

Vol. 19 - n. 1 - 2016

SINCE 1998

# SCRIPTA MEDICA



Periodico di aggiornamento professionale. **Speciale Cosmofarma 2016**

DIRETTORE RESPONSABILE  
**Filippo Gazzola**

CAPOREDATTORE  
**Donatella Tedeschi**

## FOTOPROTEZIONE 2016 e METABOLISMO

**AUTORI**

Dvora Ancona  
Arrigo Cicero  
Maria Perticone

Periodico quadrimestrale - Spedizioni in abbonamento postale 45% - art. 2 comma 20/23 legge 662/96 - Milano  
In caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tariffa.



This issue is powered by

**SINut**  
Società Italiana di Nutrizione





## Editoriali



### Cari Lettori,

anche quest'anno Scripta Medica dedica un suo numero speciale alla Fotoprotezione.

È dal 2009 che siamo impegnati a sottolineare, con il contributo di eminenti esperti, il ruolo nocivo sulla cute svolto dalle radiazioni solari e quali siano le precauzioni e i mezzi per prevenirlo.

In una società in cui "l'apparire" sembra più importante "dell'essere" ecco che un corpo perennemente abbronzato desta sensazioni positive di benessere fisico ed economico senza che siano minimamente tenuti in considerazione i rischi a lungo termine per la salute cutanea derivanti dalla continua esposizione, non protetta, al sole o alle lampade abbronzanti. La conseguenza più grave, come noto, sono i tumori maligni della cute, il più temibile dei quali è il melanoma. Nonostante queste gravi patologie, l'opinione pubblica è maggiormente colpita dall'aspetto vecchieggiante che assume la cute dopo l'esposizione cronica ai raggi solari. A tutti è capitato spesso di soffermarsi sul volto di un contadino o di un marinaio e di esprimere, celatamente, stupore una volta conosciuta la sua giovane età, o di rimanere impietositi nel vedere il décolleté di una bella signora (più spesso bionda) che ricorda il cuoio della borsa che porta al braccio.

Tuttavia prevenire la fotocancerizzazione ed il fotoinvecchiamento è oggi possibile grazie ai prodotti scaturiti dalle ricerche condotte in Dermatologia dall'industria farmaco-cosmetica. Da alcuni anni, inoltre, è emerso anche il ruolo svolto da alcuni nutrienti nella fotoprotezione ed è per questo che Scripta Medica ha l'onore ed il privilegio di ospitare un importante contributo del Prof. **Arrigo Cicero**, Presidente della Società Italiana di Nutraceutica (SINut), che fornisce utili e dettagliate informazioni sul valore scientifico di alcune supplementazioni per la cura mirata di diverse patologie cutanee ed offre preziosi consigli dietetici per una corretta alimentazione volta a prevenirle (*The Skin Diet Regimen*).

A proposito di integrazione alimentare, Scripta Medica in questo numero pubblica anche un interessante articolo della Dr.ssa **Maria Perticone** che ha come oggetto la terapia dell'ipercolesterolemia - tema di grande interesse generale - con composti di origine vegetale che consentono il controllo di questo importante fattore di rischio cardiovascolare senza incidere negativamente sulle altre funzioni dell'organismo.

Rivolgo un particolare ringraziamento all'Dr.ssa **Donatella Tedeschi** che, mettendo a frutto la lunga esperienza di manager farmaceutico, ha contribuito in modo determinante a coinvolgere garbatamente gli eminenti esperti sopraccitati ed a valorizzarne, con consigli grafici e pratici, i già importanti articoli.

Da ultimo il mio pensiero è rivolto ad **Armando Mazzù**, fondatore con me delle Edizioni Scripta Manent, improvvisamente deceduto nel novembre u.s.: "Caro Armando, sono certo che saresti stato orgoglioso di questo numero di Scripta. Piccolo, grande uomo, mi manchi tanto!"



**Pietro Cazzola**



### Cari Amici,

Il Congresso *Dermocosm Vita Cutis* è alla sua seconda edizione. Un momento straordinario di News in Dermatologia sotto la sapiente guida del Prof. **Antonino Di Pietro**.

L'evento si svolgerà durante Cosmofarma 2016 il 15 Aprile a Fiera Bologna, con il patrocinio delle più importanti Società Scientifiche di Dermatologia, di Federfarma e del Gruppo Cosmetici in Farmacia.

Noi delle Edizioni Scripta Manent vogliamo fare un Ringraziamento particolare il Prof. Antonino Di Pietro, al Dott. **Dino Tavazzi** e **Roberto Valente** di Cosmofarma per la professionalità e lungimiranza dimostrata.

**Antonio Di Maio**

**Direttore Responsabile** *Pietro Cazzola*

**Direttore scientifico** *Donatella Tedeschi*

**Managing Editor** *Antonio Di Maio*

**Direttore Amministrativo** *Cristina Brambilla*

**Direzione Grafica e Impaginazione** *Cinzia Levati*

**Consulenza Grafica** *Piero Merlini*

**Redazione e Amministrazione**  
*Scripta Manent s.n.c.*  
*Via Bassini, 41 - 20133 Milano*  
*Tel. 0270608091 - 0270608060*  
*Fax 0270606917*  
*E-mail: [scriman@tin.it](mailto:scriman@tin.it)*  
*Web site: [www.salutepertutti.it](http://www.salutepertutti.it)*

**Stampa** *Lalitotipo S.r.l.*  
*Settimo Milanese (MI)*

**Registrazione** *Tribunale di Milano n. 383*  
*del 28/05/1998*  
*Iscrizione al Registro Nazionale*  
*della Stampa n.10.000*

**EDIZIONI SCRIPTA MANENT**  
**pubblica inoltre:**

ARCHIVIO ITALIANO  
DI UROLOGIA E ANDROLOGIA

EUROPEAN JOURNAL OF ACNE

JOURNAL OF PLASTIC DERMATOLOGY

RIVISTA ITALIANA DI MEDICINA  
DELL'ADOLESCENZA

UPDATE IN PLASTIC SURGERY

**Socio Fondatore:** *Armando Mazzù<sup>†</sup>*



È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie pubblicati su Scripta MEDICA senza autorizzazione scritta dell'Editore.

L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli.

Diffusione gratuita. Ai sensi della legge 675/96 è possibile, in qualsiasi momento, opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. - Via Bassini, 41 - 20133 Milano

# SCRIPTA MEDICA

Volume 19, n. 1, 2016

## INDICE

### FOTOPROTEZIONE 2016

pag. 5

L'importanza della fotoprotezione  
*Dvora Ancona*

pag. 9

Alimentazione funzionale, cosmeceutica e fotoprotezione: moda o nuova frontiera scientifica?  
*Arrigo F.G. Cicero, Donatella Tedeschi*

pag. 17

Il licopene nella protezione dai danni cutanei indotti dalle radiazioni ultraviolette (UV)  
*Pietro Cazzola*

pag. 31

Linee Guida melanoma (Edizione 2015)  
*AIOM*

pag. 40

Novità sulla fotoprotezione della letteratura scientifica internazionale  
*Donatella Tedeschi*

### METABOLISMO

pag. 47

Efficacia e sicurezza degli integratori alimentari nella riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo  
*Maria Perticone*



## L'importanza della fotoprotezione

*Dvora Ancona*

### Colore della cute

Nel mio studio arrivano donne di ogni tipo e "colore". Proprio così, faccio sempre molta attenzione alla tonalità e uniformità dell'incarnato. È una delle prime cose che guardo, insieme agli occhi, al naso e alla bocca. Chiarissima, rosea, olivastro, ambrata: la carnagione, associata al colore degli occhi e dei capelli, costituisce uno degli elementi estetici più importanti ed evidenti del viso, gli infonde una luce unica e personale. Ma è soprattutto la caratteristica che fa la differenza per quanto riguarda le cure e le attenzioni che occorre dedicare alla pelle perché si mantenga a lungo giovane e luminosa in modo uniforme.

Se osservate attentamente allo specchio il vostro colorito, se roseo, niveo o olivastro, la pigmentazione più o meno regolare e la diffusione di nevi, scoprirete anche di cosa la vostra epidermide ha bisogno per mantenersi a lungo giovane e luminosa. Dal tipo di carnagione che avete e da come reagisce all'esposizione solare, infatti, dipende la sua capacità di mantenersi cromaticamente omogenea o, al contrario, una certa predisposizione a segnarsi e macchiarsi.

### Le macchie cutanee

Le macchie più diffuse, sebbene a prima vista possano sembrare tutte simili nell'aspetto e nel colore, in realtà spesso hanno origini e caratteristiche del tutto differenti. Le cause più frequenti, invece, sono l'invecchiamento cutaneo, una predisposizione genetica legata alle proprie caratteristiche somatiche, squilibri



**Figura 1.** Paziente con presenza di macchie cutanee.

ormonali e farmaci fotosensibilizzanti. Diversi "colpevoli", dunque, ma con un unico fattore scatenante principale: l'esposizione alla luce solare. È quest'ultima a far scattare il complesso meccanismo che regola la pigmentazione cutanea, che non è altro se non una reazione naturale di difesa della pelle.

Se ne abusate sollecitandolo in modo eccessivo, però, invece di proteggervi finisce per andare in tilt, compromettendo l'uniformità e perfino il benessere dell'epidermide. È nel più profondo strato dell'epidermide che si trovano i melanociti, le cellule specializzate nella produzione di melanina, che è appunto il nostro pigmento colorato.

