρασης του CD44 είναι ευρέως αποδεκτή ως δείκτης κυτταρικής ενεργοποίησης στα λεμφοκύτταρα. Η συμβολή

του ΥΟ στην ανάπτυξη κάποιου όγκου μπορεί να οφείλεται στην αλληλεπίδρασή του με τον CD44, ο οποίος συμμετέχει στις αλληλεπιδράσεις κυτταρικής προσκόλλησης που απαιτούνται από τα κύτταρα του όγκου.

Αν και το ΥΟ συνδέεται με τον υποδοχέα του CD44, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα προϊόντα αποδόμησής του μεταδίδουν το φλεγμονώδες σήμα τους μέσω του υποδοχέα TLR2 (toll-like receptor 2), TLR4 ή και με τους δύο, στα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Οι TLR και το ΥΟ παίζουν κάποιο ρόλο στην εγγενή ανοσία, ενώ από μελέτες παρατηρούνται υψηλές συγκεντρώσεις της ΥΑ σε νεαρά ποντίκια και μειωμένες στα ενήλικα, γεγονός που αποδεικνύει κάποιο σημαντικό ρόλο της στην ανάπτυξη του εγκεφάλου .

2.3 Βιολογικές δράσεις του υαλουρονικού οξέος και των ολιγομερών του

Το υαλουρονικό οξύ είναι γνωστό ότι εμπλέκεται σε βασικές φυσιολογικές και παθολογικές διαδικασίες, όπως η εμβρυϊκή ανάπτυξη, η μετανάστευση, η προσκόλληση, ο πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση των κυττάρων ,η διατήρηση της ανοσίας, η φλεγμονή, η επούλωση τραύματος η πολυανθεκτικότητα στα φάρμακα ,η αγγειογένεση, η κακοήθης εξαλλαγή, η ομοιόσταση του νερού και οι ιξώδεις και ελαστικές ιδιότητες της εξωκυττάριας .

Οι βιολογικές δράσεις του ΥΟ εξαρτώνται από το μήκος του πολυμερούς, την μοριακή μάζα του και τις συνθήκες κάτω υπό τις οποίες συντίθεται.

Οι υψηλού και χαμηλού MB μορφές του ΥΟ προκαλούν αντίθετα αποτελέσματα στην κυτταρική συμπεριφορά. Οι εξωκυττάριας, υψηλού MB μορφές ΥΟ (YMBYO) αναστέλλουν την ενδοθηλιακή κυτταρική ανάπτυξη και ως εκ τούτου είναι αντι-αγγειογενετικές στην φύση τους.

Τα YMBYO πολυμερή έχουν αυξημένη ικανότητα να δεσμεύουν ινοδωγόνο, μια από τις πρώτες αντιδράσεις κατά τον σχηματισμό θρόμβου, γεγονός κριτικής σημασίας στην πρώιμη επούλωση του τραύματος. Αυτά τα ΥΟ πολυμερή έχουν επίσης αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Η εμβρυϊκή κυκλοφορία και το αμνιακό υγρό περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις YMBYO, που μπορεί να δικαιολογεί ένα ποσοστό από την ανοσοκαταστολή του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Τα YMBYO πολυμερή αναστέλλουν τον σχηματισμό

ουλής σε εμβρυϊκά τραύματα, ενώ τα προϊόντα αποδόμησης του ΥΟ συμβάλλουν στον σχηματισμό ουλής .

Επιπλέον, η παραγωγή των ΥΜΒΥΟ πολυμερών αυξάνεται σε θέσεις φλεγμονής, που συχνά σχετίζονται με την συγκόλληση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι αυτά τα πολυμερή μπορούν να οργανωθούν και να δημιουργήσουν μεγάλες υπερδομές με πολλαπλές αρχιτεκτονικές και λειτουργικές δραστηριότητες λόγω της συσχέτισής τους με ειδικές δεσμευτικές πρωτεΐνες.

Πρόσφατα, έχει παρατηρηθεί ότι τα περιφερικά μονοκύτταρα διεγείρονται μέσω της δέσμευσής τους με ΥΜΒΥΟ πολυμερή, επάγοντας κυρίως την έκφραση αυξητικών παραγόντων και συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας, αλλά και προφλεγμονωδών διαβιβαστών, καταδεικνύοντας έτσι έναν αντιφλεγμονώδη ρόλο αυτών των πολυμερών .

Τα χαμηλού ΜΒ πολυμερή του ΥΟ (ΧΜΒΥΟ) αλληλεπιδρούν με διαφορετικούς υποδοχείς, που πυροδοτούν σηματοδοτικούς καταρράκτες και έκδηλες αλλαγές στην συμπεριφορά του κυττάρου, ενώ φαίνεται ότι προωθούν την αγγειογένεση σε αρκετά πειραματικά μοντέλα.

Επίσης, τα ΧΜΒΥΟ πολυμερή ενισχύουν την σύνθεση κολλαγόνου τύπου I και VIII, που αποτελούν μόρια της εξωκυττάριας ουσίας. Χαμηλού και ενδιάμεσου ΜΒ πολυμερή είναι επίσης δυναμικοί διεγέρτες των φλεγμονωδών κυτοκινών και των μορίων προσκόλλησης.

Έχει βρεθεί ότι μικρότερα θραύσματα του ΥΟ (ολιγομερή) αυξάνουν την κυτταρική μετανάστευση και την γονιδιακή έκφραση της MMP-9 και MMP-13 στα κύτταρα του καρκίνου του πνεύμονα και τους εμβρυϊκούς ινοβλάστες.

Μελέτες με ενεργοποιημένα μακροφάγα έχουν δείξει ότι τέτοια θραύσματα ΥΟ επάγουν την έκφραση γονιδίων χημοκινών, όπως η φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων (macrophage inflammatory protein, MIP-1α και MIP-1β), γονιδίων κυτοκινών, όπως το γονίδιο που αποκρίνεται σε κυτοκίνες (cytokine responsive gene-2, CRG-2) και η RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted, γνωστή και ως CCL5) και την χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1), οι λειτουργίες των οποίων είναι ζωτικής σημασίας στην έναρξη και διατήρηση της φλεγμονώδους απόκρισης.

Μικρότερα θραύσματα (ολιγομερή) ΥΟ έχει αναφερθεί ότι προωθούν τον πολλαπλασιασμό χονδροκυττάρων, ενδοθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών. Οι

Iacob and Knudson έχουν δείξει ότι τέτοια θραύσματα (ολιγομερή) ενεργοποιούν τη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου και την παραγωγή του από χονδροκύτταρα των αρθρώσεων, ενώ παρόμοια έχει φανεί και σε άλλα κύτταρα π.χ. μακροφάγα, ηπατικά και ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα Kupffer, T-24, HeLa, MCF7 και J774 κύτταρα. Σε μερικές 61 περιπτώσεις, τα διεγερτικά αποτελέσματα των ΥΟ θραυσμάτων φάνηκε ότι διαμεσολαβούνται μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα (NF)-κβ, ενώ σε άλλες, οι IL-10 και interferon-γ βρέθηκε ότι αναστέλλουν την ΧΜΒΥΟ-επαγόμενη παραγωγή κυτοκίνης σε μακροφάγα του μυελού των οστών.

Τέλος, ολιγομερή της τάξης των 6–20 kDa, είναι δυνητικοί ενεργοποιητές των δενδριτικών κυττάρων. Έτσι, τα ΥΟ κλάσματα τείνουν να είναι αγγειογενετικά, ανοσοδιεγερτικά και φλεγμονώδη στη δράση τους. Αγγειογενετικά κλάσματα διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό, την προσκόλληση και την μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Τα περισσότερα προφλεγμονώδη κλάσματα μπορούν να σηματοδοτήσουν μονοπάτια μέσω TLR- 4 στα δενδριτικά και ενδοθηλιακά κύτταρα.

Τα πολύ μικρά ΥΟ ολιγομερή έχουν επίσης μοναδικές ειδικές βιολογικές δραστηριότητες. Ολιγομερή των 6 δισακχαριτών προωθούν την διαφοροποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων, που επάγεται ως απόκριση στην αγγειογενετική δράση μεγαλύτερων ΥΟ κλασμάτων. Επιπρόσθετα, ο έλεγχος της μετανάστευσης/ωρίμανσης και σηματοδότησης των δερματικών κερατινοκυττάρων, σχετίζεται επίσης στενά με μικρά ΥΟ ολιγομερή.

Σε πρόσφατη μελέτη οι Takahashi et al. , έδειξαν ότι τα ΥΟ12 ολιγομερή, μπορούσαν να διπλασιάσουν την έκφραση του Vii2 γονιδίου, που κωδικοποιεί την ezrin, την πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον ενεργοποιημένο CD44 και συμμετέχει στις αλλαγές του κυτταρικού σχήματος, την προσκόλληση, κινητικότητα, ενδοκύτωση/εξωκύτωση καθώς και σε σηματοδοτικά μονοπάτια. Τα ΥΟ12 επάγουν επίσης, την έκφραση του γονιδίου της μυοσίνης 1b, μιας μυοσίνης 1ης τάξεως (class I myosin), που συμμετέχει σε πληθώρα κυτταρικών εξεργασιών, όπως η «σύντηξη» της κυτταρικής μεμβράνης και η ρήξη των αγγείων.

Οι τετρα- και εξασακχαρίτες είναι τα κύρια προϊόντα της αποδόμησης του ΥΟ που διενεργείται από την ενζυμική δράση των υαλουρονιδασών. Οι τετρασακχαρίτες επάγουν την έκφραση των heat shock proteins (HSPS) που είναι αντι-αποπτωτικές, καταστέλλοντας τον κυτταρικό θάνατο σε καλλιέργειες που

επεβλήθησαν σε υπερθερμία. Οι Ohano et al. έχουν δείξει ότι οι εξασακχαρίτες δρουν ως ανταγωνιστές των ΥΜΒΥΟ, παρεμβαίνοντας στις φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις χονδροκύτταρου-εξωκυττάριας ουσίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

Λειτουργικότητα ανάλογα με το μοριακό βάρος

3.1 Πολυμερή υαλουρονικού οξέος

Τα πολυμερή του υαλουρονικού οξέος απαντώνται σε μία μεγάλη ποικιλία μεγεθών που εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα ιδιοτήτων και λειτουργιών που ορισμένες φορές είναι αντιφατικές μεταξύ τους. Έτσι, τα μεγάλα πολυμερή εμφανίζουν κατ' εξοχήν χωροκατακτητικές ιδιότητες, ενώ μικρότερα κλάσματα φαίνεται να συμμετέχουν κυρίως στη μετάδοση σημάτων, κατέχοντας κάποιο ρόλο στο σύστημα εγρήγορσης του οργανισμού.

3.1.1 Υαλουρονικό Οξύ υψηλού Μοριακού Βάρους (4x10²-2x10⁴ kDa, 2x10³-10⁵ σάκχαρα)

Τα μεγάλα πολυμερή του υαλουρονικού οξέος συγκαταλέγονται μεταξύ των μεγαλύτερων πολυμερών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Το μήκος τους μπορεί να φτάσει 105 σάκχαρα (2x10⁴ kDa) και εξαρτάται από τον ιστό από τον οποίο προέρχονται.

Τα μεγάλα πολυμερή του υαλουρονικού οξέος μπορούν να προσλάβουν μεγάλες ποσότητες νερού, καταλαμβάνοντας όγκο έως και 1000 φορές μεγαλύτερο από αυτόν του αρχικού μορίου. Έτσι, αποκτούν χωροκατακτητικές ιδιότητες, αποτελώντας δομικά συστατικά των ιστών.

Παράλληλα, χάρη στις φυσικοχημικές ιδιότητες που εμφανίζουν, έχουν ενεργό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης ύδατος και της οσμωτικής πίεσης των ιστών. Επιπλέον, στις συνήθεις συγκεντρώσεις, οι πολυσακχαρικές αλυσίδες του υαλουρονικού οξέος διαπλέκονται και σχηματίζουν ακανόνιστα δίκτυα, τα οποία αλληλεπιδρούν με άλλα μακρομοριακά συστατικά. Με τον τρόπο αυτό, το υαλουρονικό οξύ απομονώνει μεγάλα μακρομόρια τα οποία αδυνατούν να εισέλθουν στα δίκτυά του, ενώ καθυστερεί τη διάχυση μικρότερων μορίων. Έτσι, συμμετέχει στη ρύθμιση της μεταφοράς και της κατανομής των πρωτεϊνών του

πλάσματος

στους

ιστούς.

Τέλος, τα διαλύματα του υαλουρονικού οξέος εμφανίζουν υψηλό ιξώδες, με την ιξωδοελαστικότητά τους να εξαρτάται άμεσα από τη στρέβλωση των πολυσακχαριτικών αλυσίδων. Αυτές οι ρεολογικές ιδιότητες το καθιστούν ιδανικό για το διαχωρισμό και τη λίπανση ιστικών επιφανειών που εφάπτονται, όπως οι αρθρικές επιφάνειες στην αρθρική κοιλότητα και τα μυϊοϊνίδια των σκελετικών μυών.

Τα μεγάλα πολυμερή του υαλουρονικού οξέος έχουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση. Η ανοσοκατασταλτική τους επίδραση προκύπτει από την ικανότητά τους να καλύπτουν την κυτταρική επιφάνεια, αποκλείοντας την πρόσβαση σηματοδοτικών μορίων στους υποδοχείς τους. Οι υψηλές συγκεντρώσεις υαλουρονικού οξέος που παρατηρούνται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία και το αμνιακό υγρό, ενδεχομένως, να σχετίζονται με τη φυσιολογική ανοσοκαταστολή του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Επιπλέον, αναστέλλουν τη φαγοκύτωση από τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρηνα.

Το υαλουρονικό οξύ υψηλού μοριακού βάρους προάγει την ακινησία των κυττάρων και υποστηρίζει την ακεραιότητα των ιστών. Επιπλέον, προστατεύει τα κύτταρα από τραυματισμό και διατηρεί την ακεραιότητα των επιθηλιακών κυττάρων, προστατεύοντάς τα από την απόπτωση μέσω ενός μηχανισμού που διαμεσολαβείται από τον υποδοχέα NF-κΒ.

