

Studio sull'effetto di un gel a base di Fospidin® (complesso di fosfolipidi, glucosamina, fitoestrogeni) nel miglioramento di elasticità cutanea, idratazione superficiale e profonda, rughe superficiali

Antonino Di Pietro¹
Ivano Luppino²

Antonino Di Pietro



SUMMARY

Study on the effect of a gel based on Fospidin® (complex of phospholipids, glucosamine, phytoestrogens) in the improvement of skin elasticity, hydration superficial and deep, surface wrinkles

In this study it is demonstrated how the use of a compound defined Fospidin®, consisting of phytosterols and glucosamine, conveyed by phospholipids (and in particular from phosphatidylcholine), can be very useful in the prevention and treatment of skin blemishes due to aging, in addition to those produced in particular stress situations (such as exposure to exogenous agents and lack of a sufficient period of rest). We treated 160 patients: 130 women and 30 men. They have applied on the face Fospid® gel once daily for 30 days. The use of the device Elastomer EM25 showed an increase of 6.8% of the final values of elasticity in the age group between 30 and 49 years, this improvement comes even to 8.1% from 50 to 70 years due to increased laxity of the skin in mature age. In general, it has enjoyed a noticeable improvement in skin elasticity. The examination of the corneometry showed an increase of 8.9% on the amount of water present on the surface of the skin, a sign of increased surface hydration. In patients treated there was a decrease in TEWL in 93% of cases. This is important to curb the loss of water in the dermis, and thus enhance the deep hydration. Finally dermoscopy with digital processing of roughness for skin showed a decrease of 16% of the grating surface, 9.2% of the total number of wrinkles, 9.7% of their total length and 12.3% of their depth average.

KEY WORDS: Fospidin®, Skin aging, Skin elasticity, Wrinkles.

Introduzione

I costituenti chimici più importanti della sostanza fondamentale dei tessuti connettivi appartengono ad una classe eterogenea di sostanze denominate *glicosaminoglicani* (GAG) che legandosi a proteine formano grossi complessi proteico-polisaccaridici detti *proteoglicani*. Naturalmente i GAG non si trovano solo nella cute; a titolo di esempio riportiamo la seguente tabella che mostra la distribuzione dei GAG in varie parti del corpo umano (Tabella 1).

Inoltre, il derma è costituito da collagene ed elastina. Entrambi sono costituiti da proteine. Il collagene è la più importante proteina strut-

turale: "incolla" ed unisce gli elementi cellulari dando origine, di conseguenza, al processo di formazione dei tessuti e degli organi. Esso è principalmente responsabile della resistenza alla trazione della cute e ha una struttura polimerica, fibrosa e costituita da una tripla elica (Figura 1).

L'elastina, anch'essa costituita da una lunga sequenza proteica fibrosa responsabile della elasticità cutanea. Nel derma le fibre di elastina si intrecciano con le fibre di collagene e questo limita la potenzialità di distensione della cute, evitando lacerazioni. Grazie a questa particolare

¹ Servizio di Dermatologia
Ospedale L. Marchesi di Inzago (MI), Italy.

² Istituto Dermoclinico Vita Cutis,
Milano, Italy.

Tabella 1.

Composizione dei glicosaminoglicani dei tessuti connettivi dei vertebrati.

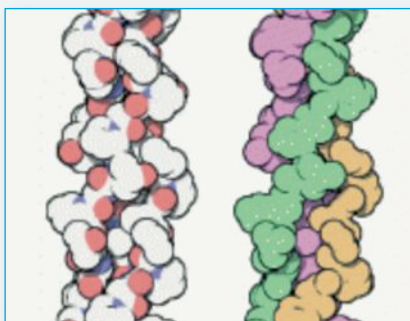
Tipo di glicosaminoglicano	Localizzazione	Unità ripetitiva	Quantità di S per disaccaride	Peso mol. x 10 ⁻³	Viscosità intrinseca
Ialuronato	Umore vitreo Liquido sinoviale Cordone ombelicale Derma T. connett. lasso	D-glucuronato N-acetil-D-glucosamina	0	4-8000	2-48
Condroitin solfato	Cartilagine Osso Cornea Notocorda Derma	D-glucuronato N-acetil-D-galattosamina	0,2-2,3	5-50	0,2-1
Dermatan solfato	Derma Tendini Aorta	D-glucuronato (oppure L-iduronato) N-acetil-D-galattosamina	1-2	15-40	0,5
Cheratan solfato	Cornea Cartilagine Nucleo polposi	D-galattoso N-acetil-D-glucosamina (oppure D-galattosamina)	0,9-1,8	8-12	0,2-0,5
Eparan solfato	Proteine di membr. Membrane basali	D-glucuronato (oppure L-iduronato) N-acetil-D-glucosamina	0,2-2	5-12	-
Eparina	Mastociti	D-glucuronato N-acetil-D-glucosamina	2-3	6-25	0,1-0,2

“resistenza meccanica” le fibre della cute possono allungarsi e ritornare alla forma iniziale una volta cessata la forza traente. Il turnover dell'elastina è estremamente basso, e il nostro organismo sintetizza l'elastina durante tutto lo sviluppo, fino all'età di 20 anni circa.