### Radiazioni UV e melanogenesi

Ad azionare i melanociti sono le radiazioni ultraviolette, in particolare quelle di tipo A (UVA) presenti nello spettro della luce solare, che interagiscono con il nostro organismo grazie alla mediazione del sistema nervoso centrale. Come dicevo, la produzione di

*I trattamenti per cancellare o ridurre le macchie e i segni spesso lasciati dal sole sono:*

1. **LASER CO<sub>2</sub> FRAZIONATO:** stimola la produzione di collagene e fibre elastiche permettendo il ringiovanimento cutaneo e la cancellazione delle macchie
2. **PEELING FERULAC:** è un trattamento a base di acido ferulico, floretina, retinolo e ceramidi che svolge diverse azioni contemporaneamente, in quanto cancella le macchie, dà tensione alla pelle e idrata in profondità
3. **GENEO+:** è un trattamento di origine israeliana che ossigena i tessuti e riattiva il microcircolo sanguigno. Ringiovanisce la pelle, riduce i pori dilatati e le macchie.



**Figura 2.** Trattamento n. 1 - Laser CO<sub>2</sub> frazionato: prima e dopo.



**Figura 3.** Trattamento n. 2 - Peeling Ferulac.



**Figure 4 e 5.** Trattamento n. 3 - Geneo+.



melanina, di fatto, rappresenta un sistema fisiologico di difesa: scurendosi, la pelle blocca gli UV, in modo che non danneggino i suoi strati più profondi ed evitando a livello più superficiale ustioni ed eritemi. Allo stesso tempo, l'epidermide diventa più spessa e disidratata. Tutte le ricerche, ormai, confermano che il sole rappresenta una fonte di forte stress per la cute.

Non solo altera le cellule che producono il collagene e incrementa i radicali liberi responsabili dell'ossidazione, cioè dell'invecchiamento cutaneo, ma abbassa il sistema immunitario, esponendo la pelle a un maggior rischio di malattie degenerative e tumori. Se il vostro passatempo preferito è trascorrere ore sdraiate in spiaggia a pochi centimetri dal mare, dove il riverbero della luce è al massimo, e in futuro ci tenete ad avere ancora una pelle liscia, luminosa e il più possibile senza macchie, è venuto il momento di cambiare abitudini. Continuando così, infatti, potreste andare incontro a danni considerevoli. Per esempio, lo sapevate che ogni essere umano ha in dotazione una quantità predeterminata di melanina per tutta la vita? Ogni volta che prendete il sole e dorate la pelle, ne consumate un po'.

Se esagerate, a un certo punto rischiate di rimanere senza. Che cosa può succedere, allora? Molto semplicemente, quando vi esponete agli UV, il sistema di pigmentazione si attiva comunque ma, trovandosi in difficoltà, "impazzisce" distribuendo la poca melanina rimasta in modo irregolare. Inoltre, con l'età, se nel corso della vita sono stati fin troppo sollecitati, i melanociti tendono a diventare ipersensibili, producendo in modo irregolare la melanina, che si accumula creando sulla pelle concentrazioni di pigmento. È così che compaiono le macchie senili, chiamate anche *lentigo senili* o *cheratosi*, che non sono altro che alterazioni della cute caratterizzate da forme irregolari e dal contorno poco preciso, da un ispessimento dello strato più superficiale della pelle e da un colore più scuro rispetto a quello naturale, che può sfumare dall'ocra al marrone. Piccole, medie o grandi e più o meno scure, le lentigo senili macchiano proprio le zone di pelle più spesso "bacciate" (in realtà aggredite!) dal sole. E una volta comparse, non se ne vanno mai più né regrediscono, proprio come l'invecchiamento cutaneo cui sono associate, perché entrambi sono irreversibili.

Anzi, con l'età la situazione non può che peggiorare. Normalmente, infatti, la pelle si rinnova di continuo: le cellule morte che costituiscono lo strato corneo più superficiale vengono eliminate e sostituite con altre nuove del livello basale. In condizioni di benessere ottimale, questo ricambio avviene ogni quattro settimane. Ma a mano a mano che il tempo passa, questa capacità fisiologica, peraltro comune a tutti gli organi, si riduce. Un processo graduale ma irreversibile che favorisce ulteriormente la comparsa delle macchie, ma anche delle rughe e dei capillari evidenti in superficie, mentre la cute diviene sempre meno elastica. Tutti eventi che fanno parte di quel fenomeno naturale chiamato *photoaging*. Intendiamoci, nessun essere umano è tanto fortunato dall'essere immune al fotoinvecchiamento, ma può esserne colpito in modo più o meno precoce e accentuato, a seconda del colore del proprio incarnato e delle strategie antiage che adotterà. Sebbene la concentrazione di melanociti nell'epidermide dei diversi individui sia in genere simile, la loro attività invece varia in base alle caratteristiche fisiche e somatiche di appartenenza. Di conseguenza, certe carnagioni sono abbastanza resistenti all'esposizione solare, mentre altre sviluppano fin da subito reazioni sintomatiche intense, con eritemi, ustioni e fenomeni di ipersensibilità cutanea.

### Effetti benefici del sole

Detto questo, se preso con le adeguate precauzioni il sole apporta anche notevoli benefici: attiva la vitamina D, indispensabile insieme al calcio per mantenere sane le ossa prevenendo l'osteoporosi, e favorisce il rilascio della serotonina, noto come "*l'ormone del buonumore*", infondendo allegria ed energia vitale. Ma ricordatevi che ci vuole davvero poco perché i suoi effetti positivi vengano neutralizzati da quelli dannosi. Rinunciarvi del tutto non è il caso, ma è indispensabile esporvi in modo moderato e con la giusta protezione, che è possibile stabilire con sicurezza solo sapendo come la propria pelle reagisce ai raggi solari. Se conoscete i suoi punti di forza e le fragilità, infatti, potrete anche calibrare le giuste strategie di protezione e scoprire da quali pericoli dovete tenerla alla larga, per mantenerla a lungo luminosa, morbida e fresca.

PRESIDENTE DEL CONGRESSO  
Vincenzo **BETTOLI**

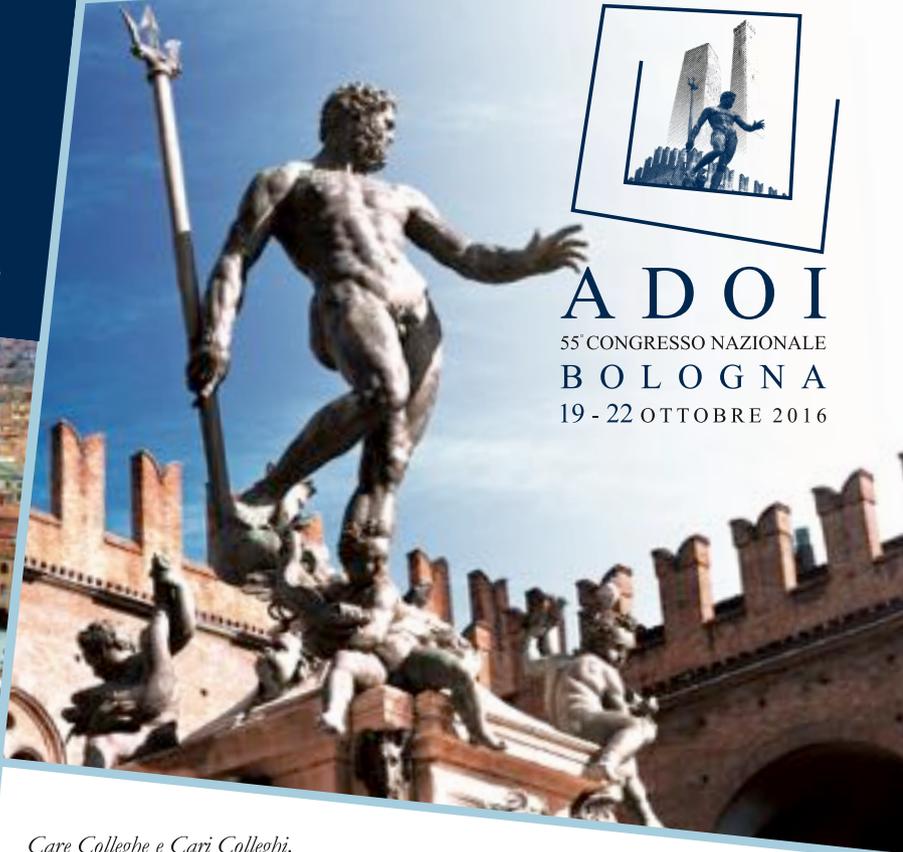
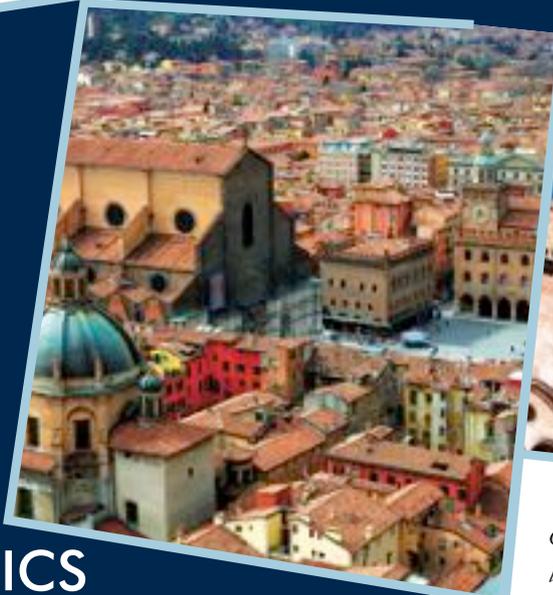
PRESIDENTE A.D.O.I.  
Antonio **CRISTAUDO**



