



Sassari 01 marzo 2014

VALUTAZIONE CLINICA SULLA EFFICACIA ANTICADUTA DI UNA LOZIONE PER CUOIO CAPELLUTO VS PLACEBO

INTRODUZIONE

Alopecia, o perdita dei capelli, nelle sue varie forme è un problema continuo che affligge uomini e donne. L'alopecia è la manifestazione clinica di cause diverse e può essere il risultato di uno o la combinazione di più fattori tra cui fattori genetici, ormonali, interventi chirurgici, traumi e stress.

La vita dei capelli è ciclica, con fasi di crescita (anagen), involuzione (catagen) e riposo (telogen) (Stenn 1996, Paus 1999). Le fasi di crescita attiva e di riposo sono regolati da messaggi complessi tra l'epitelio e il derma che non sono ancora completamente compresi. La regressione follicolare dei capelli durante la fase di catagen riflette un processo strettamente coordinato che si caratterizza per l'apoptosi e la differenziazione terminale del bulbo pilifero, proteolisi perifollicolare e rimodellamento della matrice, nonché la scomparsa della melanogenesi follicolare (Lindner 1997). La crescita e lo sviluppo dei follicoli dei capelli sono influenzati da una varietà di fattori di crescita e di citochine, tra le quali le più ampiamente descritte sono il fattore di crescita dei cheratinociti, l'interleuchina-1 e il TGF- β (Danilenko 1995, Xiong 1997, Foitzik 2000).

In un cuoio capelluto normale, più follicoli sono in fase di crescita (da 90 a 95 per cento), alcuni sono in fase di involuzione (meno dell'1 per cento), e il resto sono a riposo (5 al 10 per cento) (Abell 1994). Alla fine del telogen, i capelli cadono ed inizia il ciclo successivo. Ogni giorno, fino a 100 capelli in telogen si staccano dalla testa e circa lo stesso numero di follicoli entra in anagen. La durata della fase di anagen determina la lunghezza dei capelli mentre il volume del bulbo pilifero ne determina il diametro.

Siamo nati con follicoli terminali in alcune zone del corpo (sul cuoio capelluto circa 100.000 capelli) che sono predeterminati a crescere i lunghi, spessi e colorati. Altri follicoli, i peli vello, che coprono gran parte del corpo sono predeterminati a crescere corti, fini, e relativamente non pigmentati. I follicoli possono diventare più grandi o più piccoli sotto influenza di fattori sistemici e locali che alterano la durata della fase anagen e il volume della matrice dei capelli.

Ogni qualvolta si altera questo ciclo avviene una alopecia. Le alopecie vengono classificate in non cicatriziali e cicatriziali. Le non cicatriziali vengono a loro volta divise in alopecia diffusa (telogen effluvium), alopecia a chiazze (alopecia areata, alopecia da trazione) e alopecia androgenetica.

Tutte queste forme sono stressanti per i pazienti indipendentemente dalla loro estensione e gravità. L'universalità della presenza di alopecia ha portato a continui sforzi, nel corso della storia, alla scoperta di composizioni per stimolare la crescita dei capelli e prevenirne la perdita.

I media ed internet sono pieni di suggerimenti, annunci pubblicitari e false promesse che alla fine deludono i pazienti. In molti casi i trattamenti farmacologici non risolvono il problema e l'alopecia diventa frustrante e spesso porta i pazienti alla ricerca di alternative terapeutiche.

Per i medici è importante essere consapevoli sui possibili trattamenti alternativi e superare le insidie nella discussione terapeutica con i pazienti affetti da alopecia.

Sul mercato da banco o farmaceutico sono stati proposti un certo numero di rimedi "naturali" per alopecia basati esclusivamente su erbe ed estratti di piante.

Sebbene terapie alternative per alopecia abbondano, la loro efficacia è per la maggior parte discutibile. Soltanto studi su *serenoa repens*, *lavandula angustifolia*, *thymus vulgaris*, *rosmarinus officinalis* e *cedrus atlantica* hanno dimostrato un'azione positiva sull'alopecia. Ulteriori studi sono necessari per confermare il grado di efficacia di questi estratti d'erbe o l'attività di altri prodotti alternativi (Jaworsky 2008).