Con il passare degli anni, la pelle perde progressivamente la capacità di sintetizzare collagene e di elastina. Inoltre la cute perde progressivamente la propria elasticità poiché l'elastina “danneggiata” o non viene sostituita oppure è sostituita da fibre non funzionali.

La pelle diminuisce notevolmente le sue caratteristiche meccaniche: quantità di collagene con conseguenze quali delle rughe, macchie scure, perdita di elasticità e lucentezza. L'invecchiamento cutaneo è sostenuto sia da fattori esogeni e ambientali, sia, soprattutto, da fattori endogeni come le aggressioni ossidative dei radicali liberi. Il cosiddetto *cronoaging*, quindi, comporta un assottigliamento dei vasi del derma a cui si associa una netta diminuzione dei proteoglicani e dei glicosaminoglicani (come l'acido ialuronico) presenti nella sostanza fondamentale del connettivo, unitamente a una minore produzione di collagene ed elastina.

Anche le cellule di Langerhans (localizzate nello strato sovra-basale dell'epidermide e

Figura 1.

deputate alla risposta immunitaria) col tempo si riducono di numero. Tutto ciò rende la cute meno elastica, con ridotta funzione di barriera, e maggiormente vulnerabile nei confronti degli agenti esogeni che a loro volta favoriscono, in un circolo vizioso, l'invecchiamento cutaneo.

Glicosaminoglicani e glucosamina

I glicosaminoglicani (GAG) sono fra i principali componenti dei tessuti connettivi del derma. Essi sono composti da lunghe catene

polimeriche formate da un concatenamento lineare di saccaridi e tra questi figurano per esempio l'acido D-glucuronico e gli amino-zuccheri glucosamina e galattosamina. Essi possono essere acetilati o solforati. Quando nella molecola sono presenti elevate quantità di acido solforico e di acido glucuronico, i GAG sono fortemente acidi. Il più importante GAG presente nel derma è l'acido ialuronico non solforato. L'acido ialuronico è anche il GAG più abbondante del tessuto connettivo lasso. L'unità disaccaridica che si ripete nella sua struttura è formata da acido glucuronico e N-acetil-glucosamina.

La biodisponibilità della glucosamina regola perciò la biosintesi dell'acido ialuronico. Tuttavia, la glucosamina prodotta per via endogena diminuisce con l'invecchiamento e ciò comporta nel medio termine una conseguente perdita di elasticità idratazione della pelle a causa della ridotta quantità di acido ialuronico. La glucosamina è uno dei saccaridi maggiormente presenti in natura essendo uno dei costituenti del guscio dei crostacei e della parete cellulare dei funghi. Commercialmente è prodotta dall'idrolisi dei gusci dei crostacei. La glucosamina fu identificata per la prima volta nel 1876 da G. Ledderhose ma la sua struttura fu pienamente definita nel 1939 da W. Haworth. In natura essa viene convertita naturalmente nella forma glucosamina-fosfato che costituisce il principale precursore della sintesi di glicosaminoglicani, proteoglicani e glicolipidi. Poiché la formazione di glucosamina-fosfato è il primo passo per la sintesi di queste importanti molecole, la glucosamina gioca perciò un ruolo fondamentale nella regolazione della loro biosintesi.

Fosfolipidi

I fosfolipidi rappresentano uno dei costituenti fondamentali delle membrane cellulari alle quali conferiscono l'opportuna fluidità, favorendo in tal modo i meccanismi osmotici di scambio con l'esterno. I fosfolipidi sono prodotti in una nota sequenza di biosintesi interna, ma, se somministrati per via topica, riescono a penetrare gli strati più superficiali dell'epidermide fino a raggiungere il derma. Ciò è dovuto sia alla loro struttura molecolare, che impedisce che siano trattiene dallo strato corneo, sia alla loro affinità chimica con i lipidi intercellulari che permette loro di "affiancarsi" alla membrana cellulare mimando così la presenza dei

fosfolipidi prodotti per via endogena. I fosfolipidi esogeni vengono estratti dalla soia. La soia, che è uno dei cibi con la più alta concentrazione di lecitina, dalla quale si ottengono i fosfolipidi, è un alimento di grande valore che sta ottenendo sempre più successo nell'alimentazione non solo dei vegetariani ma di tutte le persone che tengono alla loro salute. Sono anche in commercio molti integratori a base di soia.

