

Retinoidi ed idratazione cutanea nella patologia acneica

● > M. Barbareschi

L'acne volgare è una patologia cutanea caepidermide e il derma sono costituiti per circa l'80% da molecole d'acqua. A livello degli strati più superficiali dell'epidermide, dove è massimo il contenuto delle proteine della cheratinizzazione, tale contenuto scende al 30% circa.

L'architettura cutanea è strutturata per trattenere acqua. La perdita d'acqua trans-cutanea è un fenomeno controllato. Condizioni ambientali caratterizzate da bassa umidità e vento, sottopongono la cute ad una progressiva disidratazione.

Non meno importante, di contro, è considerare che certi gesti quotidiani come detersivi, applicare prodotti topici o assumere farmaci possono produrre lo stesso risultato. Se questo vale per la cute sana, a maggior ragione sarà più evidente su cute patologica com'è quella dei pazienti affetti da acne.

IDRATAZIONE CUTANEA La funzione barriera della cute

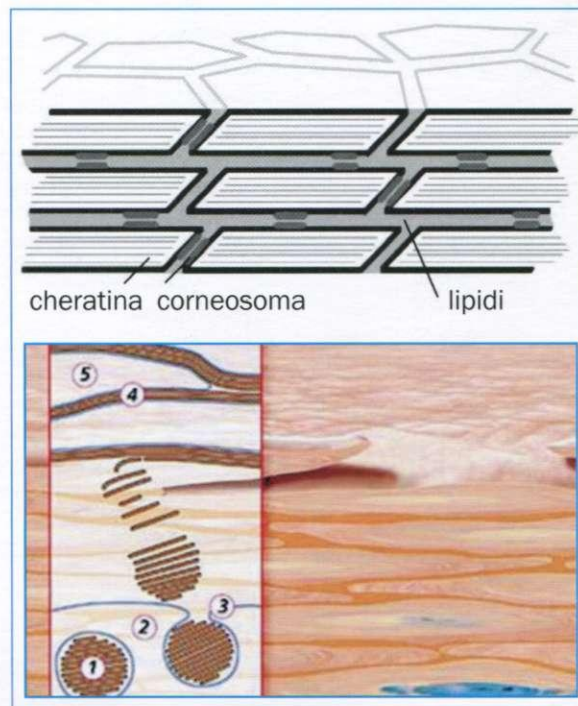
L'omeostasi idrica della cute è possibile grazie alla "funzione barriera cutanea" (FBC). L'FBC è un complesso morfofunzionale che regola sia l'ingresso che l'uscita di sostanze dall'esterno della cute verso l'interno e viceversa. Si ha così una permeabilizzazione cutanea relativa a doppio senso.

La FBC agisce come una membrana ed è costituita da tre parti: a) lo strato corneo, b) l'epidermide, c) la porzione superficiale del derma papillare⁽¹⁾. Il suo costituente principale è paradossalmente quello che percentualmente incide in misura minore (10 micron) ed è lo strato lamellare dello strato corneo e il suo contenuto. Per contenuto dello strato lamellare corneo si intendono i lipidi presenti negli spazi interlamellari. Le principali proteine che costituiscono le lamelle cornee sono la cheratina e la filaggrina^(2,3). La funzione di quest'ultima proteina, ricca in istidina, da un lato, è di contribuire a formare un involucro rigido con funzioni strutturali che contiene le cheratine e, dall'altro, di legare i lipidi interlamellari⁽⁴⁾. I lipidi interlamellari raggiungono lo strato corneo trasportati da organuli di 0,2 - 0,3 micron di diametro noti variamente come cheratinosomi, corpi di

Odland, corpi lamellari. Quando si formano, questi organuli, contengono zuccheri legati a proteine, lipidi, enzimi idrolitici, colesterolo solfato. Durante il successivo processo di trasformazione, prima che il loro contenuto si riversi negli spazi interlamellari dello strato corneo, il contenuto lipidico si modifica e i fosfolipidi presenti si trasformano in lipidi neutri e sfingolipidi (in particolare ceramidi). I lipidi contenuti sottoforma di liposomi unilamellari, si dispongono come dischi impaccati uno sull'altro. Le unità lipidiche, dopo essere state estruse, si dispongono parallelamente alla membrana cellulare e, fondendosi reciprocamente, vanno a formare uno strato continuo che si presenta all'osservazione ultramicroscopica come un doppio strato di lipidi giustapposti⁽⁵⁾(FIG.1).

