

Integratore Bioscalin® Energy

Studio clinico in doppio cieco randomizzato
per verificare l'efficacia e la tollerabilità
di un integratore alimentare per uomini

Fabio Rinaldi¹

¹ Studio Rinaldi, Milano

INTRODUZIONE

La caduta dei capelli nell'uomo costituisce una problematica molto frequente, correlata anche all'avanzare dell'età (**Tab. 1**).

Tab. 1 Incidenza dell'alopecia in soggetti maschili caucasici
(tratta e modificata da http://www.cutis.com/view-pdf.html?file=fileadmin/content_pdf/san/scms_pdf/Vol29_i3_Noninvasive_Imaging)

Soggetti caucasici	Incidenza AGA (% soggetti)		
	30 anni	> 50 anni	> 70 anni
Uomini	30	50	80

La calvizie maschile è molto più grave di quella femminile, poichè le aree del cuoio capelluto coinvolte nell'uomo sono più estese con un interessamento di un numero maggiore di follicoli.

Inoltre, le donne possiedono, rispetto agli uomini, il 40% in meno di recettori per gli androgeni e nei follicoli della regione frontale dello scalpo da 3 a 3.5 volte meno dell'enzima 5 alfa-reduttasi (Sawaya e Price, 1997).

Ad aggravare la situazione maschile, oltre alle condizioni fisiologiche descritte, concorre il fattore ereditario, una dieta sbilanciata, alcune patologie, come la dermatite seborroica, ed uno stile di vita stressante (stress emotivi-psicologici-relazionali spesso determinati/aggravati dalla stessa perdita dei capelli).

La ricerca scientifica negli ultimi anni ha fatto grandi passi avanti, individuando sempre nuovi pathway metabolici alterati che possono offrire interessanti sviluppi terapeutici.

Nel 2014 il gruppo tedesco di ricercatori, guidati dal Prof. Paus, con i loro studi, ha introdotto un nuovo concetto, sinonimo anche di approccio terapeutico: la 'mitochondrial hair medicine'.

I dati pubblicati (Vidali et al., 2014) forniscono delle indicazioni clinicamente rilevanti su come le patologie a carico del follicolo pilifero siano correlate al declino della funzionalità mitocondriale e conseguentemente della produzione di adenosina trifosfato.

L'adenosina trifosfato (ATP) è un nucleotide (ribosio, adenina e tre gruppi fosfato), che contiene una grande quantità di energia chimica immagazzinata nei suoi legami ad alta energia. Questi legami sono altamente instabili, e quando idrolizzati rilasciano una notevole quantità di energia libera (circa 7 kcal/mole). Oltre a fornire energia, l'ATP ha altri ruoli essenziali all'interno delle cellule: è richiesto per la sintesi del DNA (nel processo di replicazione) e RNA (per la sintesi proteica), regola determinate vie biochimiche: trasporto attivo di nutrienti e ioni, mantenimento dell'osmosi, divisione cellulare, la rigenerazione e la guarigione, la sintesi di collagene ed elastina. È anche utilizzato come substrato delle chinasi che fosforilano proteine e lipidi, e dall'adenilato ciclasasi per produrre l'AMP ciclico.

Come in tutti i tessuti, le cellule della pelle e capelli hanno bisogno di energia per mantenere le funzioni vitali e la loro capacità di rigenerare e riparare se stesse e per crescere. In particolare, il follicolo possiede la straordinaria capacità di rinnovarsi e rigenerarsi attraverso diverse fasi cicliche, questa complessità biologica e funzionale a cui va incontro il follicolo richiede un grande consumo di energia.

Esistono situazioni in cui la produzione di ATP diminuisce a discapito della funzionalità cellulare dapprima e dei tessuti in seguito. Tali situazioni sono ad esempio l'invecchiamento cellulare, in cui si assiste ad un declino della funzionalità mitocondriale con aumento della produzione di ROS che a loro volta inducono maggiori danni al mitocondrio compromettendone ulteriormente la funzionalità o le radiazioni ionizzanti e ultraviolette che causando danni alle cellule alterano direttamente le strutture di DNA e proteine con produzione di ROS e di specie reattive carboniliche, questi processi alterano il metabolismo energetico cellulare a più livelli, come riportato in letteratura (Lenaz, 1998, Oblong, 2014).