Τέλος, μεγάλα πολυμερή του υαλουρονικού οξέος προκαλούν διακοπή του κυτταρικού κύκλου, μέσω μίας διαδικασίας διαμεσολαβούμενης από τον κυτταρικό υποδοχέα CD44 σε συνδυασμό με την ενδοκυττάρια πρωτεΐνη Merlin. Μία ασυνήθιστη μορφή ινών υαλουρονικού οξέος παρατηρείται σε περιοχές φλεγμονών που εκπορεύονται από το ενδοκυττάριο περιβάλλον. Αυτά τα ινίδια του υαλουρονικού οξέος ξεκινούν από το εσωτερικό του κυττάρου και σχηματίζουν διαπλεκόμενες ίνες που εξέρχονται από το κύτταρο, συνδέονται και διαπλέκονται με άλλες που προέρχονται από γειτονικά κύτταρα.

Αυτές οι δομές προσδένουν φλεγμονώδη κύτταρα και απομονώνουν διαμεσολαβητές της φλεγμονής, δημιουργώντας, με τον τρόπο αυτό, μία «ασπίδα» που στόχο έχει την ανάσχεση της φλεγμονώδους διαδικασίας και τη διατήρηση της ακεραιότητας των ιστών.

Μεγάλα πολυμερή υαλουρονικού οξέος έχουν, τέλος, παρατηρηθεί γύρω από

απομυελινωτικές βλάβες του νευρικού συστήματος, όπως αυτές που παρατηρούνται στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Αυτά αναστέλλουν τη διαφοροποίηση πρόδρομων μορφών ολιγοδενδροκυττάρων προς ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα που παράγουν μυελίνη, συντηρώντας, έτσι, την απομυελινωτική διεργασία.

3.1.2 Κλάσματα Υαλουρονικού Οξέος

Τα διάφορα κλάσματα του υαλουρονικού οξέος, ανάλογα με το μέγεθός τους, συμμετέχουν σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών, πολλές από τις οποίες είναι αντικρουόμενες.

3.1.3 Αγγειογένεση

Η συμμετοχή κλασμάτων του υαλουρονικού οξέος στην αγγειογένεση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1985, οπότε και αναφέρθηκε ότι κλάσματα υαλουρονικού οξέος με μέγεθος 4-25 δισακχαριτικών μονάδων είναι ικανά να προκαλέσουν το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων στη χοριαλλαντοϊδική μεμβράνη νεοσσών. Η αγγειογένεση, ο σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχοντα, αποτελεί μία θεμελιώδη διεργασία για μία σειρά τόσο φυσιολογικών, όσο και παθολογικών διαδικασιών. Κατά τη διάρκειά της, τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενός αγγείου, αρχικά, διακόπτουν τις φυσιολογικές συνδέσεις τους με τα παρακείμενα κύτταρα, μεταναστεύουν, πολλαπλασιάζονται εντός του περιβάλλοντα ιστού και σχηματίζουν νέες συνδέσεις με άλλα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκειμένου να σχηματίσουν νέα τριχοειδή. Το υαλουρονικό οξύ συμμετέχει στη ρύθμιση της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων, κατέχοντας καίριο ρόλο στην αγγειογενετική διεργασία.

Σε αντίθεση με τα μεγάλα πολυμερή του υαλουρονικού οξέος που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και το σχηματισμό τριχοειδών, τα προϊόντα αποδόμησής του με μέγεθος 3-10 δισακχαριτικών μονάδων, προάγουν την αγγειογένεση, διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και το σχηματισμό αγγειακών εκβλαστήσεων. Εκτός από τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση, οι αγγειογενετικοί ολιγοσακχαρίτες του υαλουρονικού οξέος

διεγείρουν και τη σύνθεση κολλαγόνου τύπου I και VIII από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Το κολλαγόνο τύπου VIII, το οποίο παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μόνο όταν πολλαπλασιάζονται, εντοπίζεται στα τοιχώματα των αγγείων, όπου αποτελεί ένα μακρομοριακό συστατικό των υπενδοθηλιακών στιβάδων, και, πιθανώς, της βασικής μεμβράνης. Πιστεύεται ότι το κολλαγόνο τύπου VIII εμπλέκεται στη διαδικασία της αγγειογένεσης, ενώ είναι κατάλληλο για αλληλεπίδραση με το αρνητικά φορτισμένο υαλουρονικό οξύ. Η σύνθεσή του, επομένως, είναι πιθανό να αποτελεί ένα αρχικό βήμα στην προκαλούμενη από το υαλουρονικό οξύ αγγειογενετική απάντηση.

Κάτω από συνθήκες ιστικής βλάβης, φλεγμονών, καθώς και σε διάφορους όγκους μπορεί να παρατηρηθεί διάσπαση των μεγάλων πολυμερών του υαλουρονικού οξέος από τις υαλουρονιδάσες, με αποτέλεσμα την παραγωγή κλασμάτων με αγγειογενετικές ιδιότητες. Όπως και άλλοι μεσολαβητές της αγγειογένεσης, τα κλάσματα του υαλουρονικού οξέος ασκούν τις δράσεις τους συνδεδεμένα με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης. Τόσο ο υποδοχέας CD44 όσο και ο RHAMM έχουν ανιχνευτεί στην κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων *in situ*, αλλά και σε κυτταροκαλλιέργειες.

Επίσης, έχει βρεθεί ότι αντισώματα έναντι του υποδοχέα CD44 ανέστειλαν την προσκόλληση του υαλουρονικού οξέος και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ αντισώματα έναντι του RHAMM μπορούσαν να αναστείλουν τη μετανάστευσή τους, αν και δεν είχαν καμία επίδραση στον πολλαπλασιασμό τους. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν ότι οι υποδοχείς CD44 και RHAMM, μέσω των αλληλεπιδράσεων τους με τα κλάσματα του υαλουρονικού οξέος και, πιθανώς και με άλλα μόρια, εμπλέκονται στις διαδικασίες που απαιτούνται για το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων. Δύο, τουλάχιστον, ενδοκυττάρια σηματοδοτικές αλληλουχίες φαίνεται ότι κινητοποιούνται από τη σύνδεση των κλασμάτων του υαλουρονικού οξέος στους υποδοχείς τους.

Η πρώτη περιλαμβάνει την κινητοποίηση της G- πρωτεΐνης Gai/o/t/z, η οποία προκαλεί την ενεργοποίηση μίας διαφορετικής G-πρωτεΐνης, της Gβ(γ). Η Gβ(γ), εν συνεχεία, ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση Cy1 (Phospholipase Cy1 - PLCy1), η οποία, με τη σειρά της ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (Protein Kinase C - PKC). Η δεύτερη σηματοδοτική αλληλουχία περιλαμβάνει την ενεργοποίηση μίας

οικογένειας πρωτεϊνικών κινασών που ονομάζονται Src κινάσες. Η ενεργοποίηση των κινασών αυτών έχει ως αποτέλεσμα τη συγκρότηση του πρωτεϊνικού συμπλέγματος Shc.Grb2.Sos, το οποίο, με τη σειρά του, ενεργοποιεί την πρωτεΐνη Ras. Οι δύο οδοί ενδέχεται να παρουσιάζουν και κάποιου βαθμού αλληλοεπικάλυψη.

Τόσο η PKCα όσο και η Ras επάγουν την κυτταρική διαίρεση, οδηγώντας στην ενεργοποίηση και την πυρηνική μετάθεση των MAP κινασών (Mitogen-Activated Proteins) ERK-1 και ERK-2, οι οποίες προκαλούν την έκφραση γονιδίων, που ονομάζονται γονίδια πρώιμης απόκρισης (Early Response Genes – ERG. Πρόκειται για μία ομάδα γονιδίων, στην οποία περιλαμβάνονται το c-JUN, το 52 c-FOS, το Jun-B, το c-MYC, το ATF-2, το ELK-1 και άλλα ογκογονίδια.

Τα προϊόντα που προκύπτουν από τη μεταγραφή τους παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, ενώ ορισμένα από αυτά θεωρείται ότι οδηγούν στον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό που παρατηρείται σε διάφορους τύπους καρκίνου. Είναι μεταγραφικοί παράγοντες που έχουν την ικανότητα να συνδέονται στο DNA και σχηματίζουν ομοδιμερή (όπως είναι το διμερές jun-jun) ή ετεροδιμερή (όπως το jun-fos) συμπλέγματα, τα οποία συνδεόμενα σε γειτονικές περιοχές του DNA ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που πυροδοτούν την έναρξη του κυτταρικού κύκλου, όπως το γονίδιο της AP1 (Activator Protein 1) ή και άλλων, όπως είναι τα γονίδια των μεταλλοπρωτεϊνών .

Κατ' αυτόν τον τρόπο, είναι πιθανό, ότι οι αγγειογενετικοί ολιγοσακχαρίτες του υαλουρονικού οξέος εμπλέκονται στη ρύθμιση όχι μόνο του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά και άλλων διαδικασιών που εμπλέκονται στην όλη αγγειογενετική διεργασία, όπως η αποδόμηση της εξωκυττάριας
θεμέλιας
ουσίας.

3.1.4 Καρκινογένεση

Τα κλάσματα του υαλουρονικού οξέος μπορούν είτε να ενισχύσουν είτε να αναστείλουν την ανάπτυξη και τη μετάσταση των καρκινικών όγκων [37]. Στις περισσότερες κακοήθειες παρατηρείται άλλοτε άλλου βαθμού συσσώρευση πολυσακχαρικών κλασμάτων υαλουρονικού οξέος. Ολιγοσακχαρίτες συγκεκριμένου μεγέθους προκαλούν την πρωτεολυτική κάθαρση του υποδοχέα CD44 των καρκινικών κυττάρων, ευνοώντας, με τον τρόπο αυτό, τη μετανάστευσή

τους.

Αξιοσημείωτο είναι, επίσης, το γεγονός ότι τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα είναι δυνατό να εμφανίσουν αυξημένη ενεργότητα των υαλουρονιδασών, παράγοντας, έτσι, ολιγοσακχαρικά κλάσματα υαλουρονικού οξέος με μέγεθος 10-40 σάκχαρα προκαλώντας, με τον τρόπο αυτό, την κάθαρση των δικών τους υποδοχέων CD44, γεγονός που αυξάνει την κινητικότητά τους.

Δημιουργείται, με άλλα λόγια, ένας αυτοκρινής μηχανισμός που ευνοεί την ανάπτυξη και τη μετάσταση του όγκου.

Το μέγεθος των κλασμάτων που επάγουν την αποδόμηση του CD44 ποικίλει, εξαρτώμενο, ενδεχομένως, ως 54 ένα βαθμό από τον τύπο του όγκου. Πάντως, από πειράματα σε καλλιέργειες παγκρεατικών καρκινικών κυττάρων έχει βρεθεί ότι μέγιστη κάθαρση προκαλούν ολιγοσακχαρίτες μεγέθους 6-14 σακχάρων, ενώ φαίνεται ότι ασκούν τη δράση με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Αυξημένη κάθαρση CD44 έχει αναφερθεί σε αρκετούς διαφορετικούς όγκους, όπως σε γλοιώματα, σε μαστικούς και εντερικούς όγκους, σε κακοήθεις όγκους της ωοθήκης, καθώς και σε μικροκυτταρικούς όγκους των πνευμόνων. Από την άλλη πλευρά, κλάσματα υαλουρονικού οξέος με μέγεθος 35 σακχαρικών μονάδων προκαλούν αυξημένη έκφραση ιντεγκρινών από τα καρκινικά κύτταρα, ευνοώντας, έτσι, την προσκόλλησή τους στο διακυττάριο μόριο προσκόλλησης ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1).

Με αυτό τον τρόπο αυξάνεται η κυτταρική συνοχή του όγκου. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι κλάσματα υαλουρονικού οξέος 6-24

σακχαρικών μονάδων αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό μελανωματικών κυττάρων *in vitro*. Τέλος, ολιγοσακχαρίτες με μέγεθος 4-6 σακχάρων αυξάνουν την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών στα καρκινικά κύτταρα και ιδίως των MMP-9 και MMP-13.

Είναι, επομένως, δικαιολογημένο να υποτεθεί ότι ένα τουλάχιστον μέρος της βιολογικής ποικιλότητας των διαφόρων μορφών καρκίνου, καθώς και η διαφορετική συμπεριφορά όγκων του ίδιου τύπου σε ορισμένες περιπτώσεις, θα μπορούσε, εν μέρει, να αποδοθεί στη συγκέντρωση και το μέγεθος των κλασμάτων του υαλουρονικού οξέος που συσσωρεύονται στην εκάστοτε περίπτωση.

3.1.6 Χονδρογένεση

Τα κλάσματα του υαλουρονικού οξέος παίζουν καίριο ρόλο στη χονδρογένεση. Εξασακχαρίτες υαλουρονικού οξέος προκαλούν την έκφραση μίας σειράς μεταγραφικών παραγόντων στα χονδροκύτταρα, καταλήγοντας στην έκφραση γονιδίων και στην παραγωγή πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην αναδόμηση των χόνδρων, όπως είναι η μεταλλοπρωτεϊνάση MMP-3 και το κολλαγόνο τύπου II.

3.1.7 Λοιμώξεις

Λίγα είναι γνωστά σχετικά με τη συμμετοχή του υαλουρονικού οξέος στις λοιμώξεις. Έχει αναφερθεί ότι κλάσματα υαλουρονικού οξέος συμμετέχουν σε λοιμώξεις από βακτήρια, μυκοβακτηρίδια, τη Leishmania, τον ιό της ηπατίτιδας Β και τον ιό της Ανοσοανεπάρκειας του Ανθρώπου (Human Immunodeficiency Virus - HIV). Με άλλα λόγια, είναι πιθανό διάφοροι παθογόνοι μικροοργανισμοί να επιστρατεύουν φυσιολογικές, διαμεσολαβούμενες από το υαλουρονικό οξύ λειτουργίες του οργανισμού, προκειμένου να εισδύσουν στα κύτταρά του .

3.1.8 Μετάδοση σημάτων

Η σύνδεση κλασμάτων υαλουρονικού οξέος στους κυτταρικούς υποδοχείς του, όπως ο CD44 και ο RHAMM αποτελεί το έναυσμα για μία μεγάλη ποικιλία σηματοδοτικών αλληλουχιών .