In tal modo le molecole d'acqua vengono trattenute all'interno della cute e lasciate diffondere verso l'esterno in modo controllato da precise leggi fisiche (legge di Fick). Il corrispettivo fisiologico di questa struttura biochimica è il

Fig. 1 - Stratum corneum



fenom
che co
barrier
d'acqu
Loss)
derma
della I
presen

Le a

Le aqu
idrofo
plasma
di rat
riconc
delle
confro
Alcun

Fig. 2

(a)

fenomeno della "perspiratio insensibilis". Tutte le situazioni che conducono ad una destrutturazione della funzione barriera della cute provocano una aumentata perdita d'acqua trans cutanea (TEWL - Trans Epidermal Water Loss) e quindi disidratazione. Nel campo delle patologie dermatologiche la dermatite atopica è il paradigma del difetto della FBC. Anche nei pazienti acneici è stata dimostrata la presenza di un danno della FBC⁽⁶⁾.

Le aquaporine

Le aquaporine (AQPs) sono una famiglia di piccole proteine idrofobiche che formano "pori" a livello delle membrane plasmatiche delle cellule. Sono state identificate nel rene di ratto da Sasaki nel 1994^(7,8,9). Ad oggi ne sono state riconosciute 13 tipi. La forma monomerica di tali pori ricorda delle strutture simili a "barili" primariamente selettivi nei confronti delle molecole d'acqua (FIG.2).

Alcune AQPs sono in grado di trasportare glicerolo e piccole

molecole in soluzione. A livello epidermico la più importante AQPs è il tipo 3. È principalmente presente a livello degli strati soprabasali dell'epidermide ed è in grado di trasportare molecole d'acqua, glicerolo e umettanti. La funzione delle AQPs non sarebbe solo quella di partecipare all'omeostasi del contenuto idrico delle cute ma anche quella di contribuire al controllo della differenziazione e della proliferazione dei cheratinociti. L'espressione della AQPs3 è aumentata durante diverse patologie cutanee come la dermatite atopica, gli eczemi, i carcinomi cutanei o successivamente all'applicazione di retinoidi⁽¹⁰⁾.

Il contenuto idrico della cute, il difetto di idratazione e la sua quantificazione

Nella cute, le molecole d'acqua che si legano stabilmente ai siti polari delle proteine costituiscono il "contenuto idrico primario" mentre quelle che si legano labilmente tra di loro, con legami idrogeno, costituiscono il