In caso di alopecia, la produzione di energia è modificata da fattori quali lo stress, l'iper-produzione di DHT, l'esposizione a fattori ambientali che inibiscono il metabolismo energetico cellulare, causando un deficit cronico di ATP.

L'energia è indispensabile per tutti i tipi cellulari e in particolare a quelle del follicolo per mantenerne la funzionalità sostenendo la fase attiva del follicolo con la sua massiccia proliferazione cellulare, nonché la fase di rimodellamento che caratterizza le differenti fasi del ciclo di vita del capello.

Identificare gli approcci per ottimizzare e mantenere lo stato energetico delle cellule è molto importante nel minimizzare gli effetti deleteri dovuti alla diminuzione di ATP indotta da una dieta non adeguata, alterazioni del metabolismo, invecchiamento e delle radiazioni solari sulla pelle.

MATERIALI E METODI

Disegno sperimentale

Studio clinico randomizzato, mono-centrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli, a 2 bracci, per la valutazione dell'efficacia tricologica di un integratore alimentare in soggetti di sesso maschile con follicoli in fase di pre-miniatizzazione.

Prodotto in studio, dose e modo di somministrazione

Ai soggetti è stato chiesto di assumere, per un periodo continuativo di 90 giorni, una compressa al giorno, preferibilmente con la colazione del mattino o al pasto principale, del prodotto Bioscalin® Energy con tecnologia R-Plus, (Giuliani SpA, Milano) o il Placebo.

La tecnologia R-Plus consiste in un sistema brevettato che abbina uno speciale rivestimento della compressa al rilascio graduale, permettendo che tutti gli attivi arrivino intatti nell'intestino, dove vengono rilasciati gradualmente in modo da favorirne un assorbimento ottimale.

La formula comprende anche una miscela selezionata e brevettata, in grado di stimolare la produzione di ATP, donando ai capelli, la capacità di ristabilire le funzioni rigenerative, supportandone la crescita (test in vitro su cellule della guaina esterna del capello- Human Hair Follicle Outer Root Sheath Cells-).

Tab. 2 Composizione dell'integratore alimentare Bioscalin® Energy

Fattori nutrizionali	mg (1 cpr)	% VNR
L-arginina	150	/
Creatina	130	/
Acetil L-carnitina	74	/
Caffeina	50	/
Caffè verde e.s.	43.25	/
Melograno e.s.	37.5	/
Zinco	12	120
Ubidecarenone	10	/
Ajuga reptans e.s.	1.25	/
Biotina	0.05	100

I criteri d'inclusione e esclusione all'arruolamento

I criteri d'inclusione prevedevano l'arruolamento di 100 soggetti di sesso maschile di età compresa tra 18 e 55 anni con follicoli in pre-miniatizzazione che non si fossero sottoposti a terapie per la caduta dei capelli sia sistemiche che topiche nei tre mesi precedenti allo studio. I soggetti affetti da patologie sistemiche o dermatologiche o in terapia sono stati esclusi dallo studio.

Test e criteri di valutazione

Le valutazioni dermatologiche e strumentali sono state effettuate al momento dell'arruolamento (T0), dopo 1 mese di trattamento (T30) e dopo 2 mesi dall'inizio del trattamento (T60), al termine dello studio dopo 3 mesi di trattamento (T90) e al follow up dopo 30 giorni (FU) dal termine del trattamento.

I parametri oggettivi valutati comprendono:

- la percentuale di bulbi in fase anagen e telogen è ottenuta mediante tecnica di dermatoscopia;
- la valutazione del diametro del fusto, oltre ad essere associato al processo di miniaturizzazione, è anche indice dello stato di sofferenza del bulbo;
- il pull test valuta la resistenza dei capelli alla trazione in differenti aree (superiore, frontale, occipitale) secondo una scala di valori da 0 (molto alta) a 3 (bassa);
- il fototricogramma attraverso l'analisi d'immagine con un software dedicato permette di determinare la valutazione del diametro del fusto dei capelli;
- il wash test permette di determinare il numero di capelli persi durante il lavaggio e quindi stabilire un parametro di valutazione dei capelli in fase telogen.