3.1.9 Αντικρουόμενες δράσεις κλασμάτων του υαλουρονικού οξέος

Εξαμερή του υαλουρονικού οξέος αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, αναστέλλοντας, έτσι, τη δράση μεγαλύτερων ολιγομερών που ενισχύουν την αγγειογένεση. Εξαμερή του υαλουρονικού οξέος αναστέλλουν, επίσης, το σχηματισμό του περικυττάρου καλύμματος σε χονδροκύτταρα, ενώ μεγαλύτερα κλάσματα διεγείρουν τη χονδρογένεση/Επιπλέον, είναι πιθανό οι εξασακχαρίτες του υαλουρονικού οξέος

να προκαλούν χονδρόλυση / Κλάσματα υαλουρονικού οξέος μεγέθους 6-7 σακχάρων αναστέλλουν την ανάπτυξη των όγκων, ενώ μεγαλύτερα ολιγομερή ενισχύουν την ανάπτυξη και τη μετάστασή τους. Θα μπορούσε, επομένως, να σημειωθεί ότι μικρότερα προϊόντα του καταβολικού καταρράκτη του υαλουρονικού οξέος αναστέλλουν, εν μέρει έστω, τη δράση μεγαλύτερων ολιγομερών καταστέλλοντας, με τον τρόπο αυτό, τα αποτελέσματά τους.

3.2 Επούλωση τραυμάτων

Το υαλουρονικό οξύ στο δέρμα αποτελεί το 50% του συνόλου του σώματος. Σε φυσιολογικό δέρμα ανευρίσκεται στην βασική στιβάδα της επιδερμίδας μεταξύ των κερατινοκυττάρων και του δικτύου των ινών του κολλαγόνου συγκρατώντας νερό, διατηρώντας έτσι το σχήμα, την ελαστικότητα και την σφρηγιλότητα του δέρματος. Μελέτες έδειξαν ότι το ΥΟ βοηθά στην αναζωογόνηση των δερματικών κυττάρων, ιδιαίτερα της επιδερμίδας και στην παραγωγή του κολλαγόνου του δέρματος. Το ΥΟ συνδέεται με τα κερατινοκύτταρα, με τα CD44 μόρια προσκόλλησης που ευρίσκονται στην επιφάνειά τους, δημιουργώντας ένα σταθερό πλέγμα που διατηρεί την ενυδάτωση του δέρματος και επιτρέπει, αφ'ενός την εύκολη διέλευση τροφικών στοιχείων στα παρακείμενα κύτταρα, αφ'ετέρου με τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες που έχει την προστασία τους από την ηλιακή ακτινοβολία.

Σε περιπτώσεις που το δέρμα τραυματισθεί, η ποσότητα του τοπικού ΥΟ στην πληγή πολλαπλασιάζεται διότι βοηθά αρχικά στην δημιουργία της αντιδραστικής φλεγμονής (έκλυση TNF και άλλων κυτταροκινών, αύξηση της μετανάστευσης φαγοκυττάρων κá), στη συνέχεια στη ρύθμιση της έντασης και της διάρκειας της φλεγμονής, με τις αντιοξειδωτικές δυνατότητες που διαθέτει και τέλος στην ταχύτερη αποκατάσταση της δερματικής βλάβης με την ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων.

Το υαλουρονικό οξύ μπορεί να μειώσει τις παρορμήσεις των νεύρων και την ευαισθησία του νεύρου που σχετίζεται με τον πόνο. Το εξαιρετικά λιπαντικό ιδιότητες του υαλουρονικού, εν τω μεταξύ, έχουν που φαίνεται ότι μειώνουν τον μετεγχειρητικό σχηματισμό πρόσφυσης μετά από κοιλιακή και ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση. Όπως αναφέρθηκε, το πολυμερές σε διάλυμα παίρνει α

ενισχυμένη ελικοειδής διαμόρφωση, η οποία μπορεί να αποδοθεί σε δεσμό υδρογόνου μεταξύ του υδροξυλίου ομάδες κατά μήκος της αλυσίδας. Ως αποτέλεσμα, μια δομή πηνίου σχηματίζεται που παγιδεύει περίπου 1.000 φορές της βάρους στο νερό.

Στα αρχικά στάδια της επούλωσης παρατηρείται μία μεγάλη αύξηση του υαλουρονικού οξέος σαν αποτέλεσμα της αυξημένης σύνθεσης και της ελαττωμένης κάθαρσής του. Αυτή η αύξηση, που κατά βάση αφορά σε μεγάλα πολυμερή, στοχεύει στη διευκόλυνση του σχηματισμού θρόμβου, παρέχοντας ένα δίκτυο για την προσκόλληση και τη σταθεροποίηση του ινωδογόνου. Επιπλέον, τα πολυμερή αυτά ανοίγουν διαστήματα στους ιστούς, προκειμένου να διευκολύνουν την προσέλευση των πολυμορφοπύρηνων που καταφθάνουν στην περιοχή του τραυματισμού για να απομακρύνουν νεκρωμένους ιστούς, κυτταρικά ράκη και βακτήρια.

Το οίδημα, ένα χαρακτηριστικό σημείο της φλεγμονής και της επούλωσης αποδίδεται στο υαλουρονικό οξύ. Ακολουθεί το στάδιο της φλεγμονής, κατά το οποίο μικρότερα πολυσακχαρικά κλάσματα υαλουρονικού οξέος, που παράγονται από την ενζυμική δράση των υαλουρονιδασών και από την επίδραση ελεύθερων ριζών, συσσωρεύονται στην περιοχή του τραύματος. Ρόλος αυτών των κλασμάτων που έχουν μέγεθος 1000-1250 σακχάρων (200-250 kDa) είναι αφ' ενός η προσέλκυση κυττάρων, όπως τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα που αποτελούν τη δεύτερη γραμμή άμυνας του οργανισμού (τα πολυμορφοπύρηνια αποτελούν την πρώτη) και αφ' ετέρου η έκφραση φλεγμονωδών κυτοκινών.

Το στάδιο της φλεγμονής ακολουθείται και, μερικώς, επικαλύπτεται από την αγγειογενετική απάντηση, η οποία διαμεσολαβείται από κλάσματα μεγέθους 3-10 δισακχαρικών μονάδων που, όπως προαναφέρθηκε, ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, τη μετανάστευσή τους και ενεργοποιούν πολλές σηματοδοτικές αλληλουχίες, όπως τον καταρράκτη της τυροσινικής κινάσης.

Την αγγειογενετική απόκριση ακολουθεί ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών που αποτελεί το τελικό στάδιο της επουλωτικής διεργασίας. Κλάσματα υαλουρονικού οξέος μεγέθους 6-20 δισακχαρικών μονάδων επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

Χρήσεις υαλουρονικού

4.1 Χρήση στην Ιατρική

Το υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια από τρεις ειδικότητες της Ιατρικής. Την Οφθαλμολογία, την Ορθοπεδική – Τραυματολογία και την Πλαστική Χειρουργική. Από την αρχή κυκλοφορίας των σκευασμάτων οι ενδείξεις χρήσης στην Ορθοπεδική ήταν η Οστεοαρθρίτιδα σε μεγάλες και μικρές αρθρώσεις των άκρων. Έκτοτε οι ενδείξεις επεκτάθηκαν σε παθήσεις εξωαρθρικές όπως οι Τενοντοελυτρίτιδες (Τενοντοθηκίτιδες), στην επούλωση των τραυμάτων, κλπ. Η βασική πειραματική έρευνα για τη χρήση του υαλουρονικού στην Ορθοπεδική και ιδίως στην Οστεοαρθρίτιδα του γόνατος άρχισε στην Ιταλία από το 1987-1991 μέχρι το 1995 οπότε και υποβλήθηκε φάκελλος άδειας κυκλοφορίας στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, με τις εργασίες του G. Leardini και συνεργατών ' επίσης του M.Carrabba και συνεργατών, και του M.Dougados. Ο Ιταλός J.J. Scali έκανε έρευνα μακροχρόνιας χορήγησης υαλουρονικών στο γόνατο από το 1995. Στον Καναδά πρωτοπόρος της χρήσης υαλουρονικού είναι ο Lussier A και συνεργάτες που δημοσίευσαν ήδη από το 1996 κλινικά συμπεράσματα. Το υαλουρονικό οξύ παρέχει μια σειρά από οφέλη στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως η βελτίωση της υγείας των αρθρώσεων, των οφθαλμών και της στοματικής κοιλότητας.

4.1.1 Αρθρώσεις

Στις αρθρώσεις, το υαλουρονικό (ΥΟ) ευρίσκεται σε αφθονία και αποτελεί το κύριο συστατικό του αρθρικού υγρού. Το ποσό του κυμαίνεται από 2,5-3,5 mg/ml. Παράγεται από τα υμενοκύτταρα τύπου Β του αρθρικού υμένα και εκλύεται στο εσωτερικό της άρθρωσης. Κατανέμεται στον αρθρικό υμένα, τον αρθρικό χόνδρο και στο αρθρικό υγρό. Ο ρόλος του είναι πολλαπλός:

1) Μεταφέρει μικρού μοριακού βάρους μεταβολίτες και τροφικά συστατικά, κυρίως σάκχαρο από το αρθρικό υγρό στον αρθρικό χόνδρο αλλά και άχρηστα μεταβολικά παράγωγα του μεταβολισμού των χονδροκυττάρων, διαμέσου του αρθρικού υγρού, προς το αγγειακό δίκτυο του αρθρικού υμένα για να αποβληθούν από τον οργανισμό. Η μεταφορά αυτή υποβοηθείται από την κίνηση της άρθρωσης.

2) Το ΥΟ λόγω της σημαντικής υξώδους υφής του παρεμβαίνοντας ανάμεσα στις αρθρικές επιφάνειες, λειτουργεί σαν λιπαντικό, αλλά και απορροφά τους κραδασμούς που εξασκούνται κατά την κίνηση της άρθρωσης, ιδιαίτερα στις στηρικτικές αρθρώσεις.

Σαν λιπαντικό, το υαλουρονικό επιτυγχάνει - κάτω από φυσιολογικές συνθήκες - συντελεστή τριβής 0,02 και λιγότερο. Κατά την κίνηση της άρθρωσης, όταν οι επιφάνειες των δύο αρθρικών χόνδρων πλησιάζουν η μία την άλλη, το αρθρικό υγρό που ευρίσκεται ανάμεσά τους συμπιέζεται και έχει δύο διεξόδους, είτε ρέει προς τα πλάγια απομακρυνόμενο από τις επιφάνειες, είτε εισέρχεται μέσα στον αρθρικό χόνδρο από τους πόρους που διαθέτει στην επιφάνειά του. Η διάμετρος των πόρων είναι περί τα 60 Angstrom (A0), επομένως μόρια μεγαλύτερα των 60 A0 δεν μπορούν να εισέλθουν στον αρθρικό χόνδρο και έτσι παραμένουν μεταξύ των αρθρικών επιφανειών και συμπιέζονται. Έτσι δημιουργείται ένα στρώμα υαλουρονικού οξέος σε μορφή γέλης και πάχους 225 A0 ανάμεσα στις αρθρικές επιφάνειες. Το στρώμα αυτό εξασφαλίζει την λίπανση της άρθρωσης.

Το υαλουρονικό χρησιμεύει ακόμη και για την απορρόφηση των δυνάμεων που εξασκούνται πάνω στον αρθρικό χόνδρο κατά την έντονη κίνηση της άρθρωσης. Η μεγάλη ιξωδοελαστικότητα του μορίου του που οφείλεται στον όγκο του, το μεγάλο μοριακό βάρος του και την διάταξη των μορίων του στο χώρο, του επιτρέπει να παρεμβαίνει μεταξύ των αρθρικών επιφανειών, σαν πλαστικό σώμα, να αποθηκεύει ενέργεια στο δίκτυό του και να απορροφά τους κραδασμούς.

3) Το ΥΟ διαθέτει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες τροποποιώντας την φλεγμονώδη αντίδραση, μόνο όμως όταν διαθέτει μεγάλο μοριακό βάρος. Αρχικά βοηθά στην

εγκατάστασή της, μετά μειώνει την ένταση και τη διάρκειά της και τέλος διεγείρει τα εναπομείναντα κύτταρα να πολλαπλασιαστούν και να αναπληρώσουν την βλάβη. Τέλος φαίνεται ότι διαθέτει και αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

4) Το ΥΟ οξύ ακόμη αποτελεί και δομικό συστατικό των πρωτεογλυκανών, των μορίων δηλαδή που ευρίσκονται μέσα στον αρθρικό χόνδρο, κατακρατούν νερό και ενισχύουν την ελαστικότητα του αρθρικού χόνδρου. Η παρουσία του βοηθά στην σύνθεση και συσσωμάτωσή τους. Χωρίς τις πρωτεογλυκάνες ο αρθρικός χόνδρος χάνει την ελαστικότητά του, αποκτά σε κάθε κίνηση της άρθρωσης ρήγματα και τελικά καταστρέφεται οδηγώντας στην οστεοαρθρίτιδα.

Με την πάροδο της ηλικίας αλλά και κάτω από την επίδραση διαφόρων εξωγενών παραγόντων, στις αρθρώσεις όχι μόνο δημιουργείται μείωση της παραγωγής ΥΟ αλλά και αυτό το ολίγο που παράγεται έχει μικρό μοριακό βάρος. Η μείωση του μοριακού του βάρους βαθμιαία προκαλεί μείωση της ιξωδοελαστικότητάς του και των ρεολογικών, αμυντικών και τροφικών ιδιοτήτων του. Η άρθρωση δεν προστατεύεται πλέον και προοδευτικά καταστρέφεται δημιουργώντας τις εκφυλιστικές βλάβες της οστεοαρθρίτιδας.

Επομένως η χορήγηση υαλουρονικού οξέος είτε ενδοαρθρικά, είτε από του στόματος αποτελεί μια απλή θεραπεία υποκατάστασης, δηλαδή ότι λείπει αντικαθίσταται με εξωγενώς χορηγούμενο φάρμακο. Το υαλουρονικό οξύ μπορεί να χορηγηθεί και με ενέσεις απευθείας στα γόνατα, αν και η θεραπεία μπορεί να είναι ιδιαίτερα δαπανηρή, ενώ σε πολλές περιπτώσεις χρειάζεται τακτική επανάληψη.