I fosfolipidi, giungendo in prossimità della membrana cellulare e favorendo gli scambi osmotici, determinano un effetto di enhancing dei meccanismi di riparazione cellulare necessari per rimediare ai danni ossidativi e compensare gli effetti del cronaging. Inoltre i fosfolipidi stimolano il fisiologico meccanismo di duplicazione dei fibroblasti.

Fosfolipidi e veicolazione nelle formulazioni per uso topico

Il principale problema da risolvere nella progettazione di prodotti cosmetici, o più in generale di prodotti per uso topico, è quello di riuscire a fare arrivare i componenti attivi là dove servono. È noto, infatti, come lo strato corneo eserciti una spiccata attività di barriera che rappresenta un ostacolo naturale alla penetrazione di molecole verso strati più interni della cute.

L'utilizzo di fosfolipidi nelle formulazioni topiche offre un duplice vantaggio: favorisce la riparazione dei danni di membrana e rende possibile veicolare i principi attivi nei siti d'azione.

Si è osservato che la glucosamina, se combinata con i fosfolipidi, viene veicolata fino al derma intervenendo così in maniera efficace nella modulazione della biosintesi dei glicosaminoglicani in generale, e dell'acido ialuronico in particolare, migliorando il tono cutaneo e contrastando i fenomeni di invecchiamento.

I fosfolipidi, grazie alla loro configurazione globulare, si strutturano in cluster di tipo liposomico in grado di ospitare al loro interno molecole e, grazie alla loro affinità con gli sfingolipidi di membrana, veicolarle nel nucleo della biosintesi.

Fitosteroli

I fitosteroli o fitoestrogeni sono molecole con struttura a scheletro simil-steroidico presenti nelle piante (fanno parte delle membrane cellulari dei vegetali). Sono noti circa

quaranta tipi di fitosteroli che si trovano in particolar modo negli oli vegetali, nella frutta secca e in alcuni semi e legumi.

Anche per i fitosteroli, i più accessibili e facilmente manipolabili dal punto di vista formulativo per uso topico sono quelli derivati dalla soia. La soia è una delle materie prime con la più alta concentrazione di isoflavoni, fitoestrogeni che regolano in modo naturale la fisiologica produzione ormonale.

Per quanto concerne l'attività degli isoflavoni nei prodotti cosmetici, essi hanno dimostrato di avere effetti biologici e biochimici in una serie di modelli *in vitro*. Questi effetti sono basati non solo sulle proprietà estrogeniche degli isoflavoni, ma anche sul loro ruolo di modulatori dei sistemi di trasporto di membrana. I fitosteroli possiedono un effetto biomimetico, dovuto alla loro somiglianza strutturale col colesterolo. Infatti a contatto con i recettori dei fibroblasti i fitosteroli mimano la presenza di estrogeni inducendo la sintesi metabolica delle fibre di collagene ed elastina.

Associazione di fitosteroli, glucosamina e fosfolipidi

In questo studio si è voluto dimostrare come l'utilizzo di un composto definito Fospidin®, costituito da fitosteroli e glucosamina, veicolati dai fosfolipidi (e in particolare dalla fosfatidilcolina), può essere molto utile nella prevenzione e nel trattamento degli inestetismi cutanei dovuti all'invecchiamento, oltre che in quelli prodotti in particolari situazioni di stress (come esposizione agli agenti esogeni e mancanza di un sufficiente periodo di riposo).

Il meccanismo di azione di questo complesso è dovuto all'azione combinata dei fitosteroli (effetto biomimetico) e della glucosamina (precursore, come abbiamo visto, della biosintesi dell'acido ialuronico) entrambi supportati dalla veicolazione operata dai fosfolipidi che li fanno penetrare negli strati più profondi del derma.

In altre parole fitosteroli e glucosamina inducono rispettivamente le biosintesi di collagene ed elastina il primo e di acido ialuronico la seconda ma affinché l'azione sia efficace, essi devono penetrare lì dove avvengono queste reazioni e questo avviene solo grazie ai liposomi fosfolipi-

dici che fungono da carrier fino agli strati più interni del derma.

Effetti dell'applicazione sulla cute di Fospidin® in gel

Sono stati trattati 160 pazienti: 130 donne e 30 uomini.

Essi hanno applicato sul viso Fospid gel (contenente un complesso di fitosteroli, glucosamina e fosfolipidi denominato Fospidin®), una volta al dì per 30 giorni.