RISULTATI

Tutti i 100 soggetti arruolati hanno completato lo studio e non sono stati segnalati eventi avversi.

Dalle valutazioni cliniche medie sui 100 soggetti, effettuate al T0 non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per i parametri valutati.

Tutti i parametri ematici riscontrati con appositi tests emato-chimici in ogni singolo volontario rientravano nella norma. Non è stata evidenziata nessuna alterazione di rilievo soprattutto nei tests riguardanti: emocromo completo, elettroforesi delle proteine, sideremia, ferritina, Cu, Zn, parametri renali ed epatici.

Nessuna alterazione clinica di rilievo è stata segnalata in nessun soggetto volontario sia alla visita di screening che alla visita finale. Inoltre, non si sono segnalati eventi avversi di alcuna natura, né sistemici, né topici.

Tab. 3 Parametri biometrici dei soggetti partecipanti allo studio

	Gruppo Bioscalin	Gruppo placebo
Età (anni)	31,4 ± 3	31,9 ± 4
Altezza (cm)	168,5 ± 6	171,3 ± 6
Peso (Kg)	72,4 ± 3	73,1 ± 2
PA (mm/Hg) MAX-MIN	122,6 – 84,3	118,9 – 83,7

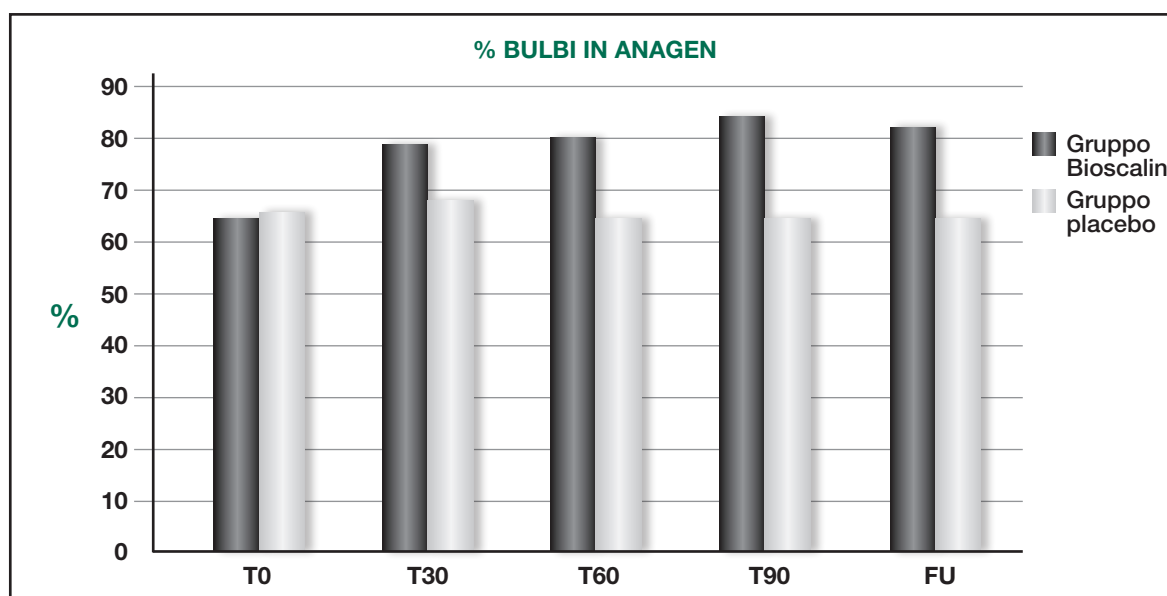
Visita dermatologica

In seguito alla visita dermatologica, nessuna patologia cutanea è stata riscontrata in nessuno dei soggetti reclutati durante tutto il periodo dello studio.

Valutazione della percentuale di capelli in anagen

Mediante tecnica di TrichoScan è stata effettuata la valutazione dei capelli in anagen a ogni visita (**Fig. 1**). La percentuale di bulbi in anagen evidenzia lo stato di attività del bulbo pilifero. Valori di anagen inferiori a 80% di bulbi indicano una situazione di benessere e stabilità della fase attiva. Valori inferiori a 70% di anagen significano una netta riduzione dello stato attivo dei bulbi. Si nota un significativo aumento della fase anagen dei bulbi trattati con Bioscalin rispetto al gruppo placebo, evidenziando un evidente stato di attivazione dei bulbi.