Υπάρχουν και άλλες αναφορές σχετικά με τα οφέλη που έφερε η χρήση υαλουρονικού οξέος. Αυτά περιλαμβάνουν:

- Ταχύτερη επούλωση των τραυμάτων
- Αυξημένη ενέργεια

- Ενυδάτωση του δέρματος
- Βελτίωση της μυϊκής δύναμης
- Πνευματική εγρήγορση

4.1.2 Μάτια

Το υαλουρονικό οξύ βρίσκεται στο υαλώδες υγρό των ματιών και δίνει το σχήμα και τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά τους. Το πρώτο ιατρικό προϊόν με υαλουρονικό οξύ, προοριζόταν όπως αναφέραμε, για χρήση στη χειρουργική επέμβαση των ματιών. Χρησιμοποιήθηκε επίσης για να επιταχύνει την διαδικασία της επούλωσης μετά την επέμβαση. Είναι γεγονός, πως το υαλουρονικό οξύ λιπαίνει τους ιστούς των οφθαλμών, για αυτό είναι πολύ ωφέλιμο για αυτούς που υποφέρουν από ξηροφθαλμία. Επιπλέον τα συμπληρώματα που λαμβάνονται από το στόμα, μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα της όρασης. Όσο περνούν τα χρόνια, η παραγωγή υαλουρονικού οξέος στον οργανισμό, μειώνεται, οπότε καλό θα ήταν να βοηθούμε την ενυδάτωση των ματιών.

4.1.3 Περιοδοντική νόσος

Οι παθήσεις των ούλων (ουλίτιδα, περιοδοντίτιδα) αποτελούν την πρώτη αιτία απώλειας δοντιών. Το υαλουρονικό οξύ είναι ένα σημαντικό συστατικό, το οποίο αναγεννά φρέσκο και υγιή συνδετικό ιστό, προστατεύοντας από τη περιοδοντική νόσο. Ταυτόχρονα, δρα στη μείωση οποιασδήποτε φλεγμονής που οδηγεί σε αιμορραγία των ούλων.

4.1.4. Νεφρική απέκκριση

Με την άμεση μέτρηση του HA στα ούρα μπορεί να είναι υπολογίστηκε ότι περίπου το 1% της κανονικής ημερήσιος κύκλος εργασιών της HA από τη συστηματική κυκλοφορία στον άνθρωπο φιλτράρεται μέσω των νεφρών.

4.2 Χρήση στο δέρμα

Το υαλουρονικό οξύ διανέμεται ευρέως στους ιστούς του σώματος και ενδοκυτταρικό υγρό, συμπεριλαμβανομένου του υδατικού και υαλώδους το χιούμορ και το αρθρικό υγρό. είναι ένα στοιχείο του την αλεσμένη ουσία ή το

τσιμέντο ιστών που περιβάλλουν .Δεν είναι γνωστό εάν το νάτριο υαλουρονικού άλατος διανέμεται στο μητρικό γάλα.

Το μέσο ανθρώπινο σώμα περιέχει 15 γραμμάρια υαλουρονικού οξέος. Η μισή ποσότητα βρίσκεται στο κολλαγόνο του δέρματος και ο ρόλος του είναι ζωτικής σημασίας. Το υαλουρονικό οξύ έχει την ικανότητα να διατηρεί το νερό στα κύτταρα του σώματος, καθιστώντας το ως ένα εξαιρετικό ενυδατικό συστατικό. Αξίζει να σημειωθεί, πως καμία άλλη βιολογική ουσία δεν μπορεί να κάνει κάτι παρόμοιο.

4.3 Χρήση στη Κοσμητολογία

Κοσμητολογικά το υαλουρονικό συμβάλλει στην ενυδάτωση, επειδή, παρά το μικρό του βάρος (περίπου 7-8 γρ. υπάρχουν στο δέρμα ενός ενηλικού), έχει την ικανότητα να δεσμεύει μεγάλες ποσότητες υγρασίας (έως και 1.000 φορές το βάρος του). Διατηρεί την ελαστικότητα, καθώς έχει υπολογιστεί πως ένα μόριο υαλουρονικού οξέος μπορεί να αυξήσει κατά 20 φορές τον όγκο του.

Επίσης, βοηθά στο σχηματισμό νέων κυττάρων, συμβάλλει στην παραγωγή κολλαγόνου και προστατεύει τα κύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες, ειδικά τώρα που το δέρμα είναι ιδιαίτερα εκτεθειμένο στην ηλιακή ακτινοβολία. Ιατρικά, ως έκδοχο, μπορεί να βοηθήσει στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις και ως προϊόν βιοϊατρικό χρησιμοποιείται σε εγχειρήσεις ματιών, όπως η μεταμόσχευση κερατοειδούς, ο καταρράκτης και η αποκατάσταση του υαλοειδούς.

Σήμερα, το υαλουρονικό οξύ, θεωρείται εξίσου σημαντικό με το κολλαγόνο, αν όχι και πιο σημαντικό. Η πιο συνηθισμένη εφαρμογή του είναι για την θεραπεία κατά της γήρανσης, για παράδειγμα, η εξάλειψη των ρυτίδων καταφέροντας δερματική αναγέννηση και αύξηση. Το γεγονός όμως, πως το 1/3 του οξέος καταστρέφεται και συντίθεται με μεγάλη συχνότητα, είναι αυτό που οδηγεί στις επαναλαμβανόμενες και τακτικές συνεδρίες, για μακροβιότερα αποτελέσματα.

Πρόκειται για υλικά, τα οποία ενίονται εντός του δέρματος με σκοπό να βελτιώσουν τις λεπτές ή τις βαθιές ρυτίδες, τις ρινοπαραριακές αύλακες, τα ζυγωματικά (μήλα), τον όγκο των χειλιών, τις ατροφίες ή την εμφάνιση των ουλών. Το αποτέλεσμα είναι μία απαλότερη και πιο νεανική εμφάνιση του προσώπου μέσα σε λίγο χρόνο με μεγάλη ασφάλεια.

Η θεραπεία στοχεύει στην εξαφάνιση των ρυτίδων της επιφάνειας του δέρματος,

γεμίζοντας την πτύχωση κάτω από αυτές. Εμφανίζει άμεσα αποτελέσματα και η εφαρμογή της γίνεται εύκολα μέσα σε 30 λεπτά. Είναι σημαντικό να συζητήσετε με τον γιατρό τι ακριβώς μπορείτε να περιμένετε μετά από κάθε εμφύτευση, όπως επίσης να καθορίσετε σε ποιες περιοχές του προσώπου σας μπορεί να εφαρμοστεί. Το υαλουρονικό οξύ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση βιολογικών ικριωμάτων για εφαρμογές επούλωσης πληγών. Αυτά τα ικριώματα τυπικά έχουν πρωτεΐνες όπως φιμπρονεκτίνη προσαρτημένη στο υαλουρονικό οξύ για τη διευκόλυνση της κυτταρικής μετανάστευσης στο τραύμα. Το υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιείται επίσης σε αντι-συγκολλητικά προϊόντα, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στη χειρουργική της πυέλου και της κοιλίας για την πρόληψη των μετεγχειρητικών συμφύσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

Το υαλουρονικό ως ενέσιμο υλικό

5.1 Συμβολή υαλουρονικού στη διόρθωση χαρακτηριστικών προσώπου.

Γενικά το σχήμα που θεωρείται ιδανικό για τις γυναίκες είναι το οβάλ, το οποίο κολακεύει και αναδεικνύει τα χαρακτηριστικά. Ένα μακρόστενο πρόσωπο όσο ωραία χαρακτηριστικά και αν έχει, χάνει σημαντικά στο τελικό αποτέλεσμα.

Με τη βοήθεια των ενέσιμων υλικών τα οποία χρησιμοποιούνται πολλά χρόνια και είναι απορροφήσιμα με αποτέλεσμα να μη φοβόμαστε για παρενέργειες, αλλάζουμε το σχήμα του προσώπου μας προσθέτοντας μήλα, μάγουλα, γωνίες στο κάτω μέρος ανάλογα με το πόσο μακρόστενο είναι και πόσο το έχει φανταστεί η κάθε γυναίκα.

5.1.1 Οι δημοφιλέστερες αισθητικές μη χειρουργικές επεμβάσεις αισθητικής

Το Botox, το υαλουρονικό οξύ, η μικροδερματοαπόξεση, τα πρίλινγκ και το Laser αποτρίχωσης, είναι οι πιο δημοφιλείς θεραπείες σε όλο τον κόσμο τα τελευταία τρία χρόνια. Είναι σαν μέθοδος ασφαλής, γρήγορη, ανώδυνη, οικονομική και προσφέρει σημαντικό αποτέλεσμα χωρίς να αλλάζει το πρόσωπο ή να έχουν χρόνο αποθεραπείας, δηλαδή αποχής από τις δραστηριότητές μας.

Botox: Το Botox ήταν η πρώτη αισθητική επέμβαση σε ολόκληρο τον κόσμο τα τελευταία τρία χρόνια. Η βοτουλινική τοξίνη Α έχει την δυνατότητα να παραλύει για 4-6 μήνες τους μύες στους οποίους ενίεται με αποτέλεσμα να εξαφανίζονται οι ρυτίδες. Είναι μια ακίνδυνη μέθοδος, η οποία προσφέρει στον ασθενή μεγάλη ικανοποίηση. Είναι μια οικονομική λύση η οποία γίνεται σε μια συνεδρία και αντιμετωπίζει τις ρυτίδες του μετώπου, των ματιών, τα σημάδια γήρανσης στο λαιμό, την πεσμένη μύτη και βλέφαρα, το χαμόγελο που φαίνονται τα ούλα, τις ρυτίδες στο στήθος σε γυναίκες που έχουν μεγάλο στήθος και συνηθίζουν να

κοιμούνται στο πλάι, τις ρυτίδες που γίνονται από τη γωνία του στόματος προς το πηγούνι οι οποίες ονομάζονται ρυτίδες πικρίας, τις ρυτίδες του καπνιστή. Το αποτέλεσμα φαίνεται σιγά-σιγά και ολοκληρώνεται περίπου 10 ημέρες μετά. Ύστερα από κάποιες συνεδρίες έχουμε μείωση του βάθους των ρυτίδων, οπότε ο ασθενής αν δεν ενδιαφέρεται να συνεχίσει την μέθοδο αυτή, είναι σε καλύτερη κατάσταση από πριν.

Υαλουρονικό οξύ: Το υαλουρονικό οξύ ήταν η δεύτερη αισθητική επέμβαση. Το υαλουρονικό οξύ είναι βασικό δομικό συστατικό των ιστών όλου του σώματος Έτσι, εκτός από τους δερματολόγους και τους πλαστικούς χειρουργούς που το χρησιμοποιούν για την διόρθωση των προβλημάτων της γήρανσης, οι οφθαλμίατροι και οι ορθοπεδικοί χρησιμοποιούν τα εξειδικευμένα για τους ιστούς αυτούς, υαλουρονικά οξέα. Το υαλουρονικό οξύ έχει διαφορετικές πυκνότητες ανάλογα με τις ρυτίδες που καλείται να γεμίσει και αφορά τις ρυτίδες ολόκληρου του προσώπου, ενώ μπορεί να δημιουργήσει και μήλα διορθώνοντας το σχήμα ενός μακρόστενου ή χαλαρού προσώπου. Με την βοήθεια του μπορούμε να φτιάξουμε πηγούνι, να διορθώσουμε μια μύτη από αποτυχημένη πλαστική επέμβαση, να αυξήσουμε το πάχος των χειλιών, να καλύψουμε τις σακούλες κάτω από τα μάτια έχοντας πάντα ένα απολύτως φυσικό αποτέλεσμα. Υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιούμε και στην ραχιαία επιφάνεια των χεριών για την καλύτερευση του λεπτού δέρματος, το οποίο συχνά μαρτυρά την ηλικία μας. Ανάλογα με το πρόβλημα το υαλουρονικό οξύ κρατάει από 4 μηνες έως 1,5 χρόνο. Κάθε φορά που κάνουμε αυξάνεται ο χρόνος παραμονής του.

Μικροδερματοαπόξεση: Η τρίτη δημοφιλέστερη αισθητική επέμβαση σε ολόκληρο τον κόσμο είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται από όλες τις ηλικίες αφού βελτιώνει το θαμπό δέρμα, μειώνει το μέγεθος των πόρων, την λιπαρότητα του δέρματος, τις ουλές, τις κηλίδες, τις επιφανειακές ρυτίδες, την φαγεσωρική ακμή. Θερμαινόμενοι κρύσταλλοι συνήθως αλουμινίου, εκτοξεύονται με μεγάλη ταχύτητα στο δέρμα κάνοντας απόξεση των στιβάδων αυτού, ενώ παράλληλα επειδή είναι θερμαινόμενοι διεγείρουν τους ινοβλάστες να παράγουν καινούργιο, σωστής δομής κολλαγόνο, διορθώνοντας έτσι τις βλάβες του δέρματος. Ανάλογα με την ένταση που θα χρησιμοποιήσουμε έχουμε και τον αντίστοιχο χρόνο αποθεραπείας, ο οποίος είναι από λίγες ώρες έως λίγες ημέρες.

Πίλινγκ: Η τέταρτη συχνότερη αισθητική επέμβαση για τα τρία τελευταία χρόνια. Με τη βοήθεια οξέων ο ιατρός προκαλεί ένα ελεγχόμενο έγκαυμα διεγείροντας τους ινοβλάστες να παράγουν καινούργιο κολλαγόνο για να διορθώσουν την βλάβη. Ανάλογα με το πρόβλημα έχουμε και το αντίστοιχο οξύ. Ακμή, πανάδες, κηλίδες, ρυτίδες, τραχύ και θαμπό δέρμα είναι οι συνηθέστερες ενδείξεις. Ο χρόνος αποθεραπείας εξαρτάται από το είδος και την πυκνότητα του οξέος που θα χρησιμοποιήσουμε και κυμαίνεται από λίγες ώρες μέχρι δύο εβδομάδες.

Laser αποτρίχωσης: Η πέμπτη συχνότερη επέμβαση σε όλο τον κόσμο. Προσφέρει μόνιμη λύση στην τριχοφυΐα μετά από περίπου 10 συνεδρίες. Το σώμα ανταποκρίνεται καλύτερα και γρηγορότερα από το πρόσωπο, ενώ η περιοχή του λαιμού είναι η δυσκολότερη στη θεραπεία. Το πιο γνωστό μηχάνημα που χρησιμοποιείται παγκοσμίως είναι ο αλεξανδρίτης , με δεύτερο το διοδικό Laser. Το διοδικό Laser είναι πιο επώδυνο από τον αλεξανδρίτη, αλλά αντιμετωπίζει καλύτερα τις δύσκολες περιπτώσεις που είναι ο λαιμός στις γυναίκες και οι άντρες οι οποίοι λόγω τεστοστερόνης ανταποκρίνονται δυσκολότερα στην αγωγή. Υπάρχουν επίσης έρευνες που υποστηρίζουν ότι οι ανοιχτόχρωμες τρίχες αντιμετωπίζονται καλύτερα με το διοδικό. Με τον Αλεξανδρίτη οι τρίχες καίγονται κατά την διάρκεια της αγωγής, ενώ με το διοδικό πέφτουν λίγες ημέρες ή και δύο εβδομάδες μετά.