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia di una lozione anti-caduta contenente come principi attivi diversi estratti vegetali vs prodotto placebo.

MATERIALE E METODI

Prodotto

Si tratta di un prodotto cosmetico della ditta AREADERMA Laboratorio Cosmetico S.n.c. denominato STAMINACTIVE C+U che contiene al proprio interno diverse sostanze funzionali ad attività anticaduta (supposta o provata scientificamente) e vasodilatante: ZINGIBER OFFICINALIS EXTRACT, HUMULUS LUPULUS EXTRACT, SALVIA LAVANDULAEFOLIA OIL, METHYL NICOTINATE, PRUNUS AFRICANA BARK EXTRACT, MALUS DOMESTICA FRUIT CELL CULTURE EXTRACT, SERENOA SERRULATA FRUIT EXTRACT e BENZYL NICOTINATE.

Un prodotto anticaduta deve avere diverse azioni per poter contrastare la perdita dei capelli nelle sue varie forme. Le azioni più importanti sono: azione sul microcircolo, azione di tipo trofico, azione antiossidante, ottimizzazione della fase catagen, contrasto dell'infiammazione peribulbare e contrasto degli ormoni sessuali maschili.

Le sostanze funzionali presenti nel prodotto da testare coprono quasi tutte queste azioni. In modo particolare la serenoa serrulata e il prugno africano dovrebbero bloccare l'azione degli ormoni sessuali maschili, il luppolo e la salvia possiedono sostanze con azione estrogeno-simile che potrebbero bloccare gli androgeni. Lo zenzero, la metili e benzili nicotinato hanno dimostrata attività vasodilatante. Il luppolo, lo zenzero, la salvia e la mela sono ricchi di flavonoidi ad intensa attività antiossidante. Lo zenzero, la salvia hanno attività antinfiammatoria

La serenoa serrulata è un estratto dal frutto della palmetta della Florida (conosciuta anche come saw palmeto) una palma nana che è originaria del Nord America. Cresce principalmente lungo la costa atlantica in Georgia e Florida. Si crede che i principi attivi siano nelle bacche marrone-nera della pianta. La palmetta della Florida era un rimedio popolare usato dai nativi americani per trattare le malattie urinarie negli uomini e della mammella nelle donne ma era ed è anche popolare come un rimedio a base di erbe per la perdita di capelli e l'alopecia androgenetica. Anche se ancora non sappiamo esattamente come funziona, si ritiene che possa bloccare l'enzima 5-alfa-reduttasi e si pensa che possa influenzare i livelli di ormoni sessuali come il testosterone ed estrogeni anche in altri modi. Sebbene esistano alcuni studi di laboratorio che dimostrano che la palmetta della Florida può inibire la 5-alfa-reduttasi, non ci sono studi clinici ben progettati che provano che essa può causare la crescita o arrestare la perdita di capelli. Un lavoro pubblicato sulla palmetta della Florida

per trattare l'alopecia è un piccolo studio che ha coinvolto 10 uomini con lieve o moderata calvizie maschile (Prager 2022). Anche se promettente, lo studio era troppo piccolo per fornire elementi di prova significativi (Ulbricht 2006). Rossi nel 2005 ha utilizzato la serenoa repens vs finasteride su 100 pazienti con alopecia androgenetica dimostrando essa porta a un miglioramento della alopecia, mentre la finasteride ha confermato la sua efficacia.

L'Acido nicotinico provoca un aumento del flusso sanguigno cutaneo nel sistema microcapillare dermico in seguito alla formazione di prostaglandine vasodilatatrici (Wilkin 1985).

La stessa ditta ha fornito, per la sperimentazione, anche un prodotto placebo nella cui formula mancano gli estratti di erbe e le altre sostanze funzionali suindicate.