**COMITATO SCIENTIFICO**

Giuseppe **ALBERTINI**  
Fabio **ARCANGELI**  
Stefano **CATRANI**  
Ornella **DE PITÀ**  
Stefano **DONELLI**  
Davide **MELANDRI**  
Iria **NERI**

[www.adoibologna2016.it](http://www.adoibologna2016.it)  
[info@adoibologna2016.it](mailto:info@adoibologna2016.it)



**ADOI**  
55° CONGRESSO NAZIONALE  
**BOLOGNA**  
19 - 22 OTTOBRE 2016

## TOPICS

DERMATOLOGIA ONCOLOGICA  
MELANOMA  
DERMATO-CHIRURGIA  
DIAGNOSTICA DERMATOLOGICA PER IMMAGINI  
DERMATOSCOPIA  
ACNE E PATOLOGIE CORRELATE  
DERMATOLOGIA PEDIATRICA  
PSORIASI  
DERMATOLOGIA E MEDICINA INTERNA  
DERMATOLOGIA ALLERGOLOGICA  
AIDS E MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI  
CUTE ED ALIMENTAZIONE  
DERMATO-EPIDEMIOLOGIA  
DERMATOLOGIA COSMETOLOGICA E TERMALE  
DERMATOLOGIA PSICOSOMATICA  
DERMATOLOGIA TROPICALE E DEI MIGRANTI  
DERMATOLOGIA VASCOLARE E VULNOLOGIA  
DERMATOPATOLOGIA  
DERMATOSI EMO-LINFOPROLIFERATIVE  
DERMATOSI IMMUNOMEDIATE  
EVIDENCE BASED DERMATOLOGY  
FARMACI INNOVATIVI IN DERMATOLOGIA  
FOTODERMATOLOGIA  
IDROSADENITE  
LASERTERAPIA DERMATOLOGICA  
MALATTIE CUTANEE RARE  
MALATTIE DEGLI ANNESSI CUTANEI  
MALFORMAZIONI VASCOLARI  
MICROLOGIA DERMATOLOGICA  
ORTICARIA  
PATOLOGIE DELLE MUCOSE  
PRURITO  
VITILIGINE E PATOLOGIE DELLA PIGMENTAZIONE

*Care Colleghe e Cari Colleghi,*

*la decisione di programmare l'appuntamento annuale del 2016 in Emilia-Romagna ha portato a Bologna quale logica scelta. Infatti, è la città che meglio esprime lo spirito della regione, come cerniera tra le sue due anime, l'Emilia e la Romagna, terre simbolo di operosità e di gioia di vivere e ricche di storia e tradizioni.*

*Bologna offre nel contempo una posizione geografica favorevole per la sua centralità nelle dinamiche degli spostamenti a livello nazionale, una professionalità nel campo dell'organizzazione congressuale rodada da lungo tempo, una recettività alberghiera ampia, qualificata e variegata ed il senso innato dell'ospitalità proprio dei suoi abitanti.*

*L'aspetto scientifico del Congresso sarà particolarmente curato, con una serie di letture magistrali, relazioni a tema, workshop, lunch sessions e tavole rotonde le quali vedranno come protagonisti i maggiori esperti sia in ambito nazionale che internazionale sugli argomenti dermatologici di maggiore attualità ed interesse. Ampio spazio sarà dedicato ai lavori dei vari Gruppi di studio ADOI.*

*Altrettanto curato sarà l'aspetto logistico congressuale con l'obiettivo di facilitare ai presenti la partecipazione ai vari eventi, sia scientifici che conviviali.*

*Come tradizione per l'ADOI non si mancherà di far convivere gli aspetti della cultura medica con quelli della cultura storica ed imprenditoriale la quale trova in questa città medioevale, nei suoi palazzi antichi, nelle sue torri, nell'ombra dei suoi portici come nelle numerose attività produttive degna dimora.*

*Nella speranza di una vostra partecipazione numerosa ed attiva inviamo a tutti voi un affettuoso saluto ed un.... a presto.*

PRESIDENTE DEL CONGRESSO  
*Vincenzo Bettoli*

PRESIDENTE A.D.O.I.  
*Antonio Cristaudo*

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:  italymeeting Srl  
Via Parsano, 6/b | 80067 Sorrento (NA)  
tel. 081 8784606 | 081 8073525 | fax 081 8071930  
[www.italymeeting.it](http://www.italymeeting.it) | [info@italymeeting.it](mailto:info@italymeeting.it)

SINut  
Società Italiana di Nutraceutica

## Alimentazione funzionale, cosmeceutica e fotoprotezione: moda o nuova frontiera scientifica?

Arrigo F.G. Cicero<sup>1</sup>, Donatella Tedeschi<sup>2</sup>

### *“Cutis sana in corpore sano ...”*

Come è noto, dal punto di vista del numero delle cellule che la compongono, la pelle è l'organo del corpo più vasto. Contrariamente a quanto un certo tipo di divulgazione parascientifica cerca di far intendere, i processi biochimici che sottendono l'invecchiamento delle cellule cutanee e di conseguenza il nostro invecchiamento fenotipico non sono particolarmente diversi da quelli che interessano le cellule di altri organi ed apparati: ossidazione del DNA e di altre strutture cellulari, danni non ossidativi di DNA ed altre strutture cellulari, flogosi, glicazione, disidratazione. La maggior parte di questi processi è implicata nella patogenesi e nella manifestazione clinica più estrema delle principali cause di morbidità e mortalità nella popolazione generale: malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, neoplasie e patologie neurodegenerative. Quindi il nostro approccio preventivo all'invecchiamento della pelle dovrà focalizzarsi su due grandi sfere di intervento: la principale è quella più propriamente nutraceutica, finalizzata al miglioramento del pattern dietetico (eventualmente supportato da supplementazione dietetica specifica) orientato in prevalenza a ridurre cause di stress ossidativo e da glicazione delle strutture cutanee ed all'aumento di assunzione di sostanze potenzialmente protettive, il secondo approccio è più specificamente orientato all'assunzione selettiva di sostanze naturali ad azione fotoprotettiva (approccio più tipicamente cosmeceutico). In realtà le due strategie tendono, come vedremo, ad integrarsi molto.

Il primo step, quando indicato dall'antropometria dell'individuo, dovrebbe basarsi su di una modica restrizione calorica: infatti la restrizione calorica di per sé è associata ad aumento dell'efficienza di metabolizzazione e detossificazione, a ridotto danno da glicazione, riduzione dell'infiammazione sistemica e del danno del DNA, tutte condizioni (come sopra detto) associate ad un minore invecchiamento della cute. Un secondo step è la scelta di alimenti che possano avere un minor indice glicemico (Tabella 1), ovvero quelli che determinano minori picchi di glicemia e minori picchi di insulinemia (Figure 1 e 2).

#### **GLOSSARIO**

##### **Indice Glicemico (IG):**

*Sistema parametrico per misurare l'entità dell'incremento, nel sangue circolante, della glicemia a seguito dell'assunzione di carboidrati.*

**Probiotici:** *Microrganismi vivi che si dimostrano in grado, una volta ingeriti in adeguate quantità, di esercitare funzioni benefiche per l'organismo dell'ospite.*

**Prebiotici:** *Sostanze non digeribili di origine alimentare che, assunte in quantità adeguata, favoriscono selettivamente la crescita e l'attività di uno o più batteri già presenti nel tratto intestinale o assunti insieme al prebiotico.*

<sup>1</sup> Farmacologo clinico – Presidente Società Italiana di Nutraceutica (SINut) Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna  
<sup>2</sup> Medico Chirurgo, Specialista in Anatomia Patologica, Milano

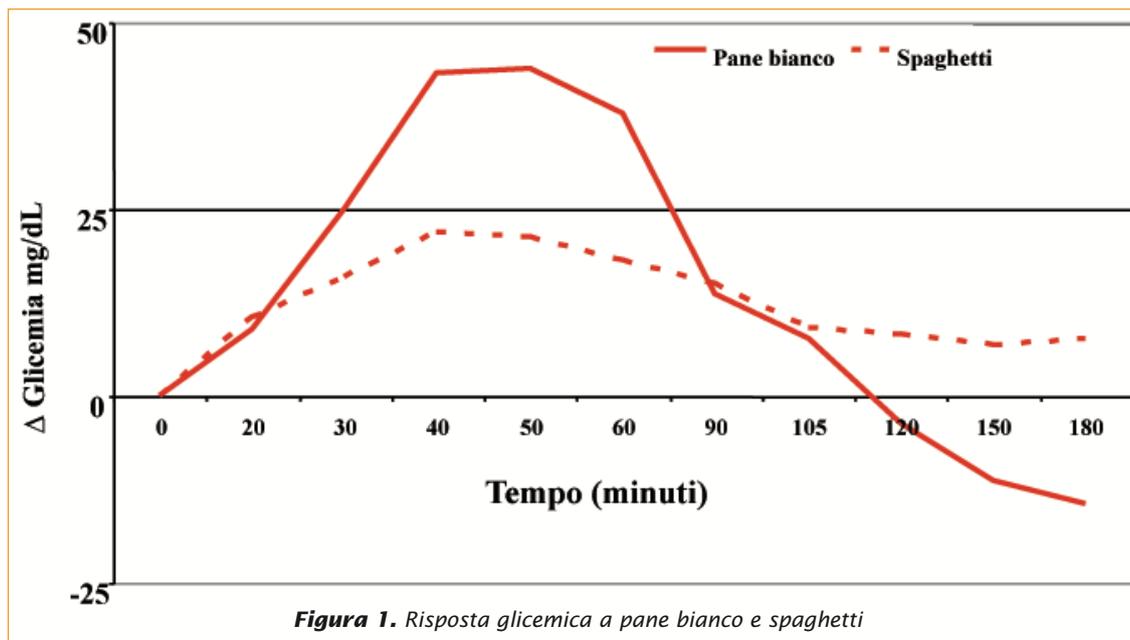
**Tabella 1.***Indice glicemico (IG) di alcuni alimenti, relativo al glucosio.*