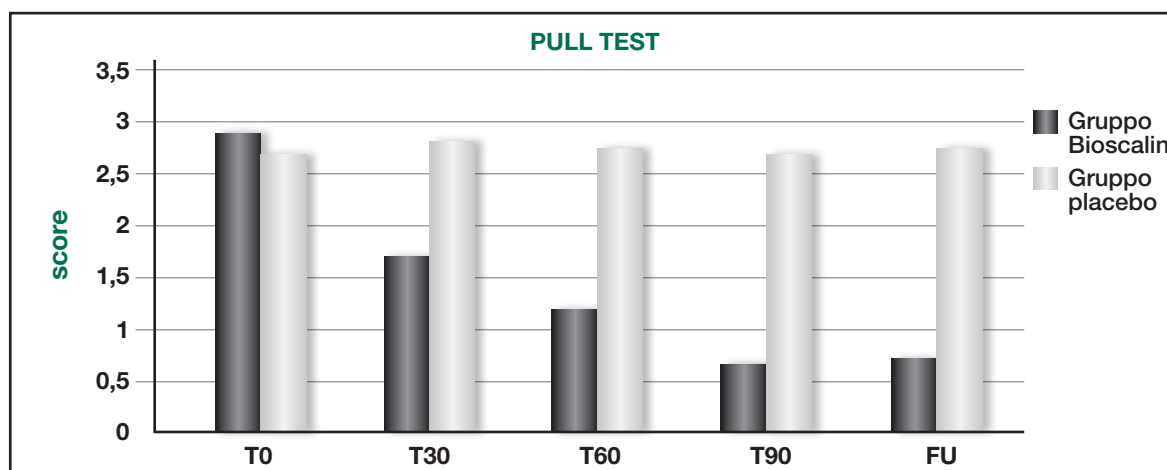
Fig. 1 Dati medi % di capelli in fase anagen



Pull test

I dati riportati in **figura 2** evidenziano la riduzione della caduta dei capelli alla trazione valutato mediante pull test. I dati sono estremamente significativi nella differenza tra i due gruppi.

Fig. 2 Dati medi (media + DS) dei parametri misurati durante lo studio. I valori indicano uno score arbitrario secondo la legenda



Percentuale di miniaturizzazione

Nella popolazione dello studio è stata evidenziata una miniaturizzazione nel 54,2% dei soggetti testati al T0 in entrambi i gruppi (media dei due gruppi).

E' evidente la significatività di aumento del diametro nel gruppo attivo rispetto al placebo, con una progressione costante del diametro con il procedere dell'uso dell'integratore, rispetto al placebo dove si nota un incremento evidente della miniaturizzazione dal T0 al periodo di FU.

La percentuale dei capelli miniaturizzati presenti sullo scalpo dei soggetti ha un andamento estremamente significativo di miglioramento nel gruppo trattato con il principio attivo.