Selezione dei volontari

Sono stati selezionati 40 soggetti di sesso femminile da un panel di volontari, di età compresa tra 18-65 anni, con telogen effluvium cronico idiopatico che ha causato un diradamento di grado lieve o moderato. I criteri di inclusione: buono stato di salute, assenza di patologie eritemato-dequamative del cuoio capelluto, assenza di trattamenti farmacologici topici o sistemici in atto, anamnesi negativa eventi traumatici, stress grave, gravidanza, febbre nei mesi precedenti, assenza di malattie sistemiche, anemia, anoressia e privazioni dietetiche, per impegno a non usare altri prodotti topici o di tipo estetico (tinture, permanenti) nella zona da trattare o farmaci sistemici durante il trattamento, firma del consenso informato. I criteri di esclusione: gravidanza, allattamento, atopia, DAC, utilizzo di qualsiasi prodotto cosmetico o trattamento anticaduta nel mese precedente, partecipazione a simili studi nei 6 mesi precedenti.

Dose e somministrazione

Le volontarie sono state istruite a applicare sul cuoio capelluto 4 ml di prodotto 2 volte alla settimana, come abituale trattamento anti-caduta, per un totale di 60 giorni.

Valutazione clinica e di laboratorio

L'efficacia anticaduta del prodotto e del placebo è stata valutata utilizzando *Pull Test* e il *Wash Test*. Il *Pull Test* è un metodo che permette di valutare in modo approssimativo l'entità della caduta dei capelli. Il test è stato effettuato - su capelli non lavati da 3 giorni, né pettinati o spazzolati nelle 2 ore precedenti l'esame - tirando leggermente 12 ciocche di capelli in 3 differenti aree del cuoio

capelluto (fronto-temporale, parietale e occipitale) e contando il numero dei capelli estratti.

In base al numero dei capelli rimasti sulle mani l'alopecia può essere valutata in base alla seguente scala:

1-2 capelli = Grado 0 o negativa

3-4 capelli = Grado 1 o lieve

5-6 capelli = Grado 2 o moderato

>6 capelli = Grado 3 o grave

Il Wash Test è una tecnica che permette in maniera numerica di valutare il grado di perdita dei capelli. Il test viene effettuato su capelli che non sono stati lavati da 3 giorni e durante lo shampo di lavaggio i capelli vengono risciacquati nella vasca o nel lavandino con il buco di scarico coperto da una garza. I peli rimanenti in acqua e nella garza sono raccolti e portati per l'esame e la conta in laboratorio. La conta è stata effettuata utilizzando un microscopio binoculare ZEISS.

Questa è una tecnica importante anche per distinguere una alopecia androgenetica da un telogen effluvium separando i capelli in base alla lunghezza in 3 gruppi : ≤ 3 cm; >3 e < 5 cm; e ≥ 5 cm. Diversi lavori hanno dimostrato che nella alopecia androgenetica circa il 60% dei capelli è vellus, mentre in telogen effluvium cronico i peli vello sono circa il 3% (Rebora 2005).

MODALITA' DI EFFETTUAZIONE

Il prodotto è stato studiato in singolo cieco vs placebo utilizzando 2 gruppi di 20 volontarie.

L'efficacia è stata valutata con uno *Long Term Test* durato 60 giorni.

Al momento dell'inclusione (t0) e dopo 30 giorni (t30d) e 60 giorni (t60d) gli sperimentatori hanno effettuato anamnesi, visita clinica, *pull test* e *wash test* con conta dei capelli, utilizzando come area di test tutto il cuoio capelluto.

Test psicoreologico

Alla fine della sperimentazione tutti i volontari, di ogni gruppo, hanno risposto ad un test psicoreologico per valutare le proprietà cosmetiche e l'azione sulla pelle della del prodotto utilizzato. Il punteggio sulle, per ogni domanda, è stato graduato come: "per nulla", "scarso", "indifferente" "abbastanza" e "molto".