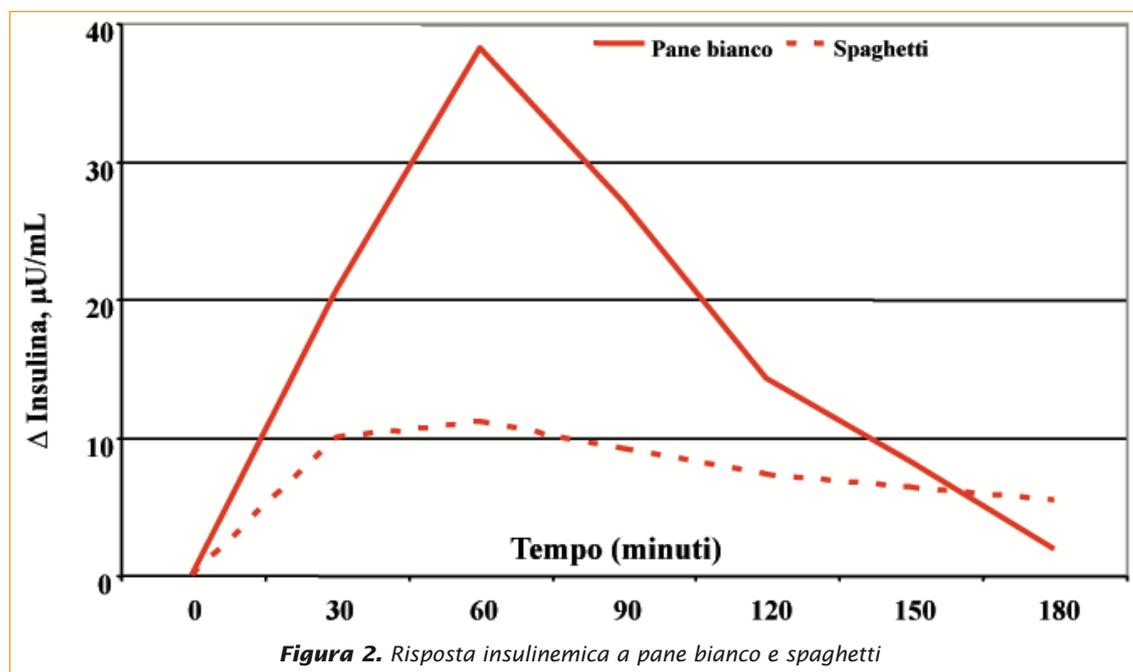
ALIMENTI	IG
Pomodori	9
Ciliegie	24
Fagioli	30-45
Mele	38
Pasta (spaghetti)	38
Succo di mela	40-44
Miele	45-87
Succo di arancia	46-54
Pasta (maccheroni)	49
Riso bollito	49-69
Soft drink (non "diet")	50-65
Pizza	55-75
Saccarosio	60-67
Polenta	68-77
Pane bianco	70-75
Corn flakes	72-87
Patate bollite	80-100
<b>Glucosio</b>	<b>100</b>

Questo da un lato determina ancora una volta una riduzione del danno da glicazione delle strutture cellulari e del DNA, nonché una riduzione del livello di infiammazione sistemica. Studi recenti mostrano chiaramente che una dieta ad alto indice glicemico comporta un peggioramento delle lesioni acneiche. L'indice glicemico della dieta si può ridurre modificando la dieta di per sé, ma anche aggiungendola con nutraceutici specifici, come fibre solubili o inibitori della digestione dei carboidrati, come la faseolamina.

La pelle, poi, per poter resistere agli stress esogeni e mantenere una proliferazione e rigenerazione strutturalmente corretta, ha bisogno di garantirsi elementi nutrizionali essenziali (non sintetizzabili dal nostro organismo), come gli acidi grassi polinsaturi essenziali delle serie omega 3 e gli aminoacidi essenziali. I primi, quando carenti, sono associati ad un numero elevato di patologie dermatologiche, in primis la psoriasi.

Possono essere facilmente supplementati con formulazioni a base di acido docosaesaenoico (DHA) ed eicosapentaenoico (EPA), derivati dal pesce o dal krill artico (i prodotti di origine vegetale contengono per lo più precursori di EPA e DHA, che non sempre il nostro organismo è in grado di trasformare in modo efficiente nei prodotti finali attivi).

**Figura 1.** Risposta glicemica a pane bianco e spaghetti



Gli aminoacidi essenziali sono invece mattoni costitutivi fondamentali per la costruzione di proteine strutturali come il collagene, senza i quali la sintesi proteica può non dare luogo a proteine perfette e resistenti. Anche in questo caso, senza dover sbilanciare la dieta verso un sovraccarico proteico, è possibile assumere supplementi dietetici contenenti selettivamente aminoacidi essenziali, quindi non dannosi per fegato e reni.

Da molto tempo, la pratica medica dermatologica ricorre ai probiotici, per sfruttare le loro proprietà come immunomodulatori in patologie infiammatorie della pelle. L'effetto dermatoprotettivo è osservato in corso di acne giovanile, dermatite atopica e psoriasi, che rispondono positivamente all'utilizzo di probiotici (*Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium Bifidus*, *Lactobacillus Planctarum*) ed anche prebiotici. Le evidenze scientifiche sono sempre più numerose e convincenti per raccomandare l'impiego di queste sostanze nella pratica dermatologica.

Il cosmeceutico fotoprotettivo più noto al grande pubblico è costituito dalla classe dei carotenoidi. La fotoprotezione avviene per intake costante (almeno > 10 giorni consecutivi) di  $\beta$ -carotene a 10 mg/die.

In Tabella 2 si possono osservare gli intake medi (mcg/100 gr di prodotto) di carotenoidi assumibili con la dieta. È chiaro che anche in

questo caso l'assunzione di quantità fotoprotettive di carotenoidi è estremamente complessa, per cui ancora una volta può essere necessaria una supplementazione mirata.

La complessità aumenta quando si pensa che dati derivati da studi epidemiologici, ma ancora di più da ampi studi clinici randomizzati in doppio cieco, mostrano come supplementazioni protratte con  $\beta$ -carotene, ma apparentemente non con altri carotenoidi, sono associate ad aumento di rischio di sviluppare patologia neoplastica nei soggetti a maggior rischio (per esempio i fumatori). Quindi, anche nell'ambito della cosmeceutica, sarebbe utile privilegiare gli altri carotenoidi (es: astaxantina, luteina, licopene), anche essi non di facile integrazione dietetica, al di là dell'impiego di integratori formulati ad hoc.

Lo Zinco è invece un componente dietetico più cosmeceutico, perché è importante per la preservazione della salute della pelle, contribuendo alle difese antiossidanti ed antinfiammatorie, ma a dosaggi non compatibili con la dieta. Perché sia efficace (almeno da quanto riportato nei numerosi studi clinici disponibili) deve essere assunto a dosaggi ottenibili solo con una supplementazione mirata (Tabella 3).