5.3 Το υαλουρονικό οξύ ως ενέσιμο υλικό

Η πιο γνωστή ίσως χρήση του υαλουρονικού οξέος είναι το γέμισματων ρυτίδων τις οποίες γεμίζει κινητοποιώντας συγχρόνως τον οργανισμό να παράγει κολλαγόνο.

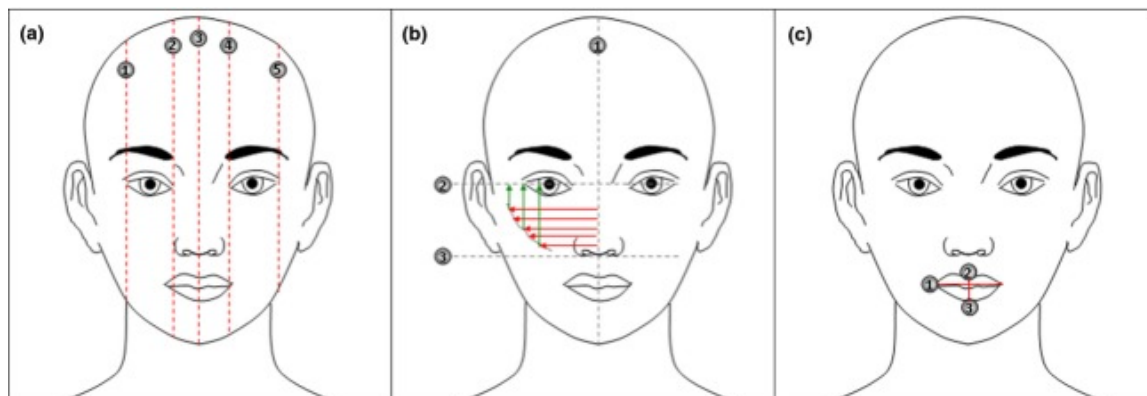
Η γήρανση είναι μια μη αναστρέψιμη διαδικασία η οποία μεταξύ άλλων, αλλάζει και την εμφάνιση του δέρματος μας. Η ηλικία, οι ορμόνες, η έκθεση στον ήλιο καθώς και το κάπνισμα, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία, προκαλώντας τη δημιουργία των γραμμών έκφρασης και των ρυτίδων. Το δέρμα γίνεται πιο εύθραυστο και λιγότερο ελαστικό. Καθώς περνά ο χρόνος, η περιεκτικότητα του δέρματός μας σε υαλουρονικό οξύ , το οποίο είναι πολύ σημαντικό για την συγκράτηση του νερού, μειώνεται.

Φτάνουμε λοιπόν σταδιακά στην δημιουργία ρυτίδων, χαλάρωσης και φωτογήρανσης. Μειώνεται επίσης και η συνολική του παραγωγή. Οι σημηματογόνοι αδένες που παράγουν το σμήγμα το οποίο λιπαίνει το δέρμα, λειτουργούν λιγότερο και αυτό έχει ως αποτέλεσμα, το δέρμα να γίνεται πιο ξηρό. Μειώνεται και η συνολική ποσότητα λίπους στο πρόσωπό μας, και έτσι η όψη μας γίνεται πιο ισχνή, χωρίς λάμψη. Τέλος, βασικός παράγοντας που προκαλεί τη γήρανση, είναι η βαρύτητα η οποία τραβά το δέρμα προς τα κάτω, και δημιουργεί πτυχώσεις.

Η αγωγή με υαλουρονικό οξύ, το τελευταίο διάστημα έχει γίνει η πιο δημοφιλής μη επεμβατική θεραπεία. Είναι γρήγορη, ελάχιστα οδυνηρή(με την εφαρμογή τοπικά, αναισθητικής κρέμας, παντελώς ανώδυνη) έχει πάρα πολύ μικρό ποσοστό επιπλοκών και μηδενικό χρόνο ανάρρωσης, μιας και ο/η ασθενής μπορεί να επιστρέψει άμεσα στις καθημερινές του ασχολίες. Δεν χρειάζεται καμία ιδιαίτερη προετοιμασία για την εφαρμογή του.

Τα αποτελέσματα είναι άμεσα ορατά σε ποσοστό της τάξης του 80% και αυτό είναι κάτι που ικανοποιεί πολύ τους ασθενείς μας, γιατί φεύγουν από το ιατρείο και το πρόσωπό τους έχει ήδη πιά νεανική όψη. Το τελικό αποτέλεσμα το έχουμε μετά από περίπου 10 ημέρες, οπότε και το έντονα υδρόφιλο υαλουρονικό οξύ έχει συκρατήσει σημαντική ποσότητα νερού, έχει αυξήσει τον όγκο του και έχει ενυδατώσει την περιοχή.

Το υαλουρονικό οξύ έχει ελάχιστες παρενέργειες. Ένα ελαφρύ κοκκίνισμα της περιοχής είναι αναμενόμενο και διαρκεί περίπου μισή ώρα. Σπάνια είναι η περίπτωση να δημιουργηθεί μελανιά και οίδημα στην περιοχή, τα οποία θα απορροφηθούν πολύ γρήγορα και μπορούν να καλυφθούν με make up. Η δημιουργία κοκκιωμάτων(γρομπαλάκια) έχει περιορισθεί στο ελάχιστο με τα νέα υλικά.



Το πάχος και η ποιότητα του δέρματός μας διαφέρουν από περιοχή σε περιοχή αλλά και από άνθρωπο σε άνθρωπο. Έχουν αναπτυχθεί πολλοί τύποι υαλουρονικού οξέος κατάλληλοι σχεδόν για κάθε είδους ρυτίδα, και για κάθε είδους πρόβλημα και κάθε πρόσωπο. Οι περιοχές που εφαρμόζεται στο πρόσωπο είναι:

1. Ρυτίδες «Καπνιστού»: οι λεπτές ρυτίδες που δημιουργούνται στο άνω χείλος των καπνιστών και όχι μόνο, αντιμετωπίζονται με λεπτόρευστο Υαλουρονικό οξύ.
 2. Ρινοπαραριακές και Ρινοχειλικές αύλακες: είναι οι λακούβες που σχηματίζονται μεταξύ μύτης και γωνίας του στόματος, κυρίως όταν γελάμε. Αντιμετωπίζονται με διαφορετικής ρευστότητας υλικά ανάλογα με το βάθος τους και την ηλικία.
 3. Γωνία του στόματος και Γραμμές "μαριονέτας": λόγω βαρύτητας η γωνία του στόματός μας έχει την τάση με τα χρόνια να πέφτει και να προσδίδει μια όψη λυπημένη. Με το γέμισμα αυτών των κενών αναστηκώνεται η γωνία στο αρχικό της επίπεδο. Οι γραμμές "μαριονέτας" είναι οι ρυτίδες που ξεκινούν από τη γωνία του στόματος και κατευθύνονται κάθετα προς τα κάτω.
 4. Χείλη: χρησιμοποιώντας το ειδικό Υαλουρονικό Οξύ, κατάλληλα επεξεργασμένο για τα χείλη, μπορούμε τόσο να δώσουμε όγκο όσο και να τονίσουμε το περίγραμμα. Δυστυχώς λόγω της αυξημένης απήχησης της θεραπείας, καταπιάνονται με αυτή και ιατροί μη Πλαστικοί Χειρουργοί (ή ακόμα χειρότερα μη ιατροί) με τα τραγελαφικά αποτελέσματα φουσκωμένων χειλιών που εμφανίζονται κατά καιρούς στην τηλεόραση.
 5. Ζυγωματικά Τόξα: τα ζυγωματικά και οι γωνίες του προσώπου μπορούν να τονισθούν με ένα υψηλής πυκνότητας Υαλουρονικό, βασικό πλεονέκτημα του οποίου είναι η μεγάλη διάρκεια του αποτελέσματος, που φτάνει και τους 14 μήνες.
 6. Συνολικός Όγκος Προσώπου: η απώλεια όγκου λόγω απώλειας λίπους στο πρόσωπο μπορεί να αντιμετωπισθεί με υαλουρονικό οξύ, το οποίο δρα τόσο στις διακριτές και βαθιές πτυχές, όσο και τονίζοντας το περίγραμμα του προσώπου
- Μύτη: Δεν φτιάχνονται βέβαια όλες οι μύτες με υαλουρονικό οξύ. Σε κάποιες περιπτώσεις όμως έχουμε πολύ καλό αποτέλεσμα. Έτσι μια πεσμένη μύτη,

κάνοντας μια ένεση βοτουλινικής τοξίνης (Botox, Dysport) ανασηκώνεται μέσα σε 10 μέρες. Προσθέτοντας μετά λίγο από υδροξυαπατίτη ή υαλουρονικό οξύ η μύτη ανασηκώνεται ακόμη περισσότερο. Μια γαμψή, με καμπούρα μύτη απαλύνεται ή και σβήνει το πρόβλημα όταν προσθέσουμε λίγο υαλουρονικό πριν και μετά την καμπούρα, αποκτώντας έτσι μια ίσια, ελλειπτική μύτη. Μια στραβή μύτη ισιώνει με τον ίδιο τρόπο.

Μάτια: Μάτια τα οποία έχουν πεσμένο, χαλαρό το άνω βλέφαρο διορθώνονται με τη βοήθεια της βοτουλινικής τοξίνης (Botox, Dysport), η οποία μπλοκάροντας κάποιους μύες απελευθερώνουν τον ανελκτήρα του βλεφάρου με αποτέλεσμα να σηκώνεται το φρύδι και το βλέφαρο. «Πόδι της χήνας» ,δηλαδή ρυτίδες στην έξω γωνία του ματιού διορθώνονται με τη βοήθεια του botox ,το οποίο παραλύει τους μύες με αποτέλεσμα να μην συσπώνται και να μην φαίνονται οι ρυτίδες, ενώ αν οι ρυτίδες είναι βαθιές τότε με την βοήθεια λεπτόρευσου υαλουρονικού οξέος τις γεμίζουμε. Αν τώρα υπάρχουν «σακούλες», με άλλης υψής υαλουρονικό οξύ γεμίζουμε την άδεια περιοχή κάτω από τις «σακούλες» με αποτέλεσμα να «ισιώνει» η περιοχή εκεί και να μην φαίνονται.

Μέτωπο: Μικρό μέτωπο μεγαλώνει με τη βοήθεια του laser αποτρίχωσης, το οποίο απομακρύνει οποιαδήποτε ανεπιθύμητη τριχοφυΐα μπορεί να υπάρχει ιδίως μεταξύ των μαλλιών και των φρυδιών στα πλάγια του μετώπου ή να μεγαλώσει το μέτωπο αφαιρώντας μια σειρά τριχών της φυσιολογικής τριχοφυΐας.

Χείλια: Οι περισσότερες γυναίκες φοβούνται την παραμόρφωση και διστάζουν ακόμη και να ρωτήσουν κάποιον ειδικό σχετικά με το υαλουρονικό, την εφαρμογή και τα αποτελέσματα του. Παραμόρφωση στα χείλη προκαλούν τα μόνιμα υλικά, όπως η σιλικόνη ή το μόνιμο κολλαγόνο. Το υαλουρονικό οξύ προσφέρει ένα ομοιόμορφο και φυσικό αποτέλεσμα, ενυδατώνοντας και τονίζοντας τα χείλη που είτε με την πάροδο του χρόνου ή λόγω σχήματος, δεν είναι πλούσια. Μικρά ή ανόμοιου μεγέθους άνω ή κάτω χείλια διορθώνονται με υαλουρονικό οξύ.

Το υλικό αυτό έχει την ιδιότητα να κατακρατεί νερό με αποτέλεσμα να αυξάνει το μέγεθος των χειλιών εντελώς φυσικά. Επίσης επειδή είναι δομικό συστατικό του δέρματος δίνει ακόμη καλύτερο αποτέλεσμα αφού ο οργανισμός το αναγνωρίζει. Ρυτίδες γύρω από τα χείλη διορθώνονται με τη βοήθεια της βοτουλινικής τοξίνης σε συνδυασμό με υαλουρονικό οξύ. Η πρώτη προκαλεί μια μικρή πάρεση στο μυ

που σφίγγει το άνω χείλος έτσι όταν καπνίζουμε ή χρησιμοποιούμε καλαμάκι για να πούμε το αναψυκτικό μας να μην κάνουμε τόσο έντονες ρυτίδες. Το υαλουρονικό πάλι έρχεται για να γεμίσει τις αύλακες αν έχουν ήδη σχηματιστεί . Όλες οι μέθοδοι είναι ακίνδυνες, με χρόνια εμπειρίας και εξαιρετικά αποτελέσματα. Όλα γίνονται σε μία, το πολύ δύο επισκέψεις, χωρίς σημάδια που να μαρτυρούν ότι κάτι κάναμε.

5.2 Διάρκεια των fillers υαλουρονικού οξέος

Το υαλουρονικό οξύ δεν είναι μόνιμο. Η διάρκεια του υαλουρονικού οξέος είναι συνήθως 6 με 12 μήνες, οπότε και μπορεί να επαναληφθεί η θεραπεία.

5.3 Υαλουρονιδάση

Η εξουδετέρωση του ενέσιμου υαλουρονικού οξέος γίνεται, εφόσον αυτό κριθεί σκόπιμο με την έγχυση της υαλουρονιδάσης. Η υαλουρονιδάση είναι υδροδιαλυτό πρωτεϊνικό ένζυμο , από τους όρχεις των θηλαστικών και έχει χρησιμοποιηθεί για αναισθησία νευρικού αποκλεισμού και στην οφθαλμική χειρουργική για ην αύξηση της διαπερατότητας των ιστών. Δρα μόνο στο σημείο της έγχυσης της προκαλώντας την υδρόλυση και καταστροφή του υαλουρονικού οξέος. Παρότι μπορεί να εκδηλωθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υαλουρονιδάση, κάποιες φορές η ανάγκη διάλυσης του εμφυτεύματος μπορεί να είναι σημαντικότερη από την ανάγκη να προχωρήσει κανείς μετά από ενδοδερμικό τεστ ευαισθησίας. Η δράση της είναι πολλές φορές απρόβλεπτη και το υλικό εφαρμόζεται συντηρητικά, και σε περισσότερες από μία φορές ώστε να αποφεύγεται η υπερδιόρθωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

Συνδυασμός υαλουρονικού οξέος με άλλες θεραπείες

6.1 Μεσοθεραπεία με υαλουρονικού οξύ και βιταμίνες.

