

Valutazione delle variazioni indotte da un preparato a base di mangiferina sulla soglia di eritema

Giovanni Leone¹, Andrea Paro Vidolin¹

INTRODUZIONE

Vengono menzionati sempre più frequentemente in letteratura scientifica i così detti “fotoprotettori sistemici”. Con questa denominazione sono indicate sostanze a volte molto diverse, specie per quanto riguarda i meccanismi di azione, che spaziano dal farmacologico al puro effetto placebo. Si tratta generalmente di prodotti a base di vitamine, provitamine e di antiossidanti. Comunque vi è accordo generale sul fatto che i “fotoprotettori sistemici” non possono essere valutati con gli stessi parametri usati per valutare il fattore di protezione degli antisolari ovvero mediante la valutazione clinica dell’endpoint “eritema”: determinazione della minima dose eritema (MED) su cute protetta e non protetta. Si rende infatti necessario l’impiego di metodiche più sensibili in grado di evidenziare anche minime modificazioni della soglia di eritema, ben lontane da quelle cifre multiple della MED alle quali siamo abituati nel caso del FP degli antisolari. Essendo, comunque, la valutazione dell’eritema una procedura semplice, riproducibile, ed accettabile dal punto di vista etico, ci è parso utile migliorarne la sensibilità con l’impiego di metodiche diagnostiche non invasive.

Il prodotto oggetto dello studio² è un estratto che deriva da diverse varietà di mango.

Le proprietà del mango come antiossidante sono conosciute in tutta la

¹ Studio Medico Dermatologico, Fototerapia Dermatologica, Centro per la cura della Vitiligine e per la diagnosi e cura delle Fotodermatosi, Roma

² Mangivis Bustine della Farma Natura Bio

fascia equatoriale dove la pianta cresce spontaneamente e fa parte integrante dell'alimentazione.

In natura esistono 273 specie di piante di mango ma solo 17 di queste hanno i requisiti per la preparazione del prodotto in esame, la cui composizione è stata pubblicata nel 2002 sulla rivista scientifica "Journal of Agricultural and Food Chemistry 50 (4): 762-766, 2002., Núñez-Sellés Vélez H, Agüero J, J González, Naddeo F, De Simone F, Rastrelli L.: Isolamento e analisi quantitativa dei composti fenolici, polioli, acidi grassi e zuccheri liberi nell'estratto di *Mangifera indica* L. (Mango).

Il prodotto contiene un'alta percentuale di polifenoli, che può arrivare anche al 45% a seconda delle stagioni, della maturazione dei frutti e della raccolta: circa il 25% di questi polifenoli è rappresentato dal glucosilxantone chiamato comunemente mangiferina.

I polifenoli hanno attività antiossidante. Il prodotto ha come obiettivo fondamentale quello di migliorare il funzionamento dei meccanismi antiossidanti del corpo umano, prevenire, riparare e proteggere contro i danni dei radicali liberi sia le persone sane dai fattori di rischio ambientali, alimentari o l'età, sia quelle già colpite da malattie croniche.

Gli studi clinici hanno dimostrato che il prodotto contribuisce, con la sua azione, a migliorare la qualità della vita nei pazienti affetti da patologie varie e già in corso di terapie tradizionali con le quali non interferisce.

Il prodotto contiene inoltre microelementi quali: ferro, rame, zinco e selenio, che svolgono un ruolo importante nel coadiuvare l'attività di immunomodulatore.

Un'associazione equilibrata di questi principi potrebbe pertanto essere in grado di proteggere la cute dal danno UV indotto anche favorendo l'instaurarsi di una pigmentazione fisiologica dopo esposizione agli ultravioletti.

Ci siamo proposti di valutare l'efficacia fotoprotettiva del prodotto nel soggetto sano, nei confronti della radiazione solare simulata, mediante lo studio anche delle più lievi modificazioni della MED prima e dopo l'assunzione del prodotto. Questa verifica è indispensabile prima di suggerirne l'eventuale uso come fotoprotettore sistemico, anche in base al supposto effetto favorente sull'induzione della pigmentazione melanica.

MATERIALI E METODI

Panel: sono stati ammessi allo studio 10 volontari sani, 4 maschi e 6 femmine con età compresa tra i 18 ed i 45 anni, 3 soggetti potevano essere classificati come fototipo II e 7 come fototipo III (sec. Cesarini). I pazienti hanno sottoscritto un regolare consenso informato.