Poi ci sono i polifenoli, antiossidanti stabili ubiquitari nel mondo animale, che nell'uomo esercitano numerosissime attività di interes-

**Tabella 2.***Contenuto medio di carotenoidi in frutta e verdura (mcg/100gr).*

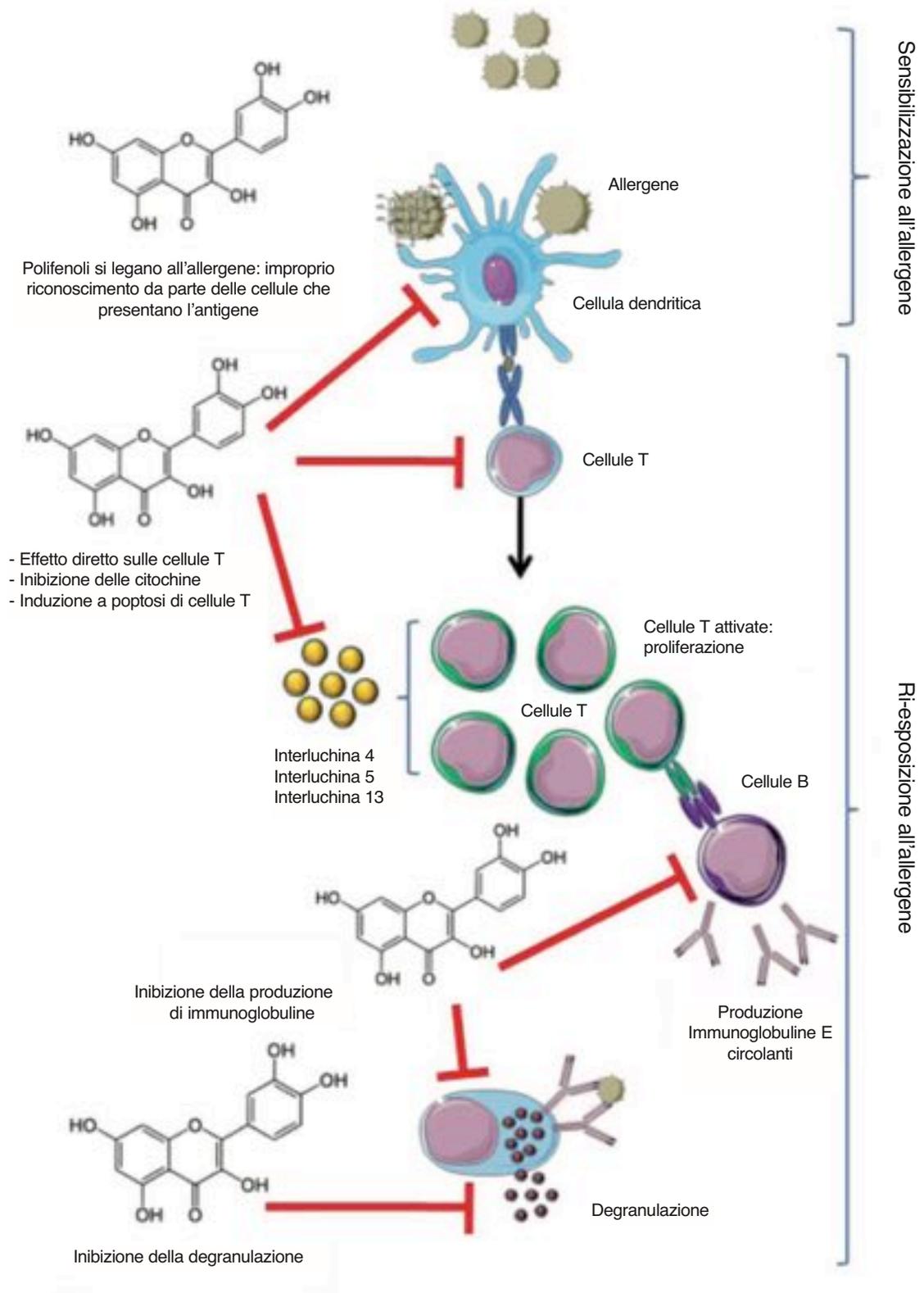
Alimento	Luteina		Zeaxantina	$\beta$ -Carotene	Licopene
Albicocca	120-190		0-40	590-3800	50
Broccolo		710-3300		290-1750	n.d.
Carota		250-510		4350-8840	n.d.
Fiocchi di mais	0-50		100-300	n.d.	n.d.
Cetriolo	460-840			110-270	n.d.
Indivia	2060-6150		-	1340-4350	-
Cavolo	4800-11470		-	1020-7380	-
Lattuga	1000-4780		-	870-2960	-
Arancia	-		-	170-480	
Pepe verde	90-910		0-40	0-340	n.d.
Peperone	250-8510		590-1350	1440-2390	-
Spinacio	5930-7900			3100-4810	n.d.
Pomodoro		50-210		320-1500	800-12700
Anguria	-		-	310-780	4770-13520

**Tabella 3.***Dosaggio dello zinco nella supplementazioni mirata per la cura di alcune patologie cutanee.*

Patologia o disturbo	Zinco (specie e dosi)	Durata	Partecipanti	Effetti dell'integrazione con zinco
Ulcere croniche gamba	ZS 660mg/die (in 3 dosi)	4 mesi	18 (Z), 18 (P)	Nessun effetto
	ZS 660mg/die (in 3 dosi)	3 mesi	24 (Z), 23 (P)	Aumento zinco serico; nessun effetto sulla guarigione
	ZS 600mg/die (in 3 dosi)	4 mesi	13 (Z), 14 (P)	Migliorata velocità di guarigione, correlata a livelli di zinco serico
Ulcere ricorrenti orali (afte)	ZS 220-660mg/die		17 (Z), 15 (P)	Riduzione nella frequenza degli episodi
Psoriasis vulgaris	ZS 660mg/die	6 settimane	13 (Z), 26 (C)	Normalizzazione di migrazione neutrofili e chemiotassi
Psoriasi	ZS 220mg/die	3 mesi	13 (Z), 11 (P)	Nessun effetto
Sindrome delle unghie gialle	ZS 300mg/die	2 anni	1 (Z)	Risoluzione totale delle unghie gialle e linfedema
Eczema atopico	ZS 185mg/die (in 3 dosi)	2 mesi	22 (Z), 20 (P)	Nessun effetto
Rosacea	ZS 300mg/die (in 3 dosi)	3 mesi	19 (P,Z)	Riduzione papule, pustole ed eritema
Acne vulgaris	ZS 600mg/die (in 3 dosi)	1-3 mesi	20 (Z), 19 (P)	Aumento livelli serici di zinco; nessun effetto
	ZS 600mg/die (in 3 dosi)	3 mesi	29 (Z), 27 (P)	Riduzione numero papule, infiltrati e cisti; aumento nel siero di vitamina A
	ZS 600mg/die (in 3 dosi)	6 settimane	27 (Z), 27 (P)	Riduzione numero di lesioni e scores
	ZS 400mg/die (in 2 dosi)	3 mesi	48 (Z), 43 (P)	Riduzione papule e pustole
Acne moderata	ZS 441 mg/die (in 3 dosi)	2 mesi	12 (Z), 10 (P)	Aumento livelli serici di zinco; nessun effetto
Verruche virali	ZS 10mg/kg/die (in 3 dosi) fino a 600mg/die	2 mesi	23 (Z), 20 (P), 20 (C)	Aumento livelli serici di zinco; clearance completa delle verruche nella maggior parte dei pazienti



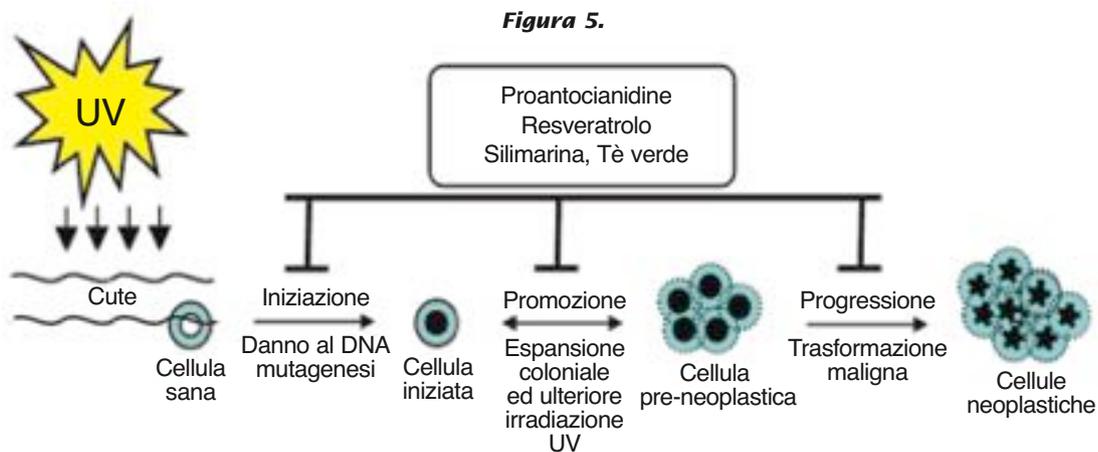
**Figura 3.** Attività biologiche dei polifenoli.





**Figura 4.** Cioccolato e acne:  
il cacao non causa e non peggiora l'acne.

**Il cioccolato di scarsa qualità** può peggiorare l'acne per il carico calorico, l'alto indice glicemico e per la componente lipidica non bilanciata da un adeguato contenuto in catechine antiossidanti/antinfiammatorie.



se biologico e preventivo. Per il nostro specifico campo di interesse, i polifenoli si sono dimostrati avere proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, antiallergiche e vasoprotettive (Figura 3).

Alimenti ricchi di polifenoli sono le mele (in particolare la buccia, che di solito viene scartata), le bacche (anche nostrane, non necessariamente il Goji), le olive e ... il cacao! I polifenoli contenuti nel cacao infatti sono fra i più studiati per le loro azioni protettive che, oltre alle precedenti, includono anche l'attenuazione dell'insulino-resistenza e dei danni sistemici ad essa correlati, non ultima la glicazione. È da notare che il cioccolato commerciale (specie quello al latte, ed ancor più quello bianco) è quasi privo di polifenoli, quindi tende ad aggravare il danno cutaneo, mentre il nero extra-fondente ne contiene di più (Figura 4).

Il cioccolato che contiene più polifenoli è usualmente poco palatabile, perché i polifenoli hanno il sapore acido-amaro che, per esempio, contribuisce alla strutturazione del sapore dell'olio d'oliva. Quindi, anche in questo campo esistono aziende che stanno sviluppando prodotti in capsule/comprese a base di cacao altamente titolato in flavanoli da usarsi come integratori.