Fig. 3

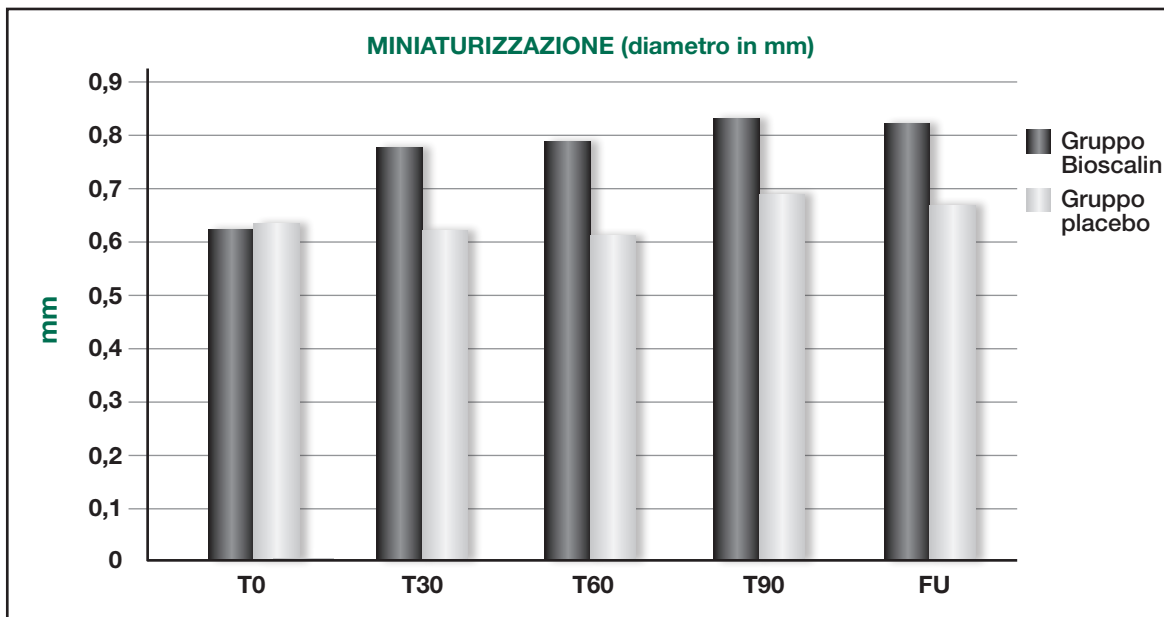
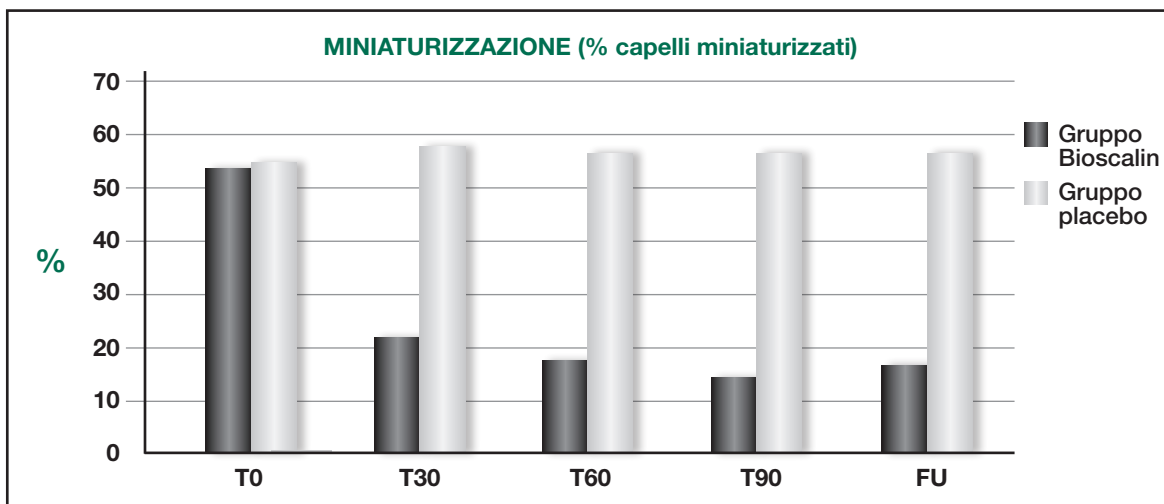
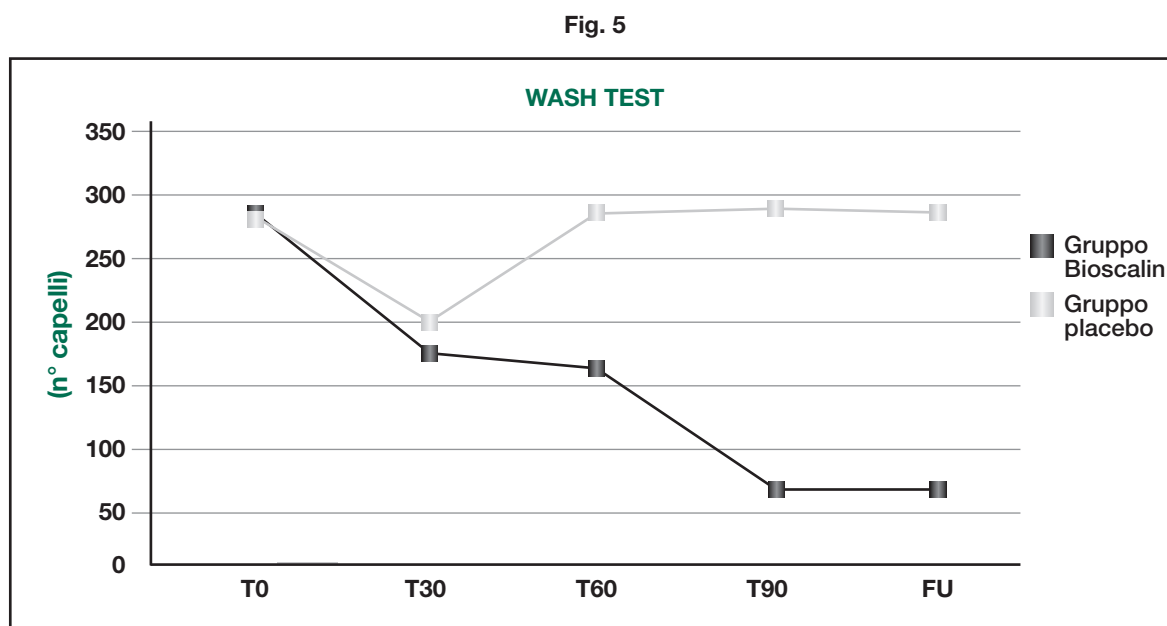