Fig. 2 - Forma tridimensionale della proteina AQP3

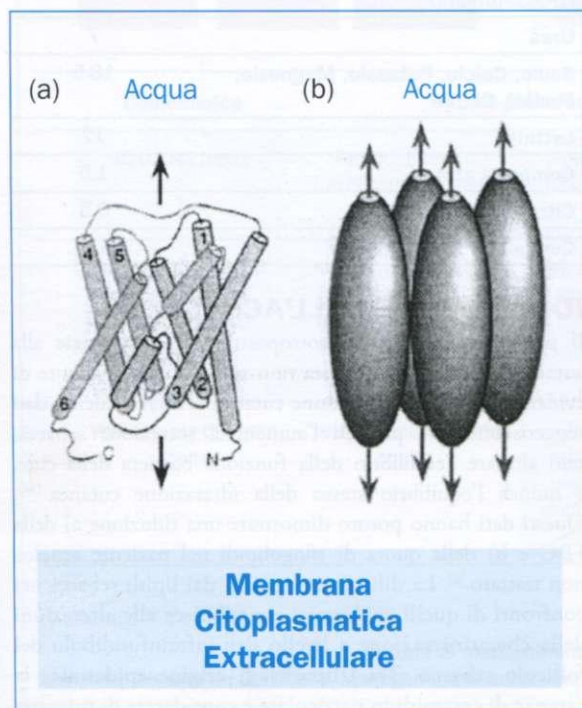


Fig. 3 - Sintomi di disidratazione cutanea



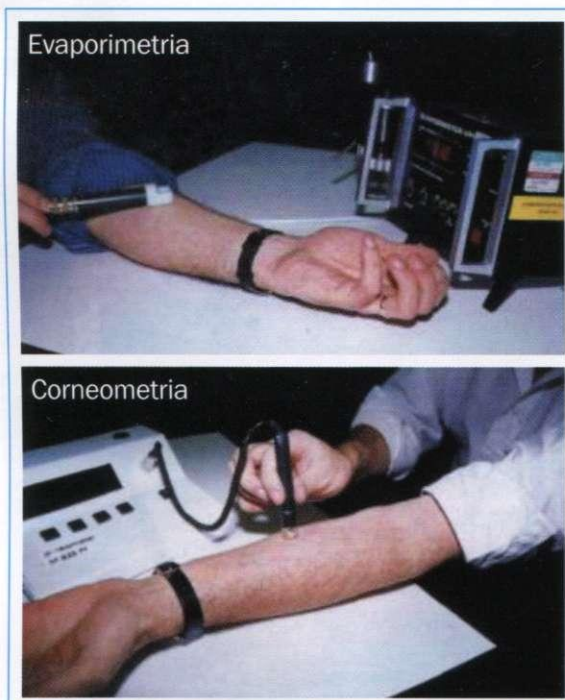
Retinoidi ed idratazione cutanea nell'acne

“contenuto idrico secondario”. Le conseguenze cliniche di una eccessiva perdita d'acqua trans - cutanea sono: xerosi, desquamazione lamellare, spacchi superficiali dello strato corneo fino alla fissurazione epidermica, riduzione dell'estensibilità cutanea, infiammazione e prurito (FIG.3).

È possibile misurare la perdita d'acqua trans cutanea ancor prima che si possa evidenziare dal punto di vista clinico attraverso metodi diretti e indiretti nell'ambito della diagnostica non invasiva in bio-ingegneria cutanea. L'idratazione della cute può essere misurata direttamente con: a) metodi elettrici (misura della capacitanza, misura della conduttanza, misura dell'impedenza) b) metodi meccanici, c) metodi spettroscopici (FIG.4).

Il principale sistema di misura indiretto del contenuto idrico della cute inteso come espressione del danno della funzione barriera è il metodo l'evaporimetria cutanea^(10,11).

Fig. 4 - Misurazione dell'idratazione cutanea



Il film idrolipidico di superficie e NMF

Il mantenimento di una corretta idratazione cutanea oltre che dalla integrità delle lamelle cornee e dei lipidi interlamellari è reso possibile dalla presenza del film idrolipidico di superficie. Alla sua composizione partecipano i lipidi di origine sebacea, i lipidi di origine epidermica e il Natural Moisturizing Factor (NMF). Tale sostanza deriva dalla degradazione enzimatica della filaggrina durante il processo terminale di differenziazione dei cheratinociti in corneociti. I principali costituenti del NMF sono aminoacidi liberi, l'acido pirrolidin carbossilico, urea, sodio, calcio, potassio, magnesio, fosfati, cloruri, lattati, composti azotati, citrati e formiati^(12,13). Nella TABELLA 1 sono riportati i costituenti e la loro percentuale all'interno del NMF.

Tab. 1 Costituenti del NMF

Fattore	%
Aminoacidi liberi	40
Ac.pirrolidon-5-carbossilico (5-ossi-prolina)	12
Urea	7
Sodio, Calcio, Potassio, Magnesio, Fosfati, Cloruri	18.5
Lattati	12
Composti azotati	1.5
Citrati e formiati	0.5
Composti non identificati	1.5

IDRATAZIONE NELL'ACNE

Il paziente acneico, non sottoposto a terapia, grazie alla aumentata secrezione sebacea non soffre apparentemente di evidenti segni di disidratazione cutanea. Tuttavia, alcuni dati suggeriscono che proprio l'aumentata secrezione sebacea, può alterare l'equilibrio della funzione barriera della cute, e quindi l'equilibrio stesso della idratazione cutanea⁽¹⁴⁾. Questi dati hanno potuto dimostrare una riduzione a) della FBC e b) della quota di sfingolipidi nel paziente acneico non trattato⁽⁶⁾. La diluizione operata dai lipidi sebacei nei confronti di quelli epidermici contribuisce alle alterazioni della cheratinizzazione a livello dell'infrainfundibolo del follicolo sebaceo. Tra i lipidici di origine epidermica la carenza di ceramidi in particolare è considerata di primaria

importanza per spiegare non solo le alterazioni della cheratinizzazione a livello del follicolo sebaceo ma anche della funzione barriera cutanea. In conclusione si può quindi affermare che l'aumentata secrezione sebacea che caratterizza il paziente acneico non compensa il danno misurabile della funzione barriera con aumento della perdita d'acqua transcutanea. Fattori ambientali e le normali misure igieniche come la deterzione del volto amplificano il danno di barriera. Quindi già nel paziente acneico non trattato, si possono realizzare le condizioni per cui è necessario idratare la cute. A maggior ragione questa necessità si amplifica dopo l'inizio della terapia dell'acne con gli specifici trattamenti topici.

I RETINOIDI NEL TRATTAMENTO DELLA CUTE ACNEICA

I retinoidi topici rappresentano farmaci di prima scelta nel trattamento della cute affetta da acne. La dimostrazione si trova nell'algoritmo per il trattamento dell'acne pubblicato nel 2003 da Gollnick H. et al. sul Journal of the American Academy of Dermatology⁽¹⁵⁾ (TAB.2).

I retinoidi sono ormai usati con successo nel trattamento dell'acne da più di tre decenni, da quando G. Stüttgen e R. Baer evidenziarono per primi l'effetto dell'acido retinoico sul processo di cheratinizzazione della cute. Da allora in questo settore lo sviluppo di nuovi trattamenti ha seguito due percorsi

Tab. 2 - Algoritmo della terapia dell'acne

LIEVE			MODERATA		GRAVE	
Comedonica	Papulo-pustolosa		Nodulare	Conglobata		
Retinoidi topici	Retinoidi topici + antimicrobici topici		Antibiotici orali + retinoidi topici +/- BPO	Isotretinoina orale		
Alt. retinoidi topici/ acido azelaico/ acido salicilico	Alt. retinoidi topici + alt. antimicrobici topici o acido azelaico		Alt. antibiotici orali + alt. retinoidi topici +/- BPO	Isotretinoina orale o Alt. Antibiotico orale + Alt. Retinoide topico +/- BPO/ Acido Azelaico		
Vedi terapia di prima scelta	Vedi terapia di prima scelta		Antiandrogeni orali + ret. topici/ ac. azelaico +/- antimicrobici topici	Antiandrogeno sistem. + Retinoide topico +/- Antibiotico sist. +/- Alt. Antimicrobici		
Terapia di mantenimento: Retinoide Topico +/- BPO						
Gollnick H., Cunliffe W. Management of acne. Journal of the American Academy of Dermatology 2003;49;1						

Retinoidi

Retinoidi ed idratazione cutanea nell'

distinti: da un lato quello dei retinoidi naturali, retinaldeide e retinolo (vit A), dall'altro i retinoidi di sintesi, tra i quali la tretinoina, l'adapalene ed il tazarotene.

Esistono ormai tre generazioni di retinoidi:

RETINOIDI DI PRIMA GENERAZIONE non aromatici	Retinolo Retinaldeide Tretinoina Isotretinoina
RETINOIDI DI SECONDA GENERAZIONE monoaromatici	Etretinato Acitretina Motretinide
RETINOIDI DI TERZA GENERAZIONE poliaromatici	Arotinoide Adapalene Tazarotene

I retinoidi impiegati nel trattamento della cute acneica: a) modulano la proliferazione e la differenziazione dei sebociti e dei cheratinociti dell'infrainfundibulo, b) esercitano un effetto antiinfiammatorio indiretto e diretto (tretinoina e adapalene).

I retinoidi, sia in forma topica che sistemica, giocano un ruolo chiave nel trattamento dell'acne perché agiscono sulla lesione primaria, clinicamente invisibile, il microcomedone, precursore di tutte le lesioni acneiche, infiammatorie e non. In particolare i retinoidi topici normalizzano la cheratinizzazione e riducono la risposta infiammatoria mentre i retinoidi sistemici riducono la produzione di sebo, normalizzano la cheratinizzazione, inibiscono la crescita del P. acnes e riducono la risposta infiammatoria.

Effetto dei retinoidi sul cheratinocita

L'infrainfundibulo è la zona che cheratinizza in maniera abnorme nell'acneico.

A seguito della incapacità delle lamelle cornee di staccarsi e di cadere nel lume del follicolo sebaceo si ha conseguentemente accumulo di materiale corneo e finale ostruzione dei follicoli con formazione di microcomedoni.

L'acido retinoico applicato sulla cute (umana e di ratto) si è dimostrato in grado di stimolare la proliferazione cheratinocitaria, aumentando il turnover e facilitando l'eliminazione del comedone. Esso agisce, inoltre, modulando l'aggregazione dei filamenti di cheratina e riducendo la coesione intercheratinocitaria a livello dello strato corneo; questo provoca un'esfoliazione, una alterazione della barriera cutanea e, quindi, un aumento del trans-epidermal water loss (FIG.5).

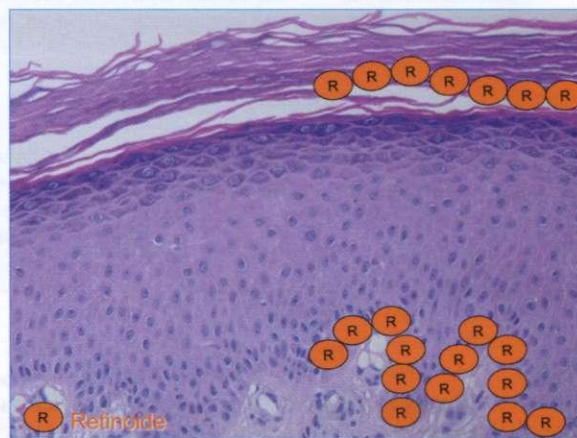
Sebbene i meccanismi molecolari alla base di queste azioni non siano del tutto chiari, è stato suggerito che i retinoidi sono in grado di stimolare la proliferazione dei cheratinociti anche indirettamente favorendo la produzione da parte delle cellule soprabasali dell'epidermide e dei fibroblasti del derma di fattori di crescita paracrini (hepatocyte growth factor HGF, heparin-binding epidermal growth factor HB-EGF e keratinocyte growth factor KGF) capaci di stimolare la proliferazione dei cheratinociti (FIG.6).

In vivo i cheratinociti del canale pilo-sebaceo presentano un più alto indice di proliferazione ed una anomala cheratinizzazione nei soggetti con acne rispetto ai controlli sani. Queste alterazioni sono evidenziabili nelle aree affette ed in quelle apparentemente sane.

Retinoidi topici attualmente disponibili nel trattamento dell'acne sono:

- Tretinoina (acido retinoico tutto-trans)
- Retinaldeide
- Adapalene
- Tazarotene
- Isotretinoina topica (acido 13-cis-retinoico)
- Motretinide (usata in Svizzera)
- β -retinoil glucuronide

Fig. 5 - Sintomi di disidratazione cutanea



Sebbene chimica, cheratinociti tollerati...

Efficienza infiammatoria, tollerabilità, correzione...

Gli effetti sono irritanti, iniziano alla base, utilizzati con comp...

Fig. 6



L'acido retinoico stimola la lamella cornea. Quei livelli nel...

Variazioni trans-epidermal water loss, esposizione fore...

Sebbene questi composti presentino differenti strutture chimiche, agiscono tutti sul microcomedone con azione cheratolitica e differiscono per azione anti-infiammatoria e tollerabilità. I criteri di scelta del retinoide da utilizzare nel trattamento dell'acne includono:

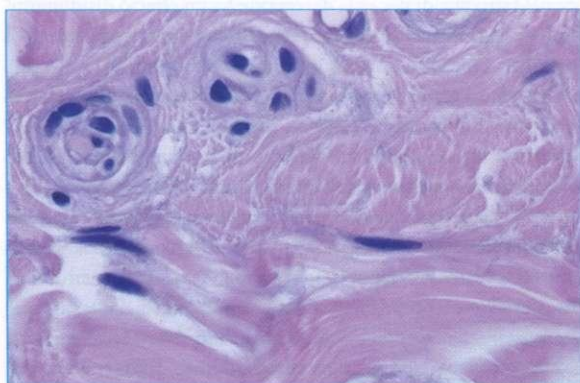
Efficacia nel ridurre il numero di comedoni e di lesioni infiammatorie

Tollerabilità del prodotto

Compliance del paziente alla terapia

Gli effetti collaterali associati all'uso dei retinoidi topici sono: desquamazione, eritema, secchezza e prurito (dermatite irritativa da retinoidi) e si osservano soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento. La severità di questi disturbi varia in base al grado di tollerabilità individuale ed alla formulazione utilizzata. L'irritazione cutanea può interferire con la compliance del paziente alla terapia (FIG. 7).

Fig. 6



L'acido retinoico ha mostrato *in vitro* la capacità di stimolare la proliferazione dei fibroblasti e la loro produzione di componenti della matrice extracellulare (fibronectina, laminina e trombospodina)

Questa azione viene tuttavia esercitata anche *in vivo* a livello del derma, legittimando l'utilizzo di questa molecola nel trattamento del fotoaging e delle cicatrici dell'acne.

Varani J, Perone P, Griffiths CE, Inman DR, Fligiel SE, Voorhees JJ. All-trans retinoic acid (RA) stimulates events in organ-cultured human skin that underlie repair. Adult skin from sun-protected and sun-exposed sites responds in an identical manner to RA while neonatal foreskin responds differently. *J Clin Invest.* 1994 Nov;94(5):1747-56.

La cosiddetta "dermatite da retinoide" è il segno della attività biologica dei derivati della vitamina A e non un mero effetto tossico. Per tale motivo i retinoidi devono essere gestiti dallo specialista dermatologo che è in grado di modulare la loro attività biologica, attraverso opportuni suggerimenti, nel paziente in apparente difficoltà. Per minimizzare gli effetti collaterali si consiglia sempre di evitare l'esposizione solare, le temperature estreme e di utilizzare prodotti idratanti. Alcune strategie sono state recentemente proposte per ridurre il rischio di irritazione cutanea durante la terapia con retinoidi. Esse prevedono, come l'uso preventivo e contemporaneo di sostanze idratanti⁽¹⁶⁾.

IDRATAZIONE NELL'ACNE TRATTATA CON RETINOIDI

Le linee guida del trattamento topico e sistemico dell'acne prevedono l'uso di farmaci che danneggiano la funzione di barriera della cute e promuovono un aumentato passaggio d'acqua trans-epidermico favorendo la comparsa dei sintomi della disidratazione cutanea.

Tra i principali effettori del danno di barriera tra si possono includere l'acido salicilico, l'acido glicolico, il benzoil perossido, i retinoidi e infine ed in maggior misura i retinoidi somministrati per via sistemica.

Occorre inoltre sottolineare che anche i cosmetici ed in particolare i tensioattivi contenuti nei detergenti sono in grado di alterare la funzione di barriera. In questo caso avremo una sommazione di

Fig. 7 - Dermatite da retinoidi



Retinoidi

Retinoidi ed idratazione cutanea nell'

effetti che non deve essere sottovalutato dal punto di vista clinico. La funzione barriera può essere danneggiata sia dal punto di vista quantitativo (dose dipendente) sia dal punto di vista qualitativo (dose indipendente).

Ad esempio, il danno di funzione prodotto dai detergenti è diverso da quello prodotto dai retinoidi topici. Mentre nel primo caso si tratta di un danno diretto, puro e semplice, nel secondo caso si tratta di una più complessa interazione con le strutture cutanee che è simile dal punto di vista clinico al precedente ma molto diverso dal punto di vista biologico ed istologico.

La terapia dell'acne deve essere effettuata associando sostanze in grado di migliorare la funzione barriera riducendo conseguentemente la perdita d'acqua trans-cutanea attraverso una riparazione costante del danno. Ciò per evitare che a livello clinico tale danno si possa manifestare con sintomi quali eritema e desquamazione che potrebbero mettere il paziente nella condizione di dover sospendere la terapia stessa⁽¹⁶⁾.

Non è infrequente infatti che i pazienti desiderosi di migliorare le proprie condizioni cliniche, per eccesso di fretta, abbondino quantitativamente con i prodotti prescritti dal dermatologo, favorendo la comparsa di una dermatite che può limitare il trattamento mettendolo persino in discussione.

Non è mai superfluo rammentare ai pazienti di utilizzare piccole quantità di prodotto per area cosmetologia del volto. Un buon idratante può essere scelto ispirandosi o replicando i costituenti del NMF o fornire precursori dei lipidi interlamellari come le ceramidi che hanno un ruolo fondamentale nella costituzione della FBC.

I liposomi

Il passaggio trans-dermico delle sostanze applicate sulla superficie cutanea è inversamente proporzionale al loro peso molecolare (PM); all'aumentare del PM infatti, diminuisce la capacità di assorbimento attraverso la cute. Oltre a ciò, per le caratteristiche della barriera cutanea, le sostanze liposolubili attraversano gli strati epidermici molto più facilmente di quelle idrosolubili. I liposomi (i nanoliposomi in particolare misurano pochi micron) posseggono entrambe le caratteristiche (piccole dimensioni e liposolubilità) ed hanno rappresentato una svolta epocale nella moderna dermo-cosmetologia.

La caratteristica dei liposomi è quella di replicare la struttura delle membrane cellulari che sono costituite da fosfolipidi,

polisaccaridi e proteine. Sono vescicole sferiche costituite da una membrana esterna idrofobica fatta di fosfolipidi e all'interno da un contenuto idrofilico (acqua, altro). In base al numero degli strati della membrana esterna si hanno liposomi unilamellari o multilamellari⁽¹⁷⁾.

Dopo essere stati "caricati" i liposomi, veicolati attraverso gli strati epidermici, costituiscono carrier efficacissimi vista la loro liposolubilità di principi cosmetologici e farmacologici.

L'idratazione con le emulsioni

L'idratazione è, per tutto ciò che è stato detto in precedenza, un punto chiave nella strategia terapeutica dell'acne per via del fatto che i trattamenti farmacologici e le normali abitudini cosmetologiche (uso di detergenti e struccanti o uso continuato di make-up) danneggiano la FBC. La formulazione cosmetica più idonea allo scopo di idratare è l'emulsione. La tecnologia cosmetica, sempre più sofisticata, mette oggi giorno a disposizione emulsioni molto avanzate a base di nanoliposomi, soluzioni micellari, niosomi. Il momento ideale per l'applicazione di una emulsione idratante è subito dopo la deterzione. Il motivo di ciò sta nel fatto che di per sé la deterzione ha un effetto disidratante tanto maggiore quanto più questa è prolungata e frequente.

Da un lato l'acqua, assorbita dallo strato corneo, evaporando rapidamente, sottrae ulteriori molecole d'acqua legandole attraverso legami idrogeno; dall'altro lato i detergenti (anche se non tutti nello stesso modo) estraggono i lipidi inter-lamellari. In molti pazienti acneici esiste il convincimento che alla base dell'acne vi sia un eccesso di "impurità" sulla superficie cutanea. Per tale motivo l'uso reiterato di acqua e detergenti causa disidratazione compromettendo la compliance nei confronti dei trattamenti specifici. Sulla scorta di queste considerazioni è ulteriormente consigliabile programmare l'idratazione del paziente acneico in terapia fin dall'inizio senza attendere un vero e proprio stato di necessità.

Idratazione "esogena" e/o "endogena"

L'idratazione esogena consiste nel trasferire molecole d'acqua alla cute attraverso l'applicazione di prodotti topici.

Si distinguono classicamente emulsioni olio in acqua (O/A) ed emulsioni acqua in olio (A/O).

In questo caso si realizza un sistema bi-fasico. È altresì possibile, grazie alle moderne tecnologie dermocosmetologiche, allestire emulsioni O/A/O e A/O/A e cioè sistemi tri-fasici.

Emu

Le er
"emoi
cosm
"effe
In qu
medi
conse
strati
veng
acidi
paraf
volati
Nelle
acil-g
defor
form

Um

Le e
"ume
cosm
quest
l'appl
Cons
diffon
i siti
d'acq
conce
jalur
prote
Il lor
terap
alfa
peeli
nelle
sosta
endo
corre
della
di lo
dall'i
infino
prese

Emollienti

Le emulsioni acqua in olio sono normalmente definite "emollienti" e sono caratterizzate da una scarsa gradevolezza cosmetica in quanto esercitano un più o meno marcato "effetto occlusivo" (film superficiale occlusivo).

In questo modo il processo di idratazione viene "forzato" mediante riduzione della perspiratio insensibilis e conseguente "ritenzione" di molecole d'acqua a livello degli strati più superficiali dell'epidermide. In queste formulazioni vengono utilizzati analoghi delle ceramidi e dei fosfolipidi, acidi grassi pol-insaturi (omega 3 e omega 6) e saturi, cere, paraffina, lanolina, cetomacrogol, olii vegetali, olii siliconici volatili^(18,19,20,21).

Nelle formulazioni più avanzate vengono aggiunti tensidi (acil-glutamidi, alchil-glucosidi) che rendono maggiormente deformabili le lamelle lipidiche presenti all'interno della formulazioni.

Umettanti

Le emulsioni olio in acqua sono normalmente definite "umettanti". Sono caratterizzate da una elevata gradevolezza cosmetica in quanto non esercitano effetto occlusivo. Con questi topiche il processo di idratazione viene favorito mediante l'applicazione di sostanze aventi un elevato potere igroscopico. Conseguente a ciò, l'acqua trattenuta da queste sostanze, diffonde per osmosi all'interno delle strutture cellulari dove i siti di legame delle catene proteiche si saturano di molecole d'acqua. In queste formulazioni vengono utilizzati, a varie concentrazioni, glicerolo, sorbitolo, glicole propilenico, acido ialuronico, allantoina, mucopolisaccaridi, urea, acido lattico, proteine (collagene, elastina, sericina.....)^(18,19,20,21).

Il loro utilizzo viene normalmente consigliato a seguito di terapie con soluzioni idro-alcooliche, con benzoil perossido, alfa e beta idrossiacidi, dopo chemoesfoliazione mediante peelings superficiali (utilizzati come trattamenti complementari nelle forme d'acne). Esistono emulsioni "miste" dove coesistono sostanze emollienti e sostanze umettanti. L'idratazione endogena consiste nel promuovere il mantenimento di una corretta omeostasi idrica attraverso l'induzione per via topica della sintesi di mucopolisaccaridi acidi e di filaggrina da parte di loro precursori. Il loro utilizzo deve essere predisposto fin dall'inizio della terapia anti-acneica specifica. Si sottolinea infine e per conseguenza l'importanza della scelta degli eccipienti presenti nella formulazione del prodotto anti acne.

1. Scheuplein RJ, Bronaugh RL. Percutaneous absorption. In: Goldsmith LA, ed. *Biochemistry and Physiology of the Skin*. Vol.2 New York and Oxford : Oxford University Press, 1983:1255-95
2. Baden HP, Lee LD. Fibrous proteins of human epidermis. *J Invest Dermatol* 1978;71: 148-51
3. Bernstein IA. The proteins of keratohyalin. In: Goldsmith LA, ed. *Biochemistry and Physiology of the Skin*. New York and Oxford : Oxford University Press, 1983:170-83
4. Swartzendruber DC, Wertz PW, Madison KC et al. Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 709-13
5. Swartzendruber DC, Wertz PW, Kitko DJ et al. Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 251-7
6. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(2):214-8
7. Brandner JM. Pores in the epidermis : aquaporins and tight junctions *Int J Cosmet Science* 2007;29: 413-22
8. Hara Chikuma M, Verkman AS. Poles of aquaporin - 3 in the epidermis *J Invest Dermatol* 2008; 128 : 2145-51
9. Bellemere G, Von Stetten O, Oddos T. Retinoic acid increases aquaporin 3 expression in normal human skin *J Invest Dermatol* 2008; 128: 542-548
10. Distante F, Berardesca E. Il contenuto idrico della cute:metodi di misurazione. In *Diagnostica non invasiva in dermatologia*. EDRA Medical Publishing & New Media 1998; 19-31
11. Distante F, Berardesca E. L'evaporimetria. In *Diagnostica non invasiva in dermatologia*. EDRA Medical Publishing & New Media 1998; 33-9
12. Marty JP. NMF and cosmetology of cutaneous hydration. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129 (1 Pt 2) : 131-6
13. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther* 2004; 17 Suppl 1:43-8
14. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 214-8
15. Gollnick H., Cunliffe W. Management of acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003;49:1
16. Draelos ZD, Ertel KD , Berge CA. Facilitating facial retinization through barrier improvement *Cutis* 2006; 78:275-81
17. Simion FA, Abrutyn ES, Draelos ZD. Ability of moisturizers to reduce dry skin and irritation and to prevent their return. *J Cosmet Sci* 2005;56(6):427-44
18. Shai A, Maibach HI, Baran R. Liposomes. In *Handbook of Cosmetic Skin Care* Martin Dunitz 2001;219-23
19. Draelos Z. Concepts in skin care maintenance. *Cutis* 2005;76(6 Suppl):19-25
20. Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol* 2005 ; 19(6):672-88
21. Kraft JN, Lynde CW. Moisturizers: what they are and a practical approach to product selection. *Skin therapy Lett* 2005;10(5):1-8
22. Del Rosso JQ. The role of the vehicle in combination acne therapy. *Cutis* 2005;76(2 Suppl):15-8