Criteria di inclusione:

- età compresa tra 18 e 45 anni (la scarsa reattività della cute del soggetto anziano si presta meno bene all'evidenziazione di modificazioni lievi della soglia eritemigena);
- fototipo I, II, III;
- consenso informato
- l'ultima esposizione al sole deve risalire ad almeno 3 mesi prima;

Criteria di esclusione:

- presenza di fotodermatosi idiopatiche (lucite polimorfa, orticaria solare ecc.) o di patologie suscettibili di essere aggravate dalla luce (lupus)
- presenza di pigmentazione acquisita di recente (ad es. recenti soggiorni ai tropici o recenti sedute con lettini abbronzanti UVA): l'ultima

esposizione al sole doveva risalire ad almeno tre mesi prima dell'inizio dello studio;

- gravidanza in atto
- soggetti che fanno uso al momento del reclutamento dei seguenti farmaci, o che ne hanno fatto uso nell'ultimo mese:
 - carotenoidi
 - antimalarici di sintesi
 - acido paraaminobenzoico
 - nicotinamide
 - vitamina B6
 - PUVAterapia
 - antistaminici
 - steroidi per via sistemica
 - FANS ed altri antiinfiammatori
 - farmaci fotosensibilizzanti: sulfamidici; tetracicline; fenotiazine;
 - chinolonici
- presenza di patologie dismetaboliche;

Assunzione del prodotto

Un mese di trattamento con 2 bustine/die in unica somministrazione.

Simulatore solare

La sorgente utilizzata per l'irradiazione era costituita da una lampada ad arco di Xenon da 300 W, "ozone free", con filtro WG320 da 1 mm (Simulatore solare Multiport 601 della Solar Light CO di Philadelphia, USA). L'intensità del flusso luminoso emesso dalla sorgente viene regolata da un diaframma; la luce viene quindi incanalata in 6 fibre ottiche che a livello della cute forniscono una luce fredda. L'estremità di

ciascuna fibra ottica è stata posizionata ad un millimetro di distanza dalla cute. E' stato impiegato un dosimetro (*Automatic Dose Controller della Solar Light*) che consente la programmazione delle dosi in maniera automatica ed il controllo dell'output al terminale di ciascuna fibra ottica. Tale dosimetro è calibrato in base alla risposta della cute umana all'eritema e le intensità sono espresse in MED/minuto (Una MED del Sunburn UV Meter equivale a 21 mj/cm²). Con questo simulatore solare la MED in un individuo di fototipo II può essere ottenuta in meno di un minuto. Lo strumento risponde ai requisiti (spettro di emissione della lampada) enunciati dal COLIPA per la determinazione del fattore di protezione solare (normativa Europea) ed è impiegato per la valutazione del fattore di protezione degli antisolaria secondo il metodo europeo COLIPA.

Protocollo di esposizione per la determinazione della MED

Sono state somministrate 6 dosi scalari in progressione geometrica con incremento di 1,25. La progressione delle dosi era la seguente: 0,8 - 1 - 1,25 - 1,56 - 1,95 - 2,44 MED. Tale progressione si è rivelata la più adatta, nel corso di nostri precedenti studi per la determinazione del SPF degli antisolaria, per la determinazione della MED in un "panel" di soggetti con fototipo II-III. L'irradiazione è stata eseguita in regione glutea, in quanto zona meno esposta ed in quanto precedenti studi hanno dimostrato che si tratta di una delle zone con maggiore sensibilità e quindi più adatta alla determinazione della MED. La lettura visuale del test è avvenuta tra le 20 e le 24 ore dopo l'irradiazione. Definiamo la MED come la minima dose capace di provocare un eritema uniforme con bordi ben definiti, secondo i dettami degli autori USA (well defined borders). La MED di ciascun volontario è stata valutata prima dell'inizio

dell'assunzione del prodotto, a 15 giorni dall'inizio del trattamento, ed al termine dei 30 giorni di trattamento.

Valutazione strumentale

Al fine di obiettivare in maniera compiuta anche minime modificazioni della soglia di eritema, oltre alla valutazione visuale della MED, è stata impiegata l'indagine spettrofotometrica e la metodica colorimetrica: l'eritema e la pigmentazione sono stati valutati sulle zone fotoesposte e sulle zone circostanti (controllo) con l'impiego di un dermaspettmetro Mexameter MX 16 (Courage & Khazaka, Germania) e di un colorimetro mod. CR 300 (Minolta, Giappone). Il dermaspettmetro fornisce due diversi dati: un indice di eritema (IE), ed un indice di melanina (IM), espressi in unità arbitrarie.

Nella Tabella 1 è riportata una "flow chart" che riepiloga i vari accertamenti eseguiti nel corso dello studio ed i rispettivi tempi di esecuzione.

Tabella 1 . Flow chart dello studio

<i>Tempo 0 (T0) (prima dell'inizio assunzione del prodotto)</i>	<i>A 15 giorni (T15)</i>	<i>Al termine del trattamento (T30) (30 giorni)</i>
Valutazione visuale e strumentale della MED con simulatore solare	Valutazione visuale e strumentale della MED con simulatore solare	Valutazione visuale e strumentale della MED con simulatore solare

RISULTATI

Tutti i volontari ammessi allo studio (n=10) hanno portato a termine il trattamento. Nessun volontario si è ritirato dallo studio e non sono stati segnalati effetti collaterali di alcun genere.

Per quanto riguarda la valutazione clinica (visuale) della MED, a metà del periodo di trattamento (T15) non sono state evidenziate differenze significative rispetto ai valori di base (T0); al termine del trattamento (T30) 9 volontari su 10, hanno mostrato un innalzamento della MED pari ad uno "step" della progressione, rispettivamente da 1 a 1,25 MED in 5 casi e da 0,8 a 1 MED negli altri 4 casi ($p < 0,05$), come si può notare dalla Tabella 2.