Calcolo dei risultati

I dati sono stati analizzati tramite test t di student per dati appaiati. I dati sono stati considerati statisticamente significativi quando il valore del test è inferiore a 0.05 ($p < 0.05$). In particolare:
 $p < 0,05$ = significativo; $p < 0,01$ = molto significativo.

RISULTATI

Le caratteristiche demografiche del campione sottoposto allo studio sono riportate nella tabella 1. Nel gruppo Staminactive, 17 soggetti hanno completato lo studio, 3 volontarie hanno abbandonato per motivi non inerenti alla valutazione sperimentale. Nel gruppo Placebo, 16 volontarie hanno completato la sperimentazione, 4 volontarie hanno abbandonato per motivi non inerenti allo studio.

Demographic characteristics of the patients		
Patients characteristics	Staminactive	Placebo
	n = 20	n=20
Drop Out	3	4
Male	0 (0%)	0 (0%)
Female	17 (100%)	16 (100%)
Age (range)	21 - 65	23 - 57
Age (mean and SD)	36,76 ± 13,0	37,37 ± 10,8

Tabella 1

Pull Test

L'analisi dei capelli dopo strappo ha messo in evidenza un miglioramento progressivo con riduzione del numero dei capelli in entrambi i gruppi di studio. Solo nel gruppo staminactive si è raggiunta significatività statistica dopo 60 giorni di trattamento (tabella 2).

STAMINACTIVE C+U	t0	t30d	t60d
<i>Pull Test</i>	6,692 ± 4,15	4,923 ± 3,09	2,769 ± 2,04
Baseline-adjusted difference (mean and SD)		-1,7 ± 4,53	-3,9 ± 4,32
percentage change mean from t0		11,8 %	-41,0 %
<i>p</i>		0,09225099	0,00336922

Placebo	t0	t30d	t60d
<i>Pull Test</i>	6,812 ± 3,42	5,562 ± 3,86	5,375 ± 3,70
Baseline-adjusted difference (mean and SD)		-1,2 ± 3,13	-1,4 ± 3,44
percentage change mean from t0		-12,0 %	-12,3 %
<i>p</i>		0,06553554	0,05787720

Tabella 2

Wash Test

Il numero dei capelli contato in laboratorio dopo la consegna da parte delle volontarie ha mostrato una diminuzione progressiva in entrambi i gruppi studiati. Questa diminuzione, nei 2 tempi di studio, è risultata maggiore (-34% vs +7% e -37% vs -7%) e statisticamente significativa nel gruppo staminactive (tabella 3).

STAMINACTIVE C+U	t0	t30d	t60d
<i>Wash Test</i>	77,53 ± 62,3	42,4 ± 34,7	36,33 ± 28,5
Baseline-adjusted difference (mean and SD)		-35,1 ± 57,9	-41,2 ± 60,6
percentage change mean from t0		-33,5 %	-37,0 %
<i>p</i>		0,01705467	0,00985161

Placebo	t0	t30d	t60d
Wash Test	94,06 ± 47,6	90,5 ± 47,3	76,56 ± 39,9
Baseline-adjusted difference (mean and SD)		-3,56 ± 36,1	-17,5 ± 44,2
percentage change mean from t0		7,46 %	-6,6 %
<i>p</i>		0,34947779	0,06722027

Tabella 3

Test psicoreologico

Dopo 60 giorni di applicazione giornaliera della lozione, entrambi i gruppi in esame hanno espresso pochi giudizi negativi “nulli” alle domande poste con il giudizio “indifferente” che prevalente in tutte le domande. Il gruppo staminactive mostra un leggera prevalenza di risposte positive rispetto al gruppo placebo: ad esempio alla domanda sulla riduzione della caduta dei capelli i giudizi positivi tra l’indifferente e l’abbastanza sono stati il 71% vs 57% (tabella 4).

STAMINACTIVE C+U	molto	abbastanza	indifferente	scarso	per nulla
Dopo l’uso la caduta si è ridotta ?	12%	12%	47%	18%	12%
Dopo l’uso i capelli appaiono più folti ?	6%	24%	53%	18%	0%
Dopo l’uso, come valutazione generale, i capelli hanno un aspetto più giovane ?	0%	29%	53%	18%	0%
Dopo l’uso i capelli appaiono più luminosi ?	12%	53%	35%	0%	0%

Placebo	molto	abbastanza	indifferente	scarso	per nulla
Dopo l’uso la caduta si è ridotta ?	6%	13%	38%	31%	13%
Dopo l’uso i capelli appaiono più folti ?	0%	25%	50%	13%	13%
Dopo l’uso, come valutazione generale, i capelli hanno un aspetto più giovane ?	0%	13%	56%	31%	0%
Dopo l’uso i capelli appaiono più luminosi ?	0%	44%	44%	13%	0%

Tabella 4

Valutazione della tollerabilità

Nessuno dei 20 volontari ha avuto reazioni avverse irritative o allergiche.

DISCUSSIONE

La forma più comune di caduta dei capelli è il telogen effluvium, nella quale i follicoli piliferi passano prematuramente dalla fase di anagen a quella di telogen con conseguente importante aumento della caduta tre mesi dopo l'evento che lo ha causato (Headigton 1993).

L'alopecia nel sesso femminile è spesso vissuta con notevole stress emotivo e ansia che può essere ridotta anche con l'utilizzo di prodotti cosmetici che nel migliorano l'aspetto (Trueb 2010).

Nella letteratura medica esistono numerosi lavori che dimostrano l'efficacia di numerosi farmaci nel trattamento delle diverse forme di alopecia. Sebbene esistano numerosi trattamenti alternativi a base di principi non farmacologici, la loro efficacia è per la maggior parte discutibile. Soltanto studi su *serenoa repens*, *lavandula angustifolia*, *thymus vulgaris*, *rosmarinus officinalis* e *cedrus atlantica* hanno dimostrato un'azione positiva sull'alopecia. Ulteriori studi sono necessari per confermare il grado di efficacia di questi estratti d'erbe o l'attività di altri prodotti alternativi (hay 1998, Jaworsky 2008).

Il nostro studio ha avuto lo scopo di valutare l'efficacia e la tollerabilità di una lozione, della ditta, AREADERMA Laboratorio Cosmetico S.n.c. denominata STAMINACTIVE C+U, ed in modo particolare il suo effetto nel ridurre la caduta dei capelli in donne con defluvium telogen in un *long term test*. Questa lozione ha tra i suoi principi sostanze funzionali che vantano attività anticaduta stimolando la crescita a livello del bulbo pilifero.

Lo *short term test* è importante, negli studi di efficacia, perché potrebbe avere un alto potere discriminante in quanto è possibile raggiungere un miglioramento delle proprietà cutanee dopo una singola applicazione (Dal'Belo 2006). Gli studi a lungo termine sono invece importanti per valutare i reali effetti, sugli strati superficiali della pelle, determinati dai principi funzionali presenti nel prodotto (Prall 1986, Berardesca 1997). In entrambi i tipi di test, si consiglia di lavorare con un campione di volontari di mezza età nei quali l'epidermide presenta maggiori alterazioni.

Per queste ragioni, abbiamo studiato l'effetto anticaduta su una popolazione di ampio range.

I nostri risultati hanno dimostrato che questo prodotto possiede attività anticaduta, in quanto è in grado di agire sul bulbo pilifero riducendo il numero dei capelli in fase di telogen.

Il **Pull Test** mostra una diminuzione della perdita dei capelli maggiore nel prodotto testato statisticamente significativa rispetto al placebo dopo 60 giorni di trattamento (miglioramento -41% vs -12%).

Il **Wash Test** dimostra una diminuzione progressiva del numero dei capelli persi durante il lavaggio in entrambi i tempi di studio, maggiore e statisticamente significativa nel gruppo staminactive (-34% vs +7% e -37% vs -7%).

Questi risultati vengono in parte confermati anche dal test psicoreologico.