Η μεσοθεραπεία υαλουρονικού είναι μια αποτελεσματική, μη χειρουργική, θεραπεία προσώπου λαιμού και ντεκολτέ που χρησιμοποιείται για βελτίωση της υφής του δέρματος, των λεπτών ρυτίδων και ουλών του δέρματος . Ονομάζεται μεσοθεραπεία γιατί γίνεται έγχυση υαλουρονικού, βιταμινών και ιχνοστοιχείων στο μεσόδερμα, δηλαδή στο λίπος και στον συνδετικό ιστό που βρίσκεται κάτω από το δέρμα. Το υαλουρονικό είναι ουσία η οποία υπάρχει φυσιολογικά στο δέρμα και έχει την ιδιότητα να απορροφά μόρια νερού. Λειτουργεί δηλαδή σαν σφουγγάρι στα μόρια νερού με αποτέλεσμα το δέρμα να είναι ενυδατωμένο και να φαίνεται πιο φρέσκο και νεανικό. Οι κρέμες υαλουρονικού δεν βοηθούν επειδή το υαλουρονικό είναι ένωση με μεγάλο μόριο είναι δύσκολο να διεισδύσει βαθιά στο δέρμα αν δεν γίνει με την μορφή ενέσιμου.

6.1.1 Περιοχές που μπορεί να γίνει η μεσοθεραπεία

Η μεσοθεραπεία υαλουρονικού μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιαδήποτε περιοχή χρειάζεται να υπάρξει βελτίωση της υφής του δέρματος, των λεπτών ρυτίδων και ουλών του δέρματος . Η πιο συνηθισμένες περιοχές που γίνεται θεραπεία είναι:

σε πρόσωπο και λαιμός (τράχηλος)- για θεραπεία λάμψης και λείανσης των ρυτίδων

σε ουλές ακμής

σε ουλές μετά από τροχαία ατυχήματα και εγκαύματα

σε ρυτίδες στα χέρια

Η μεσοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί σε υγιείς άνδρες και γυναίκες μετά την ηλικία των 18 και θα πρέπει να μην βρίσκεται υπό αντιπηκτική αγωγή ή να υπάρχουν προβλήματα πήκτικότητας του αίματος.

6.1.2 Αποτελέσματα μεσοθεραπείας

Η μεσοθεραπεία υαλουρονικού είναι μια αποτελεσματική, ΜΗ χειρουργική, θεραπεία που βελτιώνει την υφή του δέρματος, την λεπτές ρυτίδες και ουλές του δέρματος. Για να είναι αποτελεσματική και ουσιαστική η θεραπεία θα πρέπει να γίνονται επαναλαμβανόμενες θεραπείες, συνήθως 3 και τα αποτελέσματα αρχίζουν να είναι ορατά από την 1η συνεδρία. Μετά την πρώτη συνεδρία το πρόσωπο φαίνεται πιο φρέσκο, πιο ανανεωμένο, πιο νεανικό με βελτίωση των λεπτών ρυτίδων και ουλών του δέρματος. Συνήθως οι συνεδρίες επαναλαμβάνονται κάθε 3-4 εβδομάδες αλλά αυτό εξαρτάται από την έκταση του προβλήματος, την ποιότητα του δέρματος, την ηλικία και το φύλο. Βέβαια η μεσοθεραπεία δεν αντικαθιστά το Botox ούτε το face-lift. Κατά την περίοδο της θεραπείας, συνίσταται για βέλτιστα αποτελέσματα να γίνεται ενυδάτωση του δέρματος (άφθονη λήψη νερού), να ακολουθούν υγιεινό πρόγραμμα διατροφής και αποφυγή καπνίσματος.

6.1.3 Διαδικασία μεσοθεραπείας και παρενέργειες

Η διαδικασία περιλαμβάνει την διοχέτευση υαλουρονικού στο μεσόδερμα (δηλαδή λίπος και συνδετικό ιστό) με ενέσιμο τρόπο. Αφού γίνει καθαρισμός και ταυτοποίηση της περιοχής που είναι αναγκαία για θεραπεία, γίνεται έγχυση του υλικού μεσοθεραπείας με ενέσιμο τρόπο. Η γιατρός χρησιμοποιεί μια πολύ λεπτή βελόνα (όσο το πάχος μίας τρίχας) και τοπική αναισθητική κρέμα με αποτέλεσμα σχεδόν όλη η διαδικασία να μην είναι καθόλου αισθητή. Αν σε κάποια σημεία γίνεται αισθητό, ο ασθενής το αντιλαμβάνεται σαν ένα ελαφρύ τσίμπημα. Η ασθενής μετά την θεραπεία μπορεί να επανέλθει άμεσα στις δραστηριότητες του. Όπως όλες οι ενέσιμες θεραπείες, μπορεί να παρατηρηθεί δημιουργία εκχυμώσεων δηλαδή μικρής μελανιάς (της τάξης του μισού εκατοστού) στις περιοχές που έγινε θεραπεία και αυτό μπορεί να εμφανιστεί ίσως σε 1-2 περιοχές. Το αν θα εμφανίσει κάποιος εκχυμώσεις εξαρτάται πολλές φορές από το ίδιο το

άτομο, αν δηλαδή έχει τάση να εμφανίζει μελανιές. Οι μελανίτσες μπορούν να καλυφθούν εύκολα με make up. Η μεσοθεραπεία υαλουρονικού είναι εξαιρετικά ασφαλής θεραπεία και είναι ασύνηθες έως σπάνιο φαινόμενο η εμφάνιση αλλεργίας στο υλικό της μεσοθεραπείας.



6.2 Η λύση του Erbium Laser.

Το Erbium Laser είναι ένα υψίσυχο laser με μήκος κύματος 2940 nm, που απελευθερώνει ενέργεια από 1,75- 10 j/cm². Το Erbium Laser λειτουργεί ως θερμαντικό μέσα στον γυναικείο κόλπο και με αυτό τον τρόπο παράγει κολλαγόνο.

Το Erbium Laser μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τις θεραπείες της ακράτειας ούρων προσπαθείας, σύσφιξης κόλπου και ξηρότητας κόλπου. Τα πλεονεκτήματα είναι πως η θεραπεία πραγματοποιείται στο χώρο του ιατρείου με διάρκεια 20-30 λεπτά και 2-3 επαναλήψεις ανάλογα με την έκταση του προβλήματος.

Σε συνδυασμό με χρήση Erbium ή CO₂ Laser, το υαλουρονικό οξύ μπορεί να προσδώσει θεαματικά αποτελέσματα για τη λείανση ουλών ακμής.

Η λύση του υαλουρονικού οξέος

Η θεραπεία με υαλουρονικό οξύ, είναι μια αρκετά νέα θεραπεία που εφαρμόζεται στην γυναίκα με μια μικρή ένεση. Το υαλουρονικό οξύ προσροφά νερό, καθώς είναι υδρόφιλο. Το αποτέλεσμα είναι πως κινητοποιεί νερό στην περιοχή του κόλπου, ενυδατώνει και αναζωογονεί την περιοχή. Μια απλή και ανώδυνη τεχνική που δεν χρειάζεται τοπική αναισθησία.

Το υαλουρονικό οξύ σέβεται το PH του κόλπου, που κατά την διάρκεια της εμμηνόπαυσης αλλάζει. Η διαδικασία του υαλουρονικού οξέος γίνεται με ένεση ατραταυματικά με μια λεπτή βελόνη εντελώς επιφανειακά στην είσοδο του κόλπου και στο οπίσθιο τοίχωμα αυτού για να προσελκύσει νερό από το χόριο της επιδερμίδας του κόλπου και τον ενυδατώσει.

Το οξύ ενυδατώνει την επιφάνεια με αποτέλεσμα να ρυθμίζεται το PH το δέρματος. Με αυτόν τον τρόπο πλέον οι γυναίκες έχουν ανώδυνες επαφές, χωρίς να έχουν το αίσθημα της δυσπαρευνίας, δηλαδή του πόνου κατά την σεξουαλική επαφή. Έτσι, γυναικολογικά θέματα όπως η ατροφία και η ξηρότητα κόλπου, μπορούν να λυθούν με την βοήθεια του υαλουρονικού οξέος με τον πιο ανώδυνο και άμεσο τρόπο.

6.3 Υαλουρονικό οξύ και κολλαγόνο.

Το κολλαγόνο αποτελεί άλλη μια ουσία που βρίσκουμε στον οργανισμό μας και ουσιαστικά πρόκειται για μια πρωτεΐνη, η οποία είναι βασικό συστατικό του δέρματος και παίζει σημαντικό ρόλο στην επιδερμίδα, στους χόνδρους, στις αρθρώσεις και στα οστά. Κι αυτό, ωστόσο, με το πέρασμα των χρόνων μειώνεται στον οργανισμό, ειδικά στις γυναίκες, προκαλώντας φθορά και γήρανση, τόσο εξωτερικά, όσο και εσωτερικά.

Ο συνδυασμός του, όμως, με υαλουρονικό οξύ, μπορεί να επαναφέρει και πάλι την ισορροπία στον οργανισμό μας, χαρίζοντας λαμπερό και νεανικό δέρμα, όμορφα, γερά νύχια και μαλλιά μειώνοντας την τριχόπτωση και υγιείς αρθρώσεις.

Οι κυριότερες βιταμίνες που χρησιμοποιούνται σε αυτή τη μίξη υαλουρονικού οξέως και βιταμινών είναι οι βιταμίνες A και C. Με τις μεθόδους αυτές επιτυγχάνεται καλύτερη ενυδάτωση του δέρματος και αποκατάστασης των αποτελεσμάτων που επιφέρει η γήρανση του δέρματος.

Η βιταμίνη C έχει τεράστια σημασία για τον ανθρώπινο οργανισμό και είναι

αναγκαία για τις διάφορες μεταβολικές λειτουργίες, όπως η σύνθεση του κολλαγόνου, η διατήρηση της σταθερότητας των αιμοφόρων αγγείων, το μεταβολισμό των αμινοξέων και της απελευθέρωσης των διαφόρων ορμονών στα επινεφρίδια. Οι ημερήσιες ανάγκες του ανθρώπου σε βιταμίνη C είναι μεγάλες και φτάνουν τα 70-80 mg. Τα φρέσκα λαχανικά και, κυρίως, τα εσπεριδοειδή είναι οι καλύτερες πηγές της βιταμίνης C, καθώς η βιταμίνη περιέχεται σε μεγάλη ποσότητα.

Η Βιταμίνη A ανήκει στις «βιταμίνες ομορφιάς» και βοηθάει στην υγεία και ομορφιά των μαλλιών και του δέρματος. Κάνει το δέρμα λείο και τα μαλλιά λαμπερά. Είναι αποδεδειγμένος ο ρόλος της τόσο για την αντιρυτιδική της δράση όσο και για την πρόληψη της γήρανσης. Αναζωογονεί την επιδερμίδα, ενυδατώνει το δέρμα, σχεδόν εξαφανίζει τις μικρές ρυτίδες και δίνει ελαστικότητα. Η μόνη δυσκολία που παρουσιάζεται στην χρησιμοποίηση της σε καλλυντικά προϊόντα οφείλεται στην ευαισθησία της σε οξειδώσεις. Ο κανονικός τύπος της βιταμίνης A (αλκοόλη) μπορεί να διατηρηθεί στον αέρα το πολύ 2 μήνες. Σε καλλυντικά προϊόντα χρησιμοποιούνται συνήθως οι εστέρες της βιταμίνης A που παρουσιάζουν μεγαλύτερη ανθεκτικότητα. Καλλυντικά που περιέχουν βιταμίνη A θα πρέπει να προστατεύονται από το φως, τον αέρα και από την υψηλή θερμοκρασία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

Το υαλουρονικό οξύ ως συμπλήρωμα διατροφής.

7.1 Ποσιμο υαλουρονικο οξυ

Η εκπληκτική δημοσιότητα που απέκτησε το ΥΟ στις αρχές του 2000 οφείλεται σε μια έρευνα που έκανε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για την μακροβιότητα και ανακάλυψε ότι οι κάτοικοι που ζούσαν σε ένα ιαπωνικό χωριό, κοντά στο Τόκιο, την Yusuhihara, δεν ήταν απλώς μακρόβιοι (με πραγματικά πιστοποιητικά γέννησης), αλλά διατηρούσαν ένα εξαιρετικό δέρμα, φυσική τριχοφυΐα, δεν έπασχαν από υπερμετρωπία και γενικά η όψη των ηλικιωμένων των 90 ετών ήταν παρόμοια με αυτή των 60 ετών. Οι περισσότεροι από αυτούς ήταν αγρότες, εργαζόμενοι σε σκληρές συνθήκες περιβάλλοντος και κάτω από συνεχή ήλιο. Η ερμηνεία του φαινομένου δεν είναι εύκολη, αν και η πιθανότητα γενετικής προδιάθεσης είναι η πιο πιθανή.

Πολλοί απέδωσαν το φαινόμενο στη διατροφή. Πράγματι τα άτομα αυτά, επειδή ζουν σε μια περιοχή που δεν μπορεί να αναπτυχθεί το ρύζι, είναι υποχρεωμένα να τρώνε φυτικές ρίζες, ψάρι και άλλες τροφές που δεν περιέχουν σίδηρο. Η διατροφή αυτή για πολλά χρόνια, πιστεύεται ότι διατηρεί το ΥΟ του σώματός τους σε υψηλά επίπεδα, ακόμη και στις μεγάλες ηλικίες.

Τα ευρήματα αυτά όπως είναι φυσικό δημιούργησαν την εντύπωση στο κοινό ότι το ΥΟ αποτελεί το «ελιξήριο της νεότητας» και άρχισε να προστίθεται σε άλλοτε άλλες ποσότητες σε πολλά είδη καλλωπισμού και διατροφής.

Στο ερώτημα εάν το ΥΟ που επιλέξαμε απορροφάται από το έντερο και κατανέμεται στις περιοχές που μας ενδιαφέρουν απάντησε μια εργασία που έγινε με ραδιοσημασμένο μεγάλου μοριακού βάρους ΥΟ σε γάτες και σκύλους. Τα ευρήματα έδειξαν ότι μπορεί να απορροφηθεί και συγκεντρώνεται εκλεκτικά στις αρθρώσεις, στο δέρμα και στους άλλους ιστούς μετά από 4 ώρες.