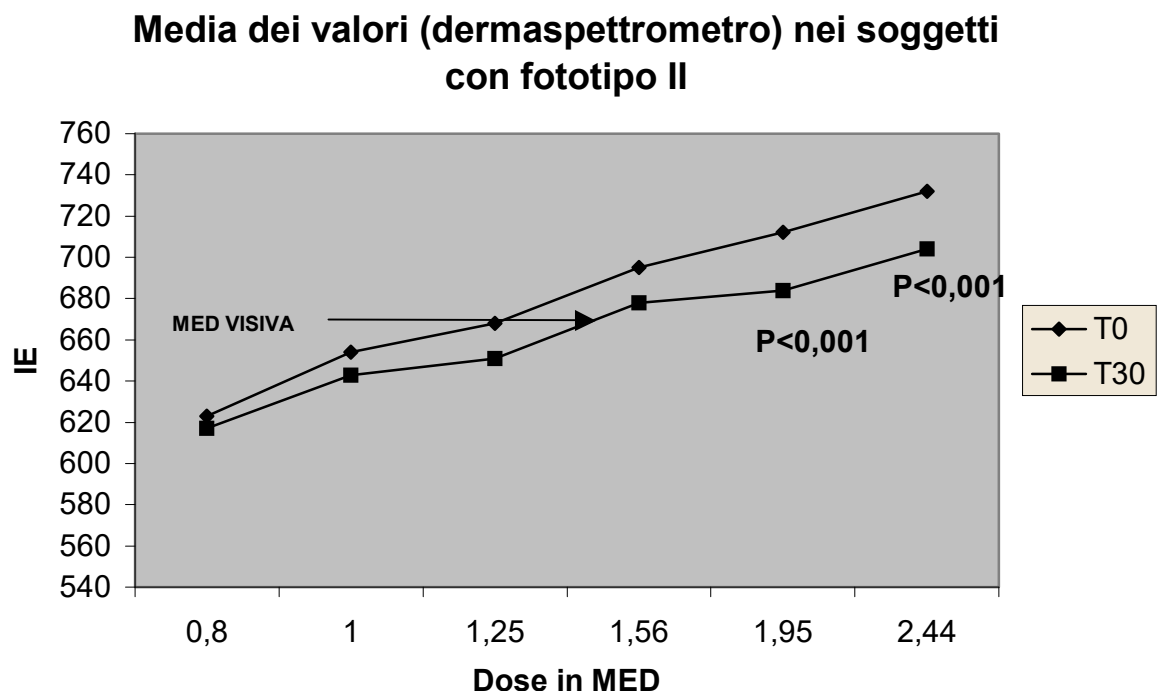
Tabella 2: riepilogo delle caratteristiche dei volontari partecipanti allo studio e delle MED determinate visualmente ai vari tempi.

Età	Sesso	Fototipo	MED T0	MED T15	MED T30
31	M	III	1	1	1,25
29	M	II	0,8	0,8	1
33	F	III	1	1	1,25
20	F	III	1	1	1,25
37	M	II	0,8	0,8	1
39	F	II	0,8	0,8	1
43	F	III	1	1	1,25
26	M	III	1	1	1,25
21	F	III	1,25	1,25	1,25
47	M	III	0,8	0,8	1

Anche nel caso della valutazione strumentale dell'eritema (MED), la media delle letture dell'IE e del Δa^* corrispondenti alla MED visuale non ha subito variazioni significative a T15 rispetto a T0; a T30 è stata

riscontrata una diminuzione di entrambi i parametri in tutti i volontari e l'analisi statistica dell'insieme dei dati ha evidenziato una certa significatività ($p < 0,05$) delle variazioni sulla media dei soggetti. La figura 2 mostra l'andamento dei parametri IE e Δa^* rispettivamente a T0 ed a T30 in relazione alle dosi somministrate, particolarmente evidente in quei soggetti che mostravano una MED bassa (fototipi II) prima del trattamento. Si può notare un allontanamento progressivo delle linee relative ai due parametri inversamente proporzionale alla MED di partenza dei soggetti. La differenza assume carattere di maggior significatività ($p < 0,001$) per i dosaggi più alti, indicando una maggior efficacia protettiva in caso di esposizione a dosi francamente eritemigene.

Figura 1. Valutazione della MED mediante dermaspettometro



CONCLUSIONI

Il prodotto studiato, in ragione dell'effetto sulla soglia di eritema e sull'induzione della pigmentazione indotti da UV, può essere utilmente impiegato per aumentare la tolleranza agli UV in quei soggetti con spiccata fotosensibilità costituzionale e affetti da patologie causate o aggravate dall'esposizione agli UV.

Giovanni Leone, Andrea Paro Vidolin

STUDIO MEDICO DERMATOLOGICO
Fototerapia Dermatologica Roma
Centro per la cura della Vitiligine
Centro per la diagnosi e cura delle Fotodermatosi
Via Ennio Quirino Visconti 85 – Roma
www.fototerapia.it