Fig. 4



Wash test

Nella **figura 5** sono riportate le variazioni estremamente significative della riduzione dei capelli persi al lavaggio nel gruppo attivo rispetto al placebo.



Valutazioni obiettive

La valutazione obiettiva dermatologica e gli accertamenti strumentali hanno mostrato l'efficacia del prodotto testato rispetto al placebo evidenziato nel controllo di tutti i parametri testati.

All'esame dermatoscopico si è evidenziato un aumento del diametro dei fusti (valutati sia come diametro del fusto che come percentuale di miniaturizzazione) entro il range fisiologico ($> 0,70$ mm e \leq a 18%) nei soggetti trattati con principio attivo.

Anche la struttura dei fusti dei capelli nei soggetti trattati con attivo è risultata significativamente migliorata rispetto al gruppo placebo.

Nei soggetti con risultato positivo da assunzione di prodotto attivo, l'immagine della parte nuova di crescita dei fusti è apparsa, alla videodermatoscopia, decisamente più compatta e strutturata del resto del fusto dello stesso capello. Per questo è stato aggiunto in 10 casi la valutazione morfologica del fusto dei capelli mediante microscopia confocale (MC) (fusto ottenuto mediante taglio con forbice dei primi 3 cm dall'uscita dell'ostio follicolare). Alle immagini di MC si è notato una ristrutturazione evidente della struttura cuticolare del fusto, e una netta omogeneità della distribuzione delle cellule della cuticola.

CONCLUSIONI

Lo studio clinico randomizzato, monocentrico, in doppio cieco controllato verso placebo, condotto su 100 soggetti con follicoli in fase di pre-miniaturizzazione, ha dimostrato l'efficacia di Bioscalin Energy nel controllo della fase attiva del bulbo del capello, nella formazione del fusto, e la regolarizzazione della sua struttura esterna.

BIBLIOGRAFIA

1. Lenaz G.

Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochim Biophys Acta*
1998 Aug 10;1366(1-2):53-67

2. Oblong JE

The evolving role of the NAD⁺/nicotinamide metabolome in skin homeostasis, cellular bioenergetics, and aging. *DNA Repair (Amst)*
2014 Nov;23:59-63

3. Sawaya ME, Price VH

Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*
1997 Sep;109(3):296-300

4. Vidali S, Knuever J, Lerchner J, Giesen M, Bíró T, Klinger M, Kofler B, Funk W, Poeggeler B, Paus R.

Hypothalamic-pituitary-thyroid axis hormones stimulate mitochondrial function and biogenesis in human hair follicles. *J Invest Dermatol*
2014 Jan;134(1):33-42