Τα τελικά συμπεράσματα που προκύπτουν από την μέχρι σήμερα διεθνή βιβλιογραφία έχουν ως εξής: 1) Το ΥΟ είναι ένα ιδιαίτερα χρήσιμο μόριο και βοηθά την αναζωογόνηση των ιστών κάποιων οργάνων. 2) Για να έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα κάποιο ΥΟ που δίδεται σαν διατροφικό συμπλήρωμα θα πρέπει α) να χορηγηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, β) να συνδυάζεται με άφθονη λήψη νερού, γ) να είναι προϊόν ζύμωσης καλλιέργειας στρεπτοκόκκων, δ) να έχει μεγάλο μοριακό βάρος και ε) να έχει αποδειχθεί με την κατάλληλη μελέτη ότι απορροφάται από το έντερο και κατανέμεται στους ιστούς που μας ενδιαφέρουν.

Εάν κάποιο προϊόν της αγοράς συγκεντρώνει όλες αυτές τις προϋποθέσεις τότε μπορεί να το δοκιμάσουμε για 5-6 μήνες και μετά να επαναξιολογήσουμε την κατάσταση.

Η προσεκτική αυτή προσέγγιση πρέπει να εφαρμόζεται για όλες τις ουσίες που δίνουμε στον οργανισμό. Μια ουσία είναι χρήσιμη εάν ο οργανισμός την στερείται, εάν την διαθέτει σε αφθονία, η χορήγησή της εξωγενώς σαν φάρμακο, μπορεί αντί να βοηθήσει να βλάψει. Η χορήγηση ασβεστίου πχ είναι απαραίτητη για μια γυναίκα που πάσχει από οστεοπενία ή οστεοπόρωση, αντίθετα εάν χορηγήσουμε χρονίως υψηλά ποσά ασβεστίου σε ένα άτομο που έχει φυσιολογικό οστούν, τότε το πιο πιθανόν είναι να δημιουργήσουμε πέτρες στα νεφρά, διότι ο οργανισμός υποχρεώνεται να αποβάλλει από τα νεφρά το υπερβολικό ασβέστιο που του δίνουμε χωρίς να το χρειάζεται. Την ίδια τακτική πρέπει να ακολουθούμε και για κάθε άλλη ουσία που χορηγούμε ακόμη και για τις «αθώες» βιταμίνες. Επειδή το ποσοστό της έλλειψης του υαλουρονικού οξέος σε κάθε οργανισμό είναι αδύνατον να το υπολογίσουμε, γι' αυτό και η προοδευτική αναπλήρωσή του είναι η πιο σωστή στρατηγική.

7.2 Υαλουρονικό οξύ: χάπια και σταγόνες βιοδιαθεσιμότητα.

Τελευταία κυκλοφορεί πόσιμο υαλουρονικό ως συμπλήρωμα σε ταμπλέτες, κάψουλες, χάπια, αμπούλες και σταγόνες. Δεν υπάρχουν έρευνες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά του. Σίγουρα πάντως με πόσιμο κολλαγόνο δεν πετυχαίνεται γέμισμα ζυγωματικών και ρυτίδων. Βιοδιαθεσιμότητα

Ορισμένοι λένε ότι το πόσιμο υαλουρονικό οξύ υψηλού μοριακού βάρους δεν μπορεί να αποφύγει την διάσπασή του κατά τη διεργασία της πέψης. Είναι γνωστό

άλλωστε ότι το άμυλο, ένας άλλος σύνθετος υδατάνθρακας, διασπάται, από τα ένζυμα που βρίσκονται αρχικά στο σάλιο και στη συνέχεια από τα ένζυμα του στομαχιού σε μονοσακχαρίτες οι οποίοι χρησιμοποιούνται ως ενέργεια. Αυτό δεν σημαίνει ότι το ίδιο συμβαίνει με το υαλουρονικό οξύ καθώς έχει σημασία ο τρόπος που ενώνονται τα σάκχαρα μεταξύ τους. Ωστόσο δεν μπορεί να αποκλείσει κανείς την περίπτωση ένα μεγάλο μέρος του πόσιμου υαλουρονικού οξέος να χρησιμοποιείται από το σώμα ως καύσιμο για την παραγωγή ενέργεια και όχι ως συστατικό στοιχείο του.

Όταν το μόριο λαμβάνεται από κάψουλες και χάπια τα οποία περιέχουν σκόνη, προορίζεται να απορροφηθεί μέσω του εντέρου. Όμως, τόσο στο στομάχι αλλά και στο έντερο (όπου υπάρχουν διάφορα βακτήρια) το υαλουρονικό οξύ ενδέχεται να αποδομείται σε πολλά μικρά κομμάτια ειδικά όταν λαμβάνεται με γεμάτο στομάχι διότι τότε υπάρχουν πολλά όξινα υγρά. Έτσι ορισμένοι προτείνουν τη λήψη υαλουρονικού οξέος σε σταγόνες. Η συμβουλή δεν είναι ίδια με αυτή ορισμένων εταιρειών που προτείνουν στον καταναλωτή να ρίχνει τις σταγόνες σε ένα ποτήρι νερό και να το πίνει διότι πάλι το μόριο θα πρέπει περάσει από το στομάχι και το έντερο. Προτείνουν να ρίχνονται οι σταγόνες στο στόμα κάτω από τη γλώσσα, όπως γίνεται με ορισμένα υπογλώσσια φάρμακα.

Οι βλεννογόνοι υμένες της στοματικής κοιλότητας έχουν αρκετούς υποδοχείς και θεωρητικά μπορούν να δεσμεύσουν το υψηλού μοριακού βάρους υαλουρονικό οξύ το οποίο με αυτό τον τρόπο πάει στο αίμα αποφεύγοντας την γαστρεντερικό οδό. Μια δοσολογία που προτείνεται είναι περίπου 7 σταγόνες την ημέρα που ισοδυναμούν με 70 mg. Αλλά ακόμα και μ' αυτόν τον τρόπο, η βιοδιαθεσιμότητα του υαλουρονικού οξέος είναι άγνωστη. Δεν είναι ξεκάθαρο, για παράδειγμα, τι θα συμβεί όταν το μόριο περάσει από το συκώτι.

Η πρώτη μελέτη σχετικά με την βιοδιαθεσιμότητα της ουσίας δημοσιεύθηκε μόλις το 2008 και αφορούσε αρουραίους και σκύλους. Η μελέτη έδειξε ότι η πράγματι η ουσία καταλήγει στους ιστούς αλλά δεν ανέφερε με ποιο μοριακό βάρος. Μια άλλη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2014 και αφορούσε αρουραίους, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το 90% που πόσιμου υαλουρονικού οξέος απορροφάται ενώ το

υπόλοιπο εκκρίνεται στα ούρα ή εξατμίζεται. Από την ποσότητα που απορροφάται, ένα μέρος πιθανόν να χρησιμοποιείται ως καύσιμο για την παραγωγή ενέργειας και ένα άλλο μέρος εγκαθίσταται στους διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων και στο δέρμα. Αλλά όπως σημειώνουν οι ερευνητές είναι άγνωστο τι συμβαίνει με τον μεταβολισμό του μορίου και με τι μοριακό βάρος κυκλοφορεί στο αίμα ή εγκαθίσταται στους ιστούς.

Πρέπει, πάντως, να αναφερθεί ότι το πόσιμο υαλουρονικό οξύ ερευνάται εντατικά - σε αντίθεση με το πόσιμο κολλαγόνο του οποίου η λήψη δεν έχει κάποιο νόημα. Πέρα από την ενυδάτωση που προσφέρει στο σώμα, η ουσία μπορεί να έχει και άλλες ιδιότητες που για την ώρα είναι άγνωστες. Για παράδειγμα, μια μελέτη του 2014 έδειξε ότι 220 mg υαλουρονικό οξύ την ημέρα, επί τρεις μήνες, και μάλιστα χαμηλού μοριακού βάρους, είχε αποτελέσματα σε 12 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ατροφική κολπίτιδα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το υαλουρονικό οξύ μπορεί να καταπολεμά τη ξηρότητα του γυναικείου κόλπου με τη μορφή της κολπικής κρέμας.

7.3 Απορρόφηση.

Προϋπόθεση για κάθε ευεργετικό αποτελέσματα από το υαλουρονικό οξύ σε προϊόντα διατροφής είναι πρόσληψη στο αίμα και στους ιστούς των αρθρώσεων μετά από λήψη από το στόμα. Από τους τρεις τύπους υλικών ΥΟ, μόνο ένας τύπος, καθαρισμένο ΥΟ, έχει δημοσιεύσει απόδειξη απορρόφησης από το στόμα. Σε μια περίληψη από τη συνάντηση του FASEB το 2004 στην Ουάσιγκτον περιγράφεται η πρόσληψη επισημασμένου ΥΟ στην κυκλοφορία του αίματος και τον εντοπισμό της ετικέτας στις αρθρώσεις και των σιελογόνων αδένων των αρουραίων και των σκύλων ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση.

Το ΥΟ σε αυτή τη μελέτη προέρχεται από μικροβιακή ζύμωση, και ήταν 1 εκατομμύριο daltons. Από 99m-τερντίτιο χρησιμοποιήθηκε στο εργαστήριο και έλεγχος σε πειράματα έδειξαν δεν απομακρύνεται ή ανταλλάσσεται από μόρια ΥΟ (Bucci, L., αδημοσίευτα δεδομένα), η παρουσία της ουσίας στις αρθρώσεις εξηγείται πιθανότατα από η παρουσία του ΥΟ που απορροφάται μετά από το

στόμα. Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη δημοσιευμένη έκθεση απορρόφησης ΥΟ από το στόμα και παρέχει το σκεπτικό για το ΥΟ στασυμπληρώματα διατροφής. Μια άλλη πηγή καθαρισμένου ΥΟ από κόκορα έχει δηλώσει στην ιστοσελίδα της εταιρείας ότι έχει βρεθεί η απορρόφηση του υλικού τους. Ωστόσο, δεν υπήρχαν λεπτομέρειες ή στοιχεία που παρουσιάστηκαν ή δημοσιεύτηκαν. Υδρολυμένο στήθος κοτόπουλου έχει αναφερθεί πως όχι μόνο έχει απορρόφηση μα πολύ μεγαλύτερη απορρόφηση από το φυσικό ΥΟ λόγω του μικρότερου μοριακού του βάρους. Τα αποτελέσματα απορρόφησης ΥΟ ήταν αβάσιμα και μη υποστηριζόμενα. Μόνο ένας τύπος αγνού ΥΟ υψηλού μοριακού βάρους από μικροβιακή ζύμωση έχει δημοσιευμένα αποδεικτικά στοιχεία για από του στόματος πρόσληψη και διανομή στους συνδετικούς ιστούς.

7.4 Προτάσεις πριν από τη λήψη συμπληρώματος υαλουρονικού οξέος

Ενώ υπάρχει η πιθανότητα ότι τα συμπληρώματα υαλουρονικού οξέος μπορεί να ωφελήσουν την υγεία, τα άτομα που υποφέρουν από ορισμένες συνθήκες υγείας δεν συνιστώνται να χρησιμοποιούν αυτά τα συμπληρώματα.

Σε αυτούς περιλαμβάνονται όσοι είναι / έχουν:

Ευαίσθητα ή αλλεργικά σε κρέατα και / ή αυγά πουλερικών

Λαμβάνοντας σήμερα φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος, όπως η βαρφαρίνη και η ασπιρίνη

Ασθενείς με διαταραχή πήξης αίματος, όπως αιμοφιλία

Πρόσφατα αναπτύχθηκε μια λοίμωξη ή μια δερματική νόσο πλησίον της προσβεβλημένης άρθρωσης

Οι έγκυες και οι θηλάζουσες γυναίκες πρέπει επίσης να αποφεύγουν τη λήψη συμπληρωμάτων υαλουρονικού οξέος. Επί του παρόντος, υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία σχετικά με το πώς μπορεί να επηρεάσει το μωρό και την ποιότητα του μητρικού γάλακτος που παράγεται.

7.5 Παρενέργειες συμπληρωμάτων

Το υαλουρονικό διαθέτει όλα αυτά τα πλεονεκτήματα και κυρίως την δυνατότητά του να απορροφά νερό μόνον εάν εξασφαλισθεί μια απαραίτητη προϋπόθεση, δηλαδή το μοριακό του βάρος να είναι πολύ μεγάλο, τουλάχιστον όσο και το

φυσικό Σε αντίθετη περίπτωση, η διεθνής βιβλιογραφία δείχνει ότι αντί να βοηθήσει μπορεί να προκαλέσει σημαντική βλάβη. Πράγματι αρκετές εργασίες έχουν δείξει ότι το χαμηλού μοριακού βάρους ΥΟ έχει τελείως διαφορετικές ιδιότητες από αυτό που διαθέτει υψηλό μοριακό βάρος. Πιστεύεται ότι τα πιο επικίνδυνα υαλουρονικά οξέα από αυτά που κυκλοφορούν στα διάφορα παρασκευάσματα είναι αυτά που έχουν μοριακό βάρος κάτω των 500.000 daltons. Μελέτες δείχνουν ότι ΥΟ χαμηλού μοριακού βάρους μπορεί να προκαλέσει διέγερση των καρκινικών κυττάρων, νεοαγγείωση και αύξηση των μεταστάσεων. Ακόμη υπάρχουν εργασίες που δείχνουν ότι τμήματα υαλουρονικού οξέος με μέγεθος περι τα 200.000 daltons αυξάνουν αντί να μειώνουν την φλεγμονώδη αντίδραση και μπορούν προξενήσουν επιδείνωση των οστεοαρθρικών βλαβών στον αρθρικό χόνδρο. Επομένως εδώ έχουμε μια κατάσταση όπου το «μέγεθος μετράει» και μάλιστα σε κρίσιμο και σημαντικό βαθμό

7.6 Τοξικότητα συμπληρώματος

Διάφορες μελέτες για την ασφάλεια του ΥΟ έχουν γίνει κατά καιρούς όπως:

- 1) Μελέτες τοξικότητας μίας δόσης.
- 2) Μελέτες τοξικότητας μετά από πολλές δόσεις.
- 3) Μελέτες για την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.
- 4) Μελέτες για αντιγονικότητα.
- 5) Μελέτες για μεταλλαξιογένεση.
- 6) Μελέτες για καρκινογένεση.
- 7) Κλινικές μελέτες 12 μηνών συνεχούς χορήγησης και άλλες κλινικές μελέτες που ήδη αναφέραμε.