Altri antiossidanti stabili con presunta azione fotoprotettiva sono la silimarina derivata dal cardo mariano, le proantocianidine (i pigmenti scuri delle bacche come mirtillo e ribes nero) e l'epigallocatechina gallato del tè verde (Figura 5).

Ancora una volta supplementare questi antiossidanti con la dieta non facile, anche per la reperibilità ed il costo delle materie prime. Il tè verde preconfezionato in bustina o ancora peggio quello già confezionato (e



### L'assunzione di caffè previene...

- Carcinoma a cellule basali della pelle (-18% nelle donne; -13% negli uomini)
- Tutti i carcinomi cutanei non-melanomi (-30%)

zuccherato!) in bottiglia usualmente contengono quantità prossime all'inesistenza di epigallocatechina gallato, mentre il tè verde di alta qualità ha costi molto elevati e deve essere acquistato in negozi specializzati. Però l'epigallocatechina gallato e la silimarina sono ampiamente disponibili come integratori alimentari.

In conclusione, l'approccio moderno alla fotoprotezione e più in generale alla protezione della cute dall'invecchiamento deve passare per una modificazione dello stile di vita che comporti la sospensione dell'esposizione al fumo di sigaretta, una modica attività fisica e soprattutto un approccio nutrizionale globale. Da un punto di vista etico, questo approccio andrà a sostenere efficacemente gli sforzi preventivi messi in atto dai colleghi dell'area cardiometabolica o oncologica (Figura 6).

**Alimenti:** pesce ricco in omega-3, vegetali in genere, soia, caffè, tè.

**Vitamine:** D, E.

**Fito-componenti antiossidanti:**

epigallocatechina, gallato, proantocianidine dei semi d'uva, licopene,  $\beta$ -glucano.

**Componenti lipidici:** semi di lino, olio di oliva.

**Oligoelementi:** selenio.

**Figura 6.** Nutrienti e chemoprevenzione del melanoma con dati supportivi nell'uomo.

Per esigenze specifiche, specie quando si suppone di esporre la pelle a forti quantità di radiazioni ultraviolette, è suggeribile appropiare il problema con una supplementazione

nutrizionale specifica. Lo sviluppo di tecnologie farmaceutiche sempre più avanzate ed efficienti applicate alla cosmeceutica sta consentendo di aumentare di molto la biodisponibilità delle molecole più protettive, consentendo di ridurne i dosaggi e di raggiungere più rapidamente i siti di azione.

### Letture consigliate

[www.sigi-europe.com](http://www.sigi-europe.com)

Ludwig DS. *The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease.* JAMA 2002; 287(18):2414-23.

Berra B, Rizzo AM. *Glycemic index, glycemic load: new evidence for a link with acne.* J. Am. Coll. Nutr. 2009; 28Suppl:450S-454S.

Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. *Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer.* J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 71(6):1039.

Stahl W, Sies H. *Photoprotection by dietary carotenoids: concept, mechanisms, evidence and future development.* Mol. Nutr. Food Res. 2012; 56(2):287-95.

Batya B, Davidovici, Ronni Wolf. *The role of diet in acne: facts and controversies.* Clinics in Dermatology 2010; 28, Issue 1, 12-16.

Shapira N. *Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies.* Nutrition Reviews 2010; Volume 68, Issue 2; 75-86.

Chaudhuri S, Sardar S, Bagchi D, et al. *Photoinduced dynamics and toxicity of a cancer drug in proximity of inorganic nanoparticles under visible light.* Chemphyschem. 2016; 17(2):270-7.

Fuchs-Tarlovsky V, Marquez-Barba MF, Sriram K. *Probiotics in dermatologic practice.* Nutrition. 2016; 32(3):289-95.

Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. *Probiotics and prebiotics in dermatology.* J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 71(4):814-21.

Fengju Song, Abrar A. Qureshi, Jiali Han. *Increased Caffeine Intake Is Associated with*



*Reduced Risk of Basal Cell Carcinoma of the Skin. 2012 Cancer Res; 72(13); 3282-9.*

*Abel EL, Hendrix SO, McNeeley SG, et al. Daily coffee consumption and prevalence of nonmelanoma skin cancer in Caucasian women. Eur. J. Cancer Prev. 2007; 16(5):446-52.*

*Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and melanoma prevention. Clin. Dermatol. 2010; 28(6):644-9.*

*Ministero per le Politiche Agricole e Forestali; Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN). [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it) - Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana.*

## Take home message

### The Skin Diet Regimen

Limitare al massimo	Preferire (moderando la quantità*)
Pasta di grano tenero, pasta di mais, pasta di riso	Pasta lunga di grano duro, integrale
Pane al latte, in cassetta, da tramezzino, hot-dog, hamburger	Pane toscano, all'olio di oliva, scondito, integrale
Latte intero, formaggi grassi	Latte parzialmente scremato, latticini magri
Burro, strutto, margarine trans-esterificate	Olio extravergine di oliva, di mais, di riso, spezie
Salumi non sgrassabili, carni grasse, carni cotte (e consumate) con la pelle	Carni magre e/o sgrassabili prima della cottura
Crostacei e molluschi	Pesce con lisce (*a volontà)
Fritture	Legumi e verdura (*a volontà)
Frutta sciroppata	Frutta fresca (preferibilmente con buccia)
Frutta secca lavorata (salata, saltata, glassata), burro di arachidi	Frutta secca semplice (specie noci, mandorle, nocciole, pistacchi)
Zuccheri semplici, dolci da forno	Cioccolato extrafondente a basso tenore in zucchero, caffè, tè
Bevande dolcificate, anche succhi di frutta zuccherati	Acqua, vino (< 2 bicchieri/die), birra a bassa gradazione alcolica



## Il licopene nella protezione dai danni cutanei indotti dalle radiazioni ultraviolette (UV)

Pietro Cazzola

### Introduzione

Le radiazioni UV costituiscono il fattore principale in grado di attivare e/o accelerare il processo di invecchiamento cutaneo dovuto ad eccessiva esposizione della cute alla luce solare e/o a lampade abbronzanti.

A seconda della lunghezza d'onda, le radiazioni UV si suddividono in tre bande:

- **UV-A** lunghezza d'onda compresa tra 315 e 400 nm
- **UV-B** lunghezza d'onda compresa tra 290 e 320 nm
- **UV-C** lunghezza d'onda compresa tra 100 e -290 nm.

La profondità di penetrazione delle radiazioni UV negli strati cutanei, pur dipendendo dalle caratteristiche strutturali e dalla pigmentazione (fototipo), è direttamente proporzionale alla lunghezza d'onda: infatti, quanto essa è maggiore, tanto più profonda risulta la capacità di penetrazione (1).

La pericolosità delle radiazioni e, di conseguenza, il danno che esse arrecano alle strutture biologiche dipende, invece, dall'energia ad esse associata che è inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda.

Le radiazioni **UV-A**, pur essendo meno energetiche rispetto alle UV-B e UV-C, sono quelle con maggiore lunghezza d'onda e penetrano, perciò, in profondità nel derma alterando e danneggiando le cellule che producono le fibre di collagene, l'elastina ed i capillari.

Esse sono considerate le principali responsabili dell'invecchiamento cutaneo foto-indotto (*photo-aging*) (2).

Le radiazioni **UV-B**, pur avendo un potere di penetrazione inferiore, possono provocare, a livello cellulare, mutazioni del DNA e indurre tumori cutanei (melanomi); esse inoltre danneggiano il sistema immunitario della cute.

Le radiazioni **UV-C** sono le più energetiche dello spettro, quindi potenzialmente molto pericolose per la salute umana, ma vengono in massima parte assorbite nell'alta atmosfera dalle molecole di ossigeno e di ozono.

Uno dei meccanismi con cui le radiazioni UV accelerano i fenomeni di invecchiamento cutaneo è dovuto alla formazione di radicali liberi dell'ossigeno estremamente reattivi (*Reactive Oxygen Species* - ROS) quali l'anione superossido ( $O_2^-$ ) e l'ossigeno allo stato di singoletto ( $^1O_2$ ), che inducono reazioni a catena di ossidazione delle molecole biologiche in grado di causare mutazioni genetiche, alterazioni nella risposta immunitaria, eventi infiammatori e apoptosi. I danni causati dalla foto-ossidazione riguardano la componente lipidica, le proteine ed il DNA. I processi di foto-ossidazione inducono eritemi, invecchiamento prematuro e insorgenza di tumori della cute (3-5).

L'invecchiamento della cute è, in termini generici, un processo di atrofia tissutale durante il quale lo spessore dello strato corneo varia molto poco, mentre quello del derma si riduce significativamente. Il numero di melanociti e di cellule di Langerhans si riduce gradualmente, contemporaneamente ai tre componenti primari del tessuto connettivale dermico (glicosaminoglicani, elastina e collagene). La distruzione delle fibre di elastina (pari al 2-4% del volume totale del derma di un adulto), ha inizio intorno ai trent'anni e determina una progressiva diminuzione dell'elasticità cutanea.



Parallelamente alla riduzione dell'elastina, col procedere dell'età la cute è interessata da una riduzione massiva del collagene (pari al 70-80% del peso secco del derma) che comporta una progressiva riduzione della compattezza e dello spessore del derma, in misura di circa il 6% per decade di vita.

## Nutrizione e salute della cute

La profilassi del danno foto-ossidativo prevede la riduzione dell'esposizione alle radiazioni UV. Tuttavia un'adeguata e corretta alimentazione rappresenta un fattore fondamentale per il mantenimento della funzionalità e della salute della cute e per combattere i danni foto-indotti. Una dieta arricchita in specifici componenti può essere equiparata ad un vero e proprio intervento terapeutico (6).

Gli acidi grassi polinsaturi  $\omega$ -3 di cui sono ricchi gli oli di pesce e di alcuni vegetali sono comunemente utilizzati nel trattamento sintomatico della psoriasi e delle malattie infiammatorie della cute (7). Una dieta equilibrata che apporti sufficienti quantità di proteine, lipidi, carboidrati, vitamine e minerali è importante per la rapida guarigione delle ferite cutanee.

Gli effetti di una dieta ricca in antiossidanti (vitamina C ed E) e minerali (Se, Mn, Cu e Zn) sulla foto-protezione della cute sono stati ampiamente studiati (7-11). La vitamina C e la vitamina E (soprattutto nella forma di  $\alpha$ -tocoferolo) hanno dimostrato un'efficace azione antiossidante e protettiva nei confronti dei danni indotti dall'esposizione a radiazioni UV sia attraverso applicazioni topiche che sistemiche (10, 11). La supplementazione con sali minerali, allo stesso modo, ha sortito effetti positivi sulla salute della cute probabilmente perché alcuni di essi costituiscono il sito reattivo di enzimi quali la *superossido dismutasi*, la *glutazione perossidasi* e la *catalasi* capaci di detossificare le ROS.

Carenze di zinco sembrano essere correlate all'insorgenza di alcuni tipi di acne. Dati di letteratura hanno evidenziato che anche altri composti dotati di attività antiossidante quali i carotenoidi, in particolare licopene e  $\beta$ -carotene, hanno un importante effetto di protezione sulla cute. prevenendo, attraverso vari meccanismi d'azione, la formazione di ROS (12, 13).

## Licopene

Il licopene è il principale responsabile della colorazione rossa del pomodoro maturo e dei prodotti da esso derivati (salse, sughi, concentrati, etc.).

### Origine del termine licopene

Il pomodoro è un frutto nativo della zona comprendente la parte meridionale dell'America settentrionale, l'America centrale e il Sudamerica. La sua introduzione in Europa è avvenuta nel 1540 a opera di *Hernán Cortés*. *Solanum lycopersicum* è il nome scientifico ufficiale con cui viene indicato il pomodoro. *Lycopersicum* (pesca dei lupi) è il termine latino che ha dato origine al vocabolo licopene. Con esso viene in genere denominato il pigmento rosso del pomodoro, ma in realtà il licopene è presente anche nell'anguria, nel pompelmo, nella papaya e nel guava rosa (14-16).

### Chimica del licopene

Dal punto di vista chimico, il licopene è un carotenoide, un isomero aciclico del  $\beta$ -carotene. Si tratta di un idrocarburo insaturo contenente 11 doppi legami coniugati e 2 non coniugati (Figura 1).

I doppi legami presenti nel licopene possono andare incontro a isomerizzazione *cis-trans*, avendosi teoricamente la possibilità di 1056 configurazioni. Tuttavia per la presenza di alcuni impedimenti sterici solo certi gruppi di doppi legami sono soggetti a isomerizzazione geometrica. L'isomerizzazione *cis-trans* può essere indotta dalla luce, dall'energia termica e dalle reazioni chimiche. In natura il licopene si trova in forma isomerica *trans*, che è la forma termodinamicamente più stabile (17, 18).

### Licopene nell'organismo umano

Il licopene presente nell'organismo umano non è sintetizzato localmente, ma proviene

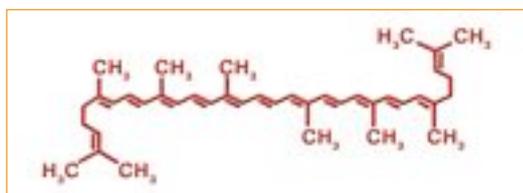


Figura 1. Formula del licopene.



dalla dieta. A causa della sua caratteristica lipofila il licopene si ritrova nel siero concentrato nella frazione relativa alle LDL e VLDL (19). Nel siero e nei tessuti (fegato, testicoli, ghiandole surrenali, prostata e cute), il licopene è presente principalmente in forma *cis*; in alcuni organi (prostata e testicoli) gli isomeri *cis* rappresentano oltre l'80% del licopene isolabile (20, 21).

### **Il pomodoro principale fonte di licopene nella dieta**

Oltre l'80% del licopene che si ritrova nel corpo umano deriva dal consumo di pomodoro o di prodotti da esso derivati (salse, sughi, concentrati, etc.) (22). Il contenuto di licopene nelle bacche di pomodoro dipende dalla varietà e dal grado di maturazione. Pomodori maturi possono contenere da 30 a oltre 100 mg di licopene per Kg di prodotto fresco (23). Alcuni studi condotti sulla distribuzione del licopene nel pomodoro hanno evidenziato che l'epicarpo e il pericarpo sono le parti più ricche di questo carotenoide (24, 25). Un'indagine condotta da *Lucarini, et al.* indica che in Italia l'assunzione quotidiana di licopene sarebbe di 7,4 mg (26).

### **Biodisponibilità e assorbimento del licopene**

Il licopene proveniente dal consumo di pomodoro fresco o dal succo di pomodoro ha una bassa biodisponibilità; passate e concentrati di pomodoro sono invece caratterizzati da una maggiore biodisponibilità, ciò come conseguenza diretta del *processing* che comporta la triturazione dei tessuti e alcuni trattamenti termici che aumentano il rapporto tra gli isomeri *cis-trans* (20, 27-31). La biodisponibilità del licopene è fortemente influenzata da diversi fattori tra cui la conformazione isomerica (gli isomeri *cis* sono più biodisponibili rispetto ai *trans*), lo stato fisico (grado di cristallinità e dimensione dei cristalli di licopene) e la concomitante assunzione di lipidi nella dieta (30). Infatti il licopene, in tutte le sue configurazioni, è insolubile in acqua, ma essendo un composto apolare si dissolve negli olii. Per questo motivo la **dieta Mediterranea**, utilizzando pomodori cotti e olio d'oliva, oltre a essere una valida fonte di licopene, favorisce il suo assorbimento intestinale (32). Nello stomaco le forme *trans* del licopene vengono trasformate in *cis* (33). Nel duodeno le goccioline lipi-

diche contenenti licopene, a contatto con gli acidi biliari, formano micelle che raggiungono il piccolo intestino (34, 35). Il passaggio dal lume intestinale alle cellule della mucosa intestinale sembra essere legato a un processo di diffusione passiva, anche se non è chiaro se il licopene sia trasportato da proteine specifiche o migri in goccioline lipidiche (36, 37). Il licopene viene poi incorporato nei chilomicroni e liberato nel sistema linfatico mesenterico che lo riversa poi nel torrente circolatorio (34).

### **Metabolismo del licopene**

Il metabolismo *in vivo* del licopene è stato ben precisato in un'ampia review da *Mein JR, et al.* (38). I metaboliti del licopene, denominati anche licopenoidi, sono composti poliisoprenoidi che contengono meno di 40 atomi di carbonio (39). Quest'ultimi possono formarsi per ossidazione dovuta ai radicali liberi, all'attività lipossigenasica, agli enzimi detossificanti della fase II o dagli enzimi di clivaggio dei carotenoidi (38). Il metabolismo enzimatico dei carotenoidi è primariamente catalizzato da due monossigenasi: *carotene-15,15'-monossigenasi* (CMO-I) e *carotene-9', 10'-monossigenasi* (CMO-II). La CMO-I agisce nella porzione centrale dei carotenoidi come il  $\beta$ -carotene (40), mentre la CMO-II nella porzione eccentrica dei carotenoidi non-provitamina A come il licopene (41, 42). La CMO-II è espressa in modo differente nei vari tessuti umani (43).

I prodotti originati dalla CMO-II sono aldeidi a catena breve denominati *apo-licopenali* i quali possono andare incontro a ossidazione (*licopenoli*) o a riduzione (38) (Figura 2). Recenti studi hanno sottolineato l'importanza dei metaboliti del licopene nel determinarne le numerose attività biologiche (Figura 3).

A differenza del  $\beta$ -carotene, il licopene non viene convertito dall'organismo in vitamina A ed esso quindi dovrebbe spiegare le sue funzioni con meccanismi diversi da quest'ultima (44), anche se la somiglianza della struttura chimica di un suo metabolita, con l'acido acido-retinoico potrebbe far pensare all'esistenza di recettori comuni (38).

### **Attività antiossidante del licopene**

L'energia necessaria al funzionamento dell'organismo umano deriva dal metabolismo ossidativo dei macronutrienti introdotti con l'alimentazione; quest'ultimo tuttavia produ-

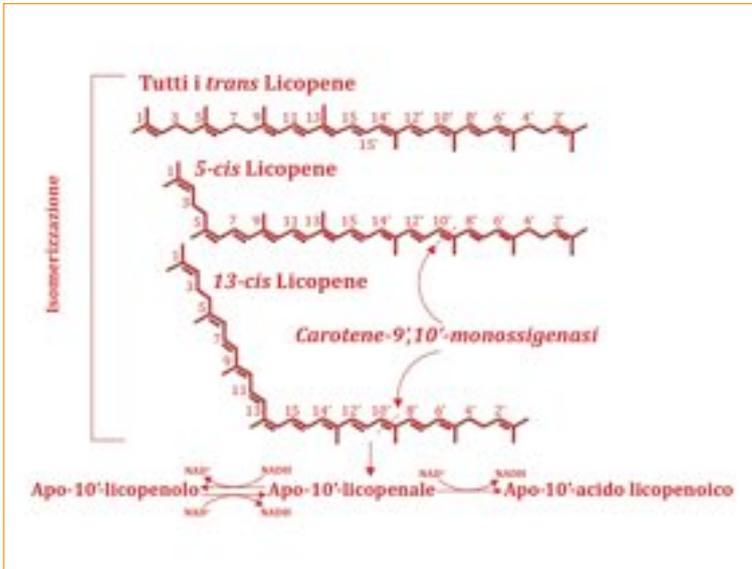


Figura 2. Rappresentazione schematica della via metabolica del licopene legata alla CMO-II. Mod. da Mein JR. et al. (38)



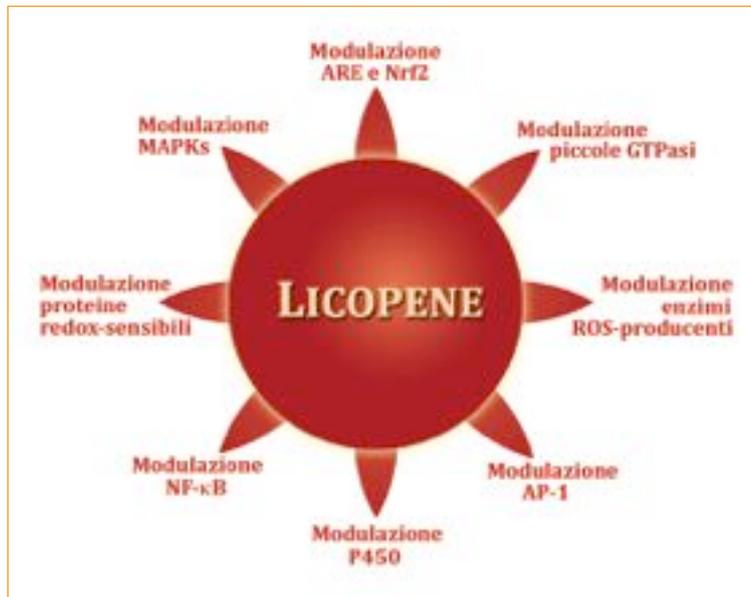
Figura 3. Azioni del licopene Mod. da Mein JR. et al. (38)

ce specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS). Elevati livelli di specie reattive alterano la normale funzionalità cellulare interagendo direttamente con le macromolecole (proteine, lipidi, DNA nucleare e mitocondriale) che costituiscono le strutture cellulari, o indirettamente innescando un'ulteriore

produzione e propagazione di un sempre maggior numero di molecole reattive: il risultato finale di questa cascata di reazioni è una disfunzione e/o la morte cellulare (*stress ossidativo*).

Per contenere o attenuare l'insulto ossidativo, si è sviluppato negli organismi superiori un sistema di difesa antiossidante rappresentato non solo da enzimi antiossidanti (*superossido dismutasi, catalasi e glutathione perossidasi*), ma anche da enzimi che regolano lo stato *redox* dell'ambiente cellulare (*glucosio 6-fosfato deidrogenasi, glutathione reduttasi, tioredoxina reduttasi e gamma-glutamilcisteina sintasi*), da enzimi di riparazione del DNA, da proteine del sistema di degradazione del proteasoma, nonché da enzimi di fase II. Queste difese proteggono la cellula contro la tossicità delle specie reattive attraverso una varietà di reazioni tra cui le principali sono rappresentate dalla conversione a specie meno reattive e meno tossiche mediante coniugazione con substrati endogeni che ne facilitano l'escrezione. Quando la produzione di specie reattive supera ampiamente la possibilità di compenso della barriera antiossidante il danno non può essere evitato. Sebbene il licopene possenga numerose attività utili alla salute umana, l'attività antiossidante viene ritenuta la più importante nella prevenzione delle patologie croniche (45). I carotenoidi, in

generale, funzionano intercettando i ROS o gli RNS e inattivando queste molecole tramite un trasferimento di energia. Questa energia può essere dissipata sotto forma di calore nell'ambiente acquoso circostante o distruggere il carotenoide stesso. Per essere efficaci antiossidanti i carotenoidi devono



**Figura 4.** Molecole redox regolate dal licopene.  
Mod. da Palozza P, et al. (45)

essere presenti in concentrazione adeguata nella sede specifica dove vengono prodotti i ROS o gli RNS (46). A causa dell'alto numero di dieni coniugati, il licopene è uno dei più potenti antiossidanti naturali. Tra i carotenoidi naturali, esso *in vitro* ha mostrato di possedere la più elevata capacità scavenger nei confronti dei radicali liberi (47) e di essere in grado di inattivare l'ossigeno singoletto con una efficacia di 2 e 10 volte superiore rispetto al  $\beta$ -carotene e all' $\alpha$ -tocoferolo (48). Numerosi studi *in vivo* hanno evidenziato che i pomodori o i loro derivati riducono i danni al DNA (49, 50), abbassano la suscettibilità allo stress ossidativo dei linfociti (51, 52) e diminuiscono l'ossidazione delle LDL o la perossidazione dei lipidi (53, 54). L'attività antiossidante *in vivo* del licopene è stata oggetto di un'ampia revisione da parte di Erdman, et al. (55). Recentemente è stato ipotizzato che il licopene possa controllare direttamente gli obiettivi molecolari redox-sensibili attraverso la regolazione l'espressione e l'attività di alcuni enzimi e modulando l'attivazione degli Antioxidant Response Elements (ARE), degli enzimi ROS-producenti, delle GTPasi, delle Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) e di alcuni fattori nucleari (NF-kB, AP-1, Nrf2) (Figura 4) (45).

#### Altre attività del licopene

Oltre all'attività antiossidante il licopene possiede anche le seguenti azioni di utilità nella prevenzione (e cura?) di alcune neoplasie:

- **Apoptosi:** pur essendo modesti i dati, esistono studi *in vivo* che indicano che il licopene induce apoptosi nelle cellule neoplastiche (49, 56-62).

- **Proliferazione cellulare:** gli effetti inibitori del licopene sulla crescita cellulare sono stati dimostrati per la prima volta da Levy, et al. (63). Successivamente quest'ultimi sono stati confermati su parecchie linee cellulari neoplastiche e non (64-67).

Recentemente è stato evidenziato che la supplementazione con licopene riduce in vivo le metastasi di tumori sperimentali e che tale effetto è

riconducibile all'azione sulla proliferazione cellulare, sull'invasione tumorale e sull'angiogenesi (68).

- **Enzimi fase II:** in generale, gli enzimi della fase II aumentano l'idrofilicità dei carcinogeni e potenziano la loro detossificazione ed escrezione; negli ultimi anni si sono accumulate evidenze che indicano che gli effetti benefici del licopene siano in parte dovuti all'induzione degli enzimi detossificanti della fase II (69).

In particolare, è stato dimostrato che la supplementazione della dieta con licopene aumenta significativamente l'attivazione di enzimi come la *glutathione reduttasi*, la *glutathione S-transferasi* e la *chinone reduttasi* (70).

- **Gap junctions:** le giunzioni comunicanti (o *gap junctions*) sono canali presenti tra cellula e cellula che consentono lo scambio di nutrienti, di prodotti di degradazione e di informazioni. Ciascuna *gap junction* è formata da dodici strutture proteiche dette *connexine* (sei per ogni elemento cellulare) di cui quella maggiormente espressa è la Cx43. Le *gap junctions* sono implicate nel controllo della crescita cellulare attraverso risposte adattative (differenziazione, proliferazione e apoptosi) (71). Esistono evidenze che indicano che la perdita della dell'espressione della Cx43 rappresenta un segno di carcinogene-



si (72). Studi sperimentali hanno dimostrato che il licopene aumenta l'espressione della Cx43 in alcune linee cellulari di carcinoma mammario umano (73, 74).

- **Fattori di crescita:** *l'Insulin Growth Factors* (IGFs) sono mitogeni che svolgono un importante ruolo nella proliferazione, nella differenziazione e nell'apoptosi cellulare (75). Alterazioni del normale funzionamento di questi fattori di crescita sono state implicate nello sviluppo di diversi tumori (76). Inizialmente è stato osservato che il licopene modificherebbe l'asse IGF-1, tuttavia una revisione della letteratura non ha evidenziato dati univoci (55). Pertanto questa possibile attività merita ulteriori approfondimenti.
- **Angiogenesi:** Studi molto recenti hanno dimostrato che il licopene, oltre a essere un potente antiossidante, possiede anche una spiccata attività antiangiogenica. *Sahin, et al.* (79), utilizzando cellule endoteliali umane, hanno infatti evidenziato che il licopene riduce *in vitro*, in modo dose-dipendente, la loro proliferazione, la loro migrazione e la formazione di neocapillari. L'inibizione dell'angiogenesi è stata confermata da altri studi (77-79) in cui è stato osservato che questo effetto è la conseguenza di differenti meccanismi:
  - attività anti-VEