

ESPERIENZE DERMATOLOGICHE

Dermatological Experiences

BOLLETTINO DELL'ISTITUTO DERMATOLOGICO SAN GALLICANO
ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI OSPEDALIERI ITALIANI - A.D.O.I.

VOLUME 15

GIUGNO 2013

NUMERO 2

STUDIO CLINICO SULL'EFFICACIA DI UN INTEGRATORE ALIMENTARE NELLA PREVENZIONE DELL'ERITEMA SOLARE

C. BUSSOLETTI, L. CELLENO



ISG

ISTITUTO DERMATOLOGICO
SAN GALLICANO

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Chief Editor: Ada Amantea



associazione dermatologi ospedalieri italiani

www.adoi.it

EDIZIONI MINERVA MEDICA

ARTICOLI ORIGINALI - ORIGINAL ARTICLES

Studio clinico sull'efficacia di un integratore alimentare nella prevenzione dell'eritema solare

Case report on the efficacy of a dietary supplement in the prevention of sun erythema

C. BUSSOLETTI, L. CELLENO

Unità Operativa di Dermatologia, Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Riassunto - Abstract

La necessità di una fotoprotezione sistemica è emersa negli ultimi anni per fornire, accanto alla protezione topica, una copertura più completa e duratura contro i danni acuti e cronici da radiazione solare. È ormai noto che i mediatori principali del danno da UVA, che costituiscono la porzione più ampia della radiazione che raggiunge il suolo terrestre e quindi la cute, sono i radicali liberi, delle specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto che danneggiano la cellula e la fisiologica biochimica cellulare a vari livelli. La fotoprotezione sistemica nasce quindi per fornire, per via alimentare, un complesso di sostanze antiossidanti che l'organismo può utilizzare per contrastare lo stress ossidativo alla base dei danni acuti (ustioni solari) e cronici (fotoinvecchiamento, foto-carcinogenesi e fotoimmunosoppressione) prodotti dai raggi UV. Riportiamo i risultati di uno studio clinico sulla efficacia di un integratore alimentare nella prevenzione dell'eritema solare, valutata attraverso il calcolo della minima dose eritematogena prima e dopo l'assunzione di questo complemento per 21 giorni consecutivi.

PAROLE CHIAVE: raggi ultravioletti - eritema - integratori alimentari.

The necessity of matching a systemic and a topic photoprotection has emerged only in the last years, to get a longer and complete covering against acute and chronic damages caused by sun radiations. It is well known that free radicals, of the reactive oxygen and nitrogen species, are the majority of the radiations reaching the earth and consequently the skin; in fact, they are one of the main causes of UVA ray damage, responsible for cell and cell biochemicals physiology damaging at different levels. Systemic photoprotection aims to supply, through diet, antioxidant substances useful to hinder oxidative stress, main source both of acute damage, such as sun burns, and chronic damages (i.e., photoaging, photo-carcinogenesis and photoimmunosuppression) due to UV rays. Here we report the results of a study on the efficacy of a dietary supplement on sun erythema prevention, evaluated through the calculation of an erythemogenic minimal dose before and after the administration of this complement for 21 consecutive days.

KEY WORDS: ultraviolet rays - erythema - dietary supplements.

I meccanismi fotobiologici alla base del danno cellulare da radiazioni UV sono complessi e numerosi; per questo, la ricerca sulla fotoprotezione si è ampliata negli ultimi anni, espandendosi nel campo della protezione "sistemica", nell'ottica di fornire una difesa organica dall'interno e non solo una barriera esterna contro i raggi UV.

All'inizio, l'integrazione alimentare era studiata e raccomandata come terapia complementare in alcune specifiche malattie cutanee esacerbate dall'esposizione solare (fotodermatosi idiopatiche, orticaria solare, lupus, porfirie) ^{1,2}. In seguito, il concetto di complementazione dietetica si è ampliato e diretto anche alla popolazione sana, con lo scopo di preparare la pelle all'esposizione solare e, soprattutto, di prevenire i danni acuti e cronici che questa può provocare.

Le sostanze considerate in questo campo sono state fin dall'inizio gli antiossidanti più noti e di comune utilizzo an-

che in altri settori (vitamine A, C ed E, in monoterapia o, più spesso e con risultati migliori, in associazione) ³⁻⁵, implementate per coadiuvare i sistemi endogeni enzimatici e non enzimatici deputati a contrastare il danno da radicali liberi. Con il tempo, la ricerca si è affinata e concentrata su alcuni antiossidanti che hanno dimostrato capacità specifiche nella prevenzione del danno solare.

Attualmente, tra gli agenti fotoprotettivi più utilizzati per via sistemica, oltre i già citati beta-carotene, alfa-tocoferolo e acido ascorbico, vi sono i carotenoidi (licopene, astaxantina), gli ossicarotenoidi (zeaxantina, luteina), l'acido ferulico, gli acidi grassi poli-insaturi, il coenzima Q10, la nicotinamide, i flavonoidi (come la genisteina), i fenoli (polifenoli del tè verde, resveratrolo). Molte di queste sostanze sono utilizzate anche in fotoprotezione topica; infatti, vengono aggiunte sempre più frequentemente ai filtri chimici e fisici

nella formulazione di sunscreen per arricchirli di capacità antiossidante.

In questo trial clinico, abbiamo testato l'efficacia di un integratore alimentare per la foto-protezione sistemica costituito da un insieme di 5 sostanze con nota e accertata attività antiossidante:

— acido ferulico (gamma-orizanolo) — un composto fenolico presente nel riso, ma anche in vari frutti e vegetali, con la capacità di neutralizzare i radicali liberi e quindi di proteggere i meccanismi che inducono proliferazione e apoptosi cellulare, e di ridurre i mediatori chimici dell'infiammazione, come PG E2 e TNF-alfa ⁶;

— polifenoli del tè verde — in particolare il più attivo, l'epigallocatechina (EGCG), con attività fotoprotettiva grazie alle capacità antiossidanti, immunoprotettive e anticarcinogeniche, in grado anche di diminuire l'espressione delle metalloproteinasi nel derma, cioè degli enzimi responsabili dell'elastosi dermica osservabile nel foto-invecchiamento ⁷;

— genisteina — isoflavonoide della soia classificato come fitoestrogeno, il cui utilizzo per via orale induce una diminuzione del photoaging e della carcinogenesi UVB-indotti in modelli murini, grazie alle capacità di scavenging dei radicali liberi e di protezione soprattutto del DNA cellulare ⁸;

— resveratrolo — composto polifenolico presente nell'uva e in altri frutti, che ha dimostrato proprietà chemio-preventive per i tumori in modelli preclinici, oltre a proprietà antiossidanti e antiangiogeniche ^{9,10};

— licopene — il carotenoide più abbondante presente nei pomodori, ma anche in alcuni frutti, uno dei più efficienti antiossidanti tra i carotenoidi naturali, grazie alle sue capacità di neutralizzare l'ossigeno singoletto e altri radicali liberi, e di stimolare la produzione di enzimi cellulari antiossidanti come superossidodismutasi, glutathione-transferasi e quinone-reduttasi.

Materiali e metodi

Hanno partecipato allo studio 20 volontari, 9 uomini e 11 donne, di età compresa tra i 20 e i 50 anni (età media 33 anni), con fototipo I (40% dei volontari), II (35%) e III (25%) di Fitzpatrick. I soggetti partecipanti hanno assunto due capsule al giorno per 21 giorni consecutivi. I contenuti medi per dose giornaliera (2 cp) erano i seguenti:

- isoflavonoidi di soia 80 mg;
- gamma orizanolo 50 mg;
- resveratrolo 50 mg;
- licopene 5 mg;
- tè verde e.s. 180 mg.

I volontari si sono impegnati a non utilizzare prodotti simili al prodotto in esame per tutta la durata del test, a non esporsi al sole o altra fonte di raggi UV per tutta la durata del test, a non variare il proprio regime alimentare e, in generale, le proprie abitudini (sport e qualunque attività

potesse influire sul test). I pazienti hanno dato il loro consenso informato.

Tra i criteri di inclusione ricordiamo anche l'assenza di patologie che potevano interferire direttamente o indirettamente con lo studio, sia cutanee, come dermatiti allergiche o irritative, atopie, infezioni (herpes, pityriasis versicolor), psoriasi, importanti disordini pigmentari (vitiligine, cloasma) o autoimmuni (lupus), che organiche (cardiovascolari, polmonari, digestive, neurologiche, genitali, urinarie, osteoarticolari, psichiatriche, ematologiche, immunologiche o endocrinologiche).

Inoltre, tra i criteri di esclusione, vi erano una eccessiva o intensiva esposizione al sole nel mese precedente lo studio e l'utilizzo di trattamenti farmacologici sistemici o topici come anti-infiammatori o antistaminici in atto o effettuati nei 10 giorni precedenti l'inizio della sperimentazione.

Al termine dello studio, i volontari sono stati interrogati per verificare il rispetto delle restrizioni. Lo sperimentatore ha valutato le eventuali deviazioni dalle condizioni sperimentali richieste all'inizio dello studio e i loro effetti sulla validità dei risultati.

L'azione preventiva nella formazione dell'eritema solare del prodotto in esame è stata valutata calcolando la minima dose eritematogena (MED) prima e dopo 21 giorni consecutivi di trattamento.

La sorgente di radiazione ultravioletta utilizzata è il Multiport Solar Simulator (Solar Light Co.).

L'emissione dello spettro varia da 290 a 400 nm e l'intensità delle radiazioni viene controllata ad intervalli regolari, in accordo con le indicazioni fornite dall'International Sun Protection Factor Test Method, 2006. Lo strumento è stato acceso 30 minuti prima dell'utilizzo per stabilizzare la temperatura della sorgente e assicurare un'emissione omogenea per tutto il periodo di esposizione. La radiazione UV è trasmessa attraverso 6 fibre ottiche di 8 mm di diametro, posizionate direttamente sulla cute dei volontari. L'energia prodotta da ciascuna fibra ottica del simulatore solare è stata regolata osservando un incremento secondo una progressione geometrica di 1,12.

Le dosi UV sono state espresse in MED/min.

La cute del dorso destinata all'esecuzione del test (regione compresa tra le scapole e la vita) è stata controllata prima della prova per escludere la presenza di scottature solari, abbronzatura e pigmentazioni abnormi.

Il tempo di esposizione variava da 37 a 56 secondi, dipendentemente dalla MED presunta di ciascun soggetto (presunta secondo il valore ITA ottenuto con metodo colorimetrico).

La determinazione della MED è stata effettuata visivamente 20±4 ore dopo l'esposizione UV.

La MED è stata considerata come la quantità di energia radiante necessaria a indurre il primo percettibile ed inequivocabile rossore, con bordi ben definiti.

La MED viene espressa come segue:

MED=dose in MED/min x tempo di esposizione (in sec.)

TABELLA I. — Minima dose eritematogena (MED).

| D1/t0 Prima del trattamento | D21 Dopo 21 giorni consecutivi di trattamento |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1,008 | 1,164 |
| D21 vs. D1/t0: +15,48% | |

Sono state calcolate le medie e le variazioni percentuali dei valori individuali di MED riscontrati ai diversi tempi di osservazione.

Risultati

Tutti i 20 volontari hanno aderito in modo corretto allo studio, nel rispetto delle restrizioni previste e senza deviazioni dalle condizioni sperimentali. Il valore medio della MED, calcolato all'inizio del tempo sperimentale, è risultato di 1,008 e lo stesso valore, dopo i 21 giorni di assunzione dell'integratore, è risultato di 1,164. I valori di MED si sono dunque alzati del 15,48% (Tabella I).

I valori di MED per ciascun volontario a t0 (inizio della sperimentazione) e t21 (fine della sperimentazione) sono riportati in Tabella II.

Discussione e conclusioni

La fotoprotezione è un campo della dermatologia in continua evoluzione. Il compito di proteggere la cute dai raggi solari non è più affidato solo ad un aspecifico prodotto topico in grado di attenuare la radiazione solare nella sua globalità, ma il sunscreen è diventato uno strumento selettivo che deve agire per intercettare le radiazioni UV più pericolose, e deve essere affiancato da una efficace protezione sistemica, che renda biodisponibili, con la supplementazione dietetica, delle molecole capaci di ridurre il danno ossidativo dei radicali liberi.

La supplementazione orale con sostanze antiossidanti è sicuramente interessante, ma spesso manca di dimostrazioni certe; questo per la complessità delle variabili e dei fattori coinvolti e poiché esistono pochi endpoint determinabili. Uno degli endpoint più frequentemente calcolati è la MED, utilizzata anche in questo studio clinico, che dimostra la capacità delle sostanze testate (in questo caso un pool costituito da gamma-oryzanolo, genisteina, resveratrolo, polifenoli del tè verde, licopene) di proteggere la cute dall'eritema solare. Un innalzamento significativo della MED dopo l'utilizzo di un integratore, come quello ottenuto in questa

TABELLA II. — Minima dose eritematogena (MED).

| Codice volontari | D1/t0 Prima del trattamento | D21 Dopo 21 giorni consecutivi di trattamento |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1 | 0,82 | 1,02 |
| 2 | 0,87 | 0,87 |
| 3 | 1,30 | 1,62 |
| 4 | 1,04 | 1,30 |
| 5 | 1,02 | 1,02 |
| 6 | 0,70 | 0,70 |
| 7 | 1,02 | 1,27 |
| 8 | 1,30 | 1,62 |
| 9 | 0,70 | 0,87 |
| 10 | 0,82 | 0,82 |
| 11 | 1,04 | 1,3 |
| 12 | 1,30 | 1,3 |
| 13 | 0,87 | 1,02 |
| 14 | 1,02 | 1,27 |
| 15 | 0,82 | 1,02 |
| 16 | 1,30 | 1,30 |
| 17 | 1,30 | 1,62 |
| 18 | 1,04 | 1,30 |
| 19 | 1,02 | 1,02 |
| 20 | 0,87 | 1,02 |
| | 1,008 | 1,164 |

sperimentazione, significa che il complesso antiossidante in questione è in grado di rendere la cute più resistente all'azione lesiva dei raggi UV; infatti, è necessaria un'intensità radiante maggiore per ottenere un eritema visibile.

Il fatto che la MED si sia innalzata dopo soli 21 giorni di utilizzo dell'integratore testato è indice della buona efficacia protettiva del pool di sostanze scelto; infatti, di norma l'assunzione di integratori a scopo fotoprotettivo è raccomandata per un periodo più lungo (mediamente 60 giorni).

La scelta di combinare più sostanze con meccanismi antiossidanti diversi è in linea con quanto suggerito dalla letteratura a riguardo; infatti, è ormai accertato che la combinazione di diverse sostanze antiossidanti è più efficace della monoterapia, probabilmente perché esiste una interdipendenza tra i vari sistemi antiossidanti, che risulta in un aumento della capacità antiossidante totale.

Bibliografia - References

- Black HS. Systemic photoprotective agents. Photodermatol 1987;4:187-95.
- Rosen CF. Topical and systemic photoprotection. Dermatol Ther 2003;16:8-15.
- Mireles-Rocha H, Galindo I, Huerta M, Trujillo-Hernández B, Elizalde A, Cortés-Franco R. UVB photoprotection with antioxidants: effects of oral therapy with d-alpha-tocopherol and ascorbic acid on the minimal erythema dose. Acta Derm Venereol 2002;82:21-4.

4. Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by D-alpha-tocopherol and L-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic Biol Med* 1998;25:1006-12.
5. Eberlein-König B, Placzek M, Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E). *J Am Acad Dermatol* 1998;38:45-8.
6. Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Ferulic acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *J Clin Biochem Nutr* 2007;40:92-100.
7. Gonzalez S. Current trends in photoprotection – A new generation of oral photoprotectors. *The Open Dermatology Journal* 2011;5:1-9.
8. Wei H, Saladi R, Lu Y, Wang Y, Palep SR, Moore J *et al*. Isoflavone Genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr* 2003;133(11 Suppl 1):3811S-9S.
9. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res* 2010;15:9003-11.
10. Evans JA, Johnson EJ. The role of phytonutrient in skin health. *Nutrients* 2010;2:903-28.

Conflitti di interesse. — Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con nessuna ditta legata al contenuto del manoscritto.

Ricevuto il 24 febbraio 2013 - Accettato il 13 marzo 2013.

Autore di contatto: L. Celleno, Unità Operativa di Dermatologia, Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Roma, Italia. E-mail: lcelleno@libero.it