Ολες αυτές οι μελέτες δεν έδειξαν κάποιο πρόβλημα ανοχής. Το Υαλουρονικό οξύ από του στόματος θεωρείται ιδιαίτερα ασφαλές διατροφικό συμπλήρωμα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ

8.1 Τι παρενέργειες μπορεί να έχουν τα εμφυτεύματα προσώπου.

Η αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) προειδοποιεί ότι τα δερματικά fillers (ενέσιμα εμφυτεύματα) που χρησιμοποιούνται για αισθητικούς λόγους στο πρόσωπο μπορεί κατά λάθος να εγχυθούν εντός μικρών αγγείων του αίματος και έτσι να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες.

Τα ενέσιμα εμφυτεύματα (περιλαμβάνονται το κολλαγόνο και το υαλουρονικό οξύ) εφαρμόζονται με σκοπό να αμβλύνουν τις ρυτίδες ή για να αυξήσουν τον όγκο σε ορισμένες περιοχές του προσώπου (π.χ. στα χείλη). Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι απολύτως ασφαλή και αποτελεσματικά, υπάρχει ο πολύ μικρός αλλά υπαρκτός κίνδυνος να εγχυθούν μέσα σε κάποιο μικροσκοπικό αιμοφόρο αγγείο, προκαλώντας απόφραξη που εμποδίζει την αιμάτωση του παρακείμενου ιστού, εξηγεί η FDA σε ανακοίνωση που εξέδωσε.

Επιπλέον, υπάρχει κίνδυνος να μετακινηθούν τα ενέσιμα εμφυτεύματα μέσω της ροής του αίματος σε άλλα τμήματα του σώματος, προκαλώντας εγκεφαλικό επεισόδιο, προβλήματα οράσεως, τύφλωση και βλάβη και/ή νέκρωση του δέρματος και των υπερκείμενων δομών του προσώπου, προσθέτει.

Τα συμπτώματα

Η FDA τονίζει ότι είναι απαραίτητος ο ιατρικός έλεγχος όταν κάποιος εκδηλώσει στη διάρκεια ή σύντομα μετά την εφαρμογή του filler οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

Ασυνήθιστο πόνο.

Αλλαγές στην όραση.

Λεύκανση του δέρματος κοντά στο σημείο όπου έγινε η ένεση.

Συμπτώματα εγκεφαλικού (π.χ. δυσκολίες στην ομιλία, μούδιασμα ή αδυναμία του προσώπου, του χεριού ή του ποδιού στην μια πλευρά του σώματος, δυσκολίες στη βάδιση, «πτώση» του προσώπου, δυνατό πονοκέφαλο, ίλιγγο ή σύγχυση).

Όσον αφορά τους πλαστικούς γιατρούς, η FDA λέει επίσης πως δεν πρέπει να χρησιμοποιούν γεμίσματα μαλακών μορίων δίχως να έχουν την κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία. Θα πρέπει επίσης να μελετούν και να γνωρίζουν καλά την ανατομία των αιμοφόρων αγγείων του κάθε πελάτη τους. Τονίζει, τέλος, ότι οι γιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν για τους δυνητικούς κινδύνους από αυτού του είδους τις αισθητικές εφαρμογές, αλλά και ποια είναι τα συμπτώματα που πρέπει να τους ανησυχήσουν.

Φρύδια, μύτη και μάτια

Η κατά λάθος έγχυση ενός filler σε ένα αιμοφόρο αγγείο μπορεί να συμβεί οπουδήποτε στο πρόσωπο. Ωστόσο η FDA διαπίστωσε, αναλύοντας τα μέχρι σήμερα στοιχεία ότι συνηθέστερα παρατηρείται ανάμεσα στα φρύδια και στη μύτη, πάνω και γύρω από τη μύτη, στο μέτωπο και γύρω από τα μάτια.

Η FDA έχει ζητήσει από τις εταιρείες που παρασκευάζουν κολλαγόνο, υαλουρονικό οξύ ή άλλα γεμίσματα προσώπου να ανανεώσουν τις οδηγίες χρήσης τους, προσθέτοντας τις νέες προειδοποιήσεις για τους δυνητικούς κινδύνους από την έγχυση εντός αιμοφόρου αγγείου.

Και συνιστά σε όσους θέλουν να κάνουν ενέσιμα εμφυτεύματα στο πρόσωπό τους να συζητούν με τους πλαστικούς γιατρούς και τους δερματολόγους τους για τις κατάλληλες θέσεις όπου θα γίνει η έγχυση, καθώς και για τους δυνητικούς κινδύνους. Τους συνιστά επίσης να διαβάζουν προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσεως ενός ενέσιμου γεμίσματος. Πολύ σημαντικό είναι να ρωτούν τον γιατρό για την εκπαίδευση και την εμπειρία του με τις εγχύσεις fillers.

Συμπερασματικά

Τα τελικά συμπεράσματα που προκύπτουν από την μέχρι σήμερα διεθνή βιβλιογραφία έχουν ως εξής: 1) Το υαλουρονικό είναι ένα ιδιαίτερα χρήσιμο μόριο και βοηθά την αναζωογόνηση των ιστών κάποιων οργάνων. 2) Για να έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα όταν δίδεται σαν διατροφικό συμπλήρωμα θα πρέπει α) να χορηγηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, β) να συνδυάζεται με άφθονη λήψη νερού, γ) να είναι προϊόν ζύμωσης καλλιέργειας στρεπτοκόκκων, δ) να έχει μεγάλο μοριακό βάρος και ε) να έχει αποδειχθεί με την κατάλληλη μελέτη ότι απορροφάται από το έντερο και κατανέμεται στους ιστούς που μας ενδιαφέρουν. Εάν κάποιο προϊόν της αγοράς συγκεντρώνει όλες αυτές τις προϋποθέσεις τότε μπορεί να το δοκιμάσουμε για 5-6 μήνες και μετά να επαναξιολογήσουμε την κατάσταση. Η προσεκτική αυτή προσέγγιση πρέπει να εφαρμόζεται για όλες τις ουσίες που δίνουμε στον οργανισμό. Μια ουσία είναι χρήσιμη εάν ο οργανισμός την στερείται, εάν την διαθέτει σε αφθονία, η χορήγησή της εξωγενώς σαν φάρμακο, μπορεί αντί να βοηθήσει να βλάψει. Η χορήγηση ασβεστίου πχ είναι απαραίτητη για μια γυναίκα που πάσχει από οστεοπενία ή οστεοπόρωση, αντίθετα εάν χορηγήσουμε χρονίως υψηλά ποσά ασβεστίου σε ένα άτομο που έχει φυσιολογικό οστούν, τότε το πιο πιθανόν είναι να δημιουργήσουμε πέτρες στα νεφρά, διότι ο οργανισμός υποχρεώνεται να αποβάλλει από τα νεφρά το υπερβολικό ασβέστιο που του δίνουμε χωρίς να το χρειάζεται. Την ίδια τακτική πρέπει να ακολουθούμε και για κάθε άλλη ουσία που χορηγούμε ακόμη και για τις «αθώες» βιταμίνες. Επειδή το ποσοστό της έλλειψης του υαλουρονικού οξέος σε κάθε οργανισμό είναι αδύνατον να το υπολογίσουμε, γι' αυτό και η προοδευτική αναπλήρωσή του είναι η πιο σωστή στρατηγική. Το υαλουρονικό οξύ έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 20 χρόνια σε πολλά προϊόντα σε όλο τον κόσμο. Λόγω της βιοσυμβατότητάς του, της βιοδιασπασιμότητας, και άμεσα τροποποιημένη χημική δομή, έχει διερευνηθεί εκτενώς σε εφαρμογές χορήγησης φαρμάκων. Μια ποικιλία εμπορικά διαθέσιμων παρασκευάσματα παραγώγων έχουν αναπτυχθεί για την παράδοση φαρμάκων. αυτά τα υλικά δημιουργούνται σε μορφές όπως φιλμ, μικροσφαιρίδια, λιποσώματα, ίνες και υδρογέλες. Μέσω πολυεπιστημονικών ανακαλύψεων για τη δομή, τις ιδιότητες, τη βιολογική δραστηριότητα, και χημική τροποποίηση αυτού του

μοναδικού πολυμερούς, το υαλουρονικό έχει βρει επιτυχία σε μια εξαιρετικά ευρεία φάσμα βιοϊατρικών εφαρμογών.

Βιβλιογραφία

1. <http://diet-web.blogspot.com/2014/02/hyaluronic-acid.html>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3124495>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260563>
4. <https://dermatologos-lamprinopoulou.gr/?s=%CF%85%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081677>
6. <https://www.dermahealth.gr/wp-content/uploads/2017/09/YO.pdf>
7. <http://gr.bestchondroitin-sulfate.com/info/the-function-of-hyaluronic-acid-19883155.html>
8. <http://www.tovima.gr/science/article/?aid=800958>
9. <http://www.iatronet.gr/omorfia/swma/article/767/yaloyroniko-oxy-stin-aisthitiki-dermatologia.html>
10. <http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/39880#page/46/mode/2up>
11. <http://www.skingurus.gr/show/?id=1101>
12. <http://www.dermatologia.com.gr/%CF%84%CE%BF-%CF%85%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C-%CE%BF%CE%BE%CF%8D>
13. <https://www.foreverlaser.gr/erbium-laser-ualouroniko-oxu-o-sugxronos-tropo-antimetwpisis/>
14. <https://www.pharmaplus.gr/yaloyroniko-oxy-elixirio-neotitas-poy-sas-harizei-freskada-kai-ygeia-mesa-ki-exo#.WtYL4IhubIU>
15. <http://myskin.gr/2015/01/yalouroniko-oxi.html>
16. <https://oramazois.blogspot.gr/2014/09/20-supermarkets.html>
17. <http://www.hagyardpharmacy.com/custdocs/Bucci%202004.pdf>
18. <http://www.healthyliving.gr/2015/06/01/kollagono-yalouroniko-oxy-5/>
19. <http://www.spyroumed.gr/%CF%85%CF%80%CE%B7%CF%81%CE%B5%CF%83%CE%AF%CE%B5%CF%82/%CE%B5%CE%BE%CE%B5%CE%B9%CE%B4%CE%B9%CE%BA%CE%B5%CF%85%CE%BC%CE%AD%CE%BD%CE%B5%CF%82-%CE%B8%CE%B5%CF%81%CE%B1%CF%80%CE%B5%CE%AF%CE%B5%CF%82/21-%CF%85%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C-%CE%BF%CE%BE%CF%8D>
20. <http://www.womantoc.gr/beauty/article/molis-anakalyfthike-to-syglonistiko-proion-pou-tha-allaksei-gia-pada-tin-opsi-tis-epidermidas-sou>
21. <http://www.e-radio.gr/post/35550/ola-osa-prepei-na-gnwrizete-gia-to-yaloyroniko-oksy>
22. <http://www.lozar.gr/ingredients>
23. <https://www.madamefigaro.gr/omorfia---ygeia/aisthitiki/11867/yalouroniko-oxu-oles-oi-xriseis>
24. <https://www.koutsouris.gr/%CF%85%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C-%CE%BF%CE%BE%CF%8D/>

25. <https://www.votanonkipos.gr/2017/08/%CF%85%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C-%CE%BF%CE%BE%CF%8D-%CE%BF%CF%86%CE%AD%CE%BB%CE%B7-%CF%80%CE%B1%CF%81%CE%B5%CE%BD%CE%AD%CF%81%CE%B3%CE%B5%CE%B9%CE%B5%CF%82.html>
26. https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A5%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C_%CE%BD%CE%AC%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BF
27. <http://www.syggros-hosp.gr/?p=volume17-issue1>
28. <http://www.beautyview.gr/%CE%BF-%CF%81%CF%8C%CE%BB%CE%BF%CF%82-%CF%84%CF%89%CE%BD-%CE%B2%CE%B9%CF%84%CE%B1%CE%BC%CE%B9%CE%BD%CF%8E%CE%BD-%CF%83%CF%84%CE%BF-%CE%B4%CE%AD%CF%81%CE%BC%CE%B1/>
29. <http://www.fda.gov>
30. https://www.plastic-surgery.gr/gr/surgery/5/1/14/%CE%A5%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CF%8C_%CE%BF%CE%BE%CF%8D___Volumetric_technique
31. <https://dermatologos-lamprinopoulou.gr/?s=%CF%85%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%85%CF%81%CE%BF%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF>
32. <http://myskin.gr/2015/01/yalouroniko-oxi.html>
33. <https://dermatologos-lamprinopoulou.gr/?p=1156>
34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20543696>
35. <http://www.skinmedicalspa.com>
36. <https://www.rocgr.gr/what-is-hyaluronic-acid>
37. <https://www.vri.cz/docs/vetmed/53-8-397.pdf>
38. <https://www.boxingscene.com/supplements/57077.php>
39. <http://www.hagyardpharmacy.com/custdocs/Bucci%202004.pdf>
40. <http://www.myoskeletiko.com/119-ta-mystika-tou-yalouronikou-okseos-eliksirio-neotitas-i-apaty-dr-axil-e-georgiadis-reymatologos.html>
41. <http://www.cosmeticcourses.co.uk>
42. <https://cogentsolutionsgroup.com/what-is-hyaluronan>
43. <https://www.vichy.gr/Le-Vichy-Mag/diafores-anamesa-se-krema-kai-enesi-ualouronikou-okseos/vmag69422.aspx>
44. <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1062/hyaluronic-acid>
45. <https://articles.mercola.com/vitamins-supplements/hyaluronic-acid.aspx>
46. <https://www.drwhitaker.com/hyaluronic-acid-benefits-healthy-joints-skin-and-more/>
47. <https://draxe.com/hyaluronic-acid/>
48. <https://www.dermnetnz.org/topics/dermal-fillers-and-augmentation-procedures/>
49. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+9004-61-9>
50. <http://www.reversemed.gr/articloji.html>
51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260563>
52. https://en.wikipedia.org/wiki/Hyaluronic_acid#Cosmetic_uses
53. <http://www.kosmesis.gr/services/hyaluronic-acid/>
54. <https://www.dermnetnz.org/topics/hyaluronic-acid-implant/>
55. <http://diet-web.blogspot.com/2014/02/hyaluronic-acid.html>

56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768572>
57. <http://www.anagennisi-sa.gr/site/etairia.html>
58. <https://www.aestheticmed.com.pl/en/plastic-surgery/treatments/face/facial-surgery>
59. <https://www.verywellhealth.com/hyaluronic-acid-supplements-89465>
60. <http://www.healthview.gr>
61. <http://karpathosgeneralsurgery.blogspot.com>
62. <http://www.ghssurgery.org>