È stato valutato:

- il grado di idratazione con corneometro
- l'elasticità con apparecchio *Skin Elastometer*
- il turgore con apparecchio *Skin Elastometer*
- microrughe superficiali con dermatoscopio in epiluminescenza.

Le valutazioni sono state fatte dopo 30 giorni di applicazione e si è osservato un miglioramento evidente dei parametri osservati.

Ciò ha dimostrato l'efficacia sull'epidermide e sul derma superficiale di un gel a base di Fospidin®.

I dati dell'elastometria eseguita con l'apparecchio *Elastometer EM25* hanno dimostrato un aumento del 6,8% dei valori di elasticità finale in una fascia di età tra i 30 ed i 49 anni, tale miglioramento arriva addirittura a 8,1% dai 50 ai 70 anni, dovuto alla maggiore lassità della cute in età matura. In generale si è apprezzato un evidente miglioramento della elasticità cutanea.

L'esame della corneometria ha mostrato un aumento del 8,9% della quantità d'acqua presente sulla superficie cutanea, segnale di maggiore idratazione superficiale.

Altresì interessanti i dati relativi alla TEWL. Ricordiamo che il valore di TEWL può essere considerato un indice *in vivo* dell'efficienza ed integrità dello strato corneo. Nei pazienti trattati si è osservata una diminuzione della TEWL nel 93% dei casi. Ciò è importante per frenare la perdita d'acqua nel derma e migliorare di conseguenza l'idratazione profonda.

Infine con un esame dermatoscopico ed elaborazione digitale delle fini rugosità cutanee si è apprezzata una diminuzione del 16% del reticolo superficiale, del 9,2% del numero totale delle rughe, del 9,7% della loro lunghezza totale e del 12,3% della loro profondità media.

Lettere consigliate

Fahr A., Schäfer U, Verma DD, et al. Skin penetration enhancement of substances by a novel type of liposomes. *SÖFW J.* 2000; 126:49-53.

Summers RS, Summers B, Chandar P, et al. The effect of lipids, with and without humectant, on skin xerosis. *J Soc Cosmet Chem.* 1996; 47:27-39.

Man MQ, Feingold KR, Elias PM. Exogenous lipids influence permeability barrier recovery in acetone-treated murine skin. *Arch Dermatol.* 1993; 129:728-738.

Foldvari M, Gesztes A, Mezei M, et al. Topical liposomal local anesthetics: design, optimization and evaluation of formulations. *Drug Developm Ind Pharm.* 1993; 19:2499-2517.

Mezei M, Gulasekharan Y. Liposomes. A selective drug delivery system for the topical route of administration; gel dosage form. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34:473-474.

Plewig G, Jansen T. Size and shape of corneocytes: Variation with anatomic site and age. In "Bioengineering of the skin: Skin surface imaging and analysis". Wilhelm KP, Elsner P, Berardesca E, Maibach HI, Eds, CRC, Boca Raton 1997, p. 181-196.

Elias PM. Lipids and the epidermal permeability barrier. *Arch Dermatol Res.* 1981; 270:95-117.

Tagami H. Measurement of electrical conductance and impedance. In "Handbook of non-invasive methods and the skin". Serup J, Jemec GBE Eds, CRC, Boca Raton 1995, p. 159-164.

Blank IH. Factors which influence the water content of the stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1952; 18: 433-40.

Tagami H, Ohi M, Iwatsuki K, et al. Evaluation of the skin surface hydration in vivo by electrical measurements. *J Invest Dermatol.* 1980; 75:500-7.

Barel A, Clarys P. Measurement of epidermal capacitance. In "Handbook of non-invasive methods and the skin". Serup J, Jemec GBE Eds, CRC Boca Raton 1995, p. 165-177.

Blichmann CW, Serup J. Assessment of skin moisture. Measurement of electrical conductance, capacitance and transepidermal water loss. *Acta Derm Venereol.* 1988; 68:284-90.

Van Neste D. In vivo evaluation of unbound water accumulation in stratum corneum. The influence of acute skin irritation induced by sodium laurylsulfate. *Dermatologica.* 1990; 181:197-201.

Saint Leger D, Francois AM, Leveque JL, et al. Age-associated changes in stratum corneum lipids and their relation to dryness. *Dermatologica.* 1988; 177:159-64.

Saint Leger D, Francois AM, Leveque JL, et al. Stratum corneum lipids in skin xerosis. *Dermatologica.* 1989; 178:151-5.

Wilhelm KP, Cua AB, Maibach HI. Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content. *Arch Dermatol.* 1991; 127:1806-9.