In conclusione Il nostro studio osservazionale ha dimostrato che il prodotto in esame è una lozione delicata, ben tollerata e capace di ridurre la perdita dei capelli in fase di telogen.

Questi dati andrebbero confermati con un campione statistico più ampio.

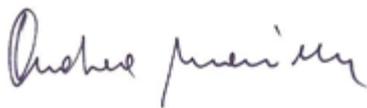
Il Responsabile della Sperimentazione

Prof. Vittorio Mazzarello



Controllo Qualità

Prof. Andrea Montella, MD



Direttore responsabile del centro di ricerca

BIBLIOGRAFIA

Abell E. Embryology and anatomy of the hair follicle. In: Olsen EA, ed. Disorders of hair growth: diagnosis and treatment. New York: McGraw-Hill, 1994:1-19.

Danilenko DM, Ring BD, Yanagihara D, Benson W, Wiemann B, Starnes CO, Pierce GF. Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. *Am J Pathol* 147:145–154, 1995.

Foitzik K, Lindner G, Mueller-Roever S, Maurer M, Botchkareva N, Botchkarev V, Handjiski B, Metz M, Hibino T, Soma T, Dotto GP, Paus R. Control of murine hair follicle regression (catagen) by TGF- β 1 in vivo. *FASEB J* 14:752–760, 2000.

Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD: Randomized Trial of Aromatherapy. Successful Treatment for Alopecia Areata. *Arch Dermatol*, 134 (4), 1349-1352, 1998.

Headington, JT. Telogen effluvium: new concepts and review. *Arch. Dermatol.* 129:356-362, 1993)

Jaworsky C. Alternative Treatments for Hair Loss in: Hair and Scalp Diseases Medical, Surgical, and Cosmetic Treatments. Ed Informa Healthcare USA, 2008.

Lindner G, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Ling G, van der Veen C, Paus R. Analysis of apoptosis during hair follicle regression (catagen). *Am J Pathol* 151:1601–1617, 1997.

Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl. J Med* 341:491–497, 1999.

Prager N, Bickett K, French N, Marcovici G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. *J Altern Complement Med.* (2002) 8.2: 143-152.

Rebora A, Guarrera M, Baldari M, Vecchio F. Distinguishing Androgenetic Alopecia From Chronic Telogen Effluvium When Associated in the Same Patient A Simple Noninvasive Method. *Arch. Dermatol*, vol 141:1243-1245, 2005.

Rossi A , Mari E , scarno M , Garelli V , Maxia C , Scali E , Iorio A , Carlesimo M. Comparati efficacia di finasteride vs Serenoa repens in alopecia androgenetica maschile: uno studio di due anni. *int J Immunopathol Pharmacol.* ottobre 2012-dicembre; 25 (4) :1167-73.

Stenn KS, Combates NJ, Eilertsen KJ, Gordon JS, Pardinas JR, Parimoo S, Prouty SM. Hair follicle growth controls. *Dermatol Clin* 14:543–558, 1996.

Trueb RM. Systematic approach to hair loss in women. *J. Dtsch Dermatol Ges.* 8:284-298, 2010).

Ulbricht C, Basch E, Bent S, Boon H, Corrado M, Foppa I, Hashmi S, Hammerness P, Kingsbury E, Smith M, Szapary P, Vora M, Weissner W. Evidence-based systematic review of saw palmetto by the Natural Standard Research Collaboration. *J Soc Integr Oncol.* 4.4: 170-186, 2006.

Wilkin JK, Fortner G, Reinhardt LA, Flowers OV, Kilpatrick SJ, Streeter WC. Prostaglandins and nicotinate-provoked increase in cutaneous blood flow. *Clin Pharmacol Ther* 38:273–277, 1985.

Xiong Y, Harmon CS. Interleukin-1beta is differentially expressed by human dermal papilla cells in response to PKC activation and is a potent inhibitor of human hair follicle growth in organ culture. *J Interferon Cytokine Res* 17(3):151–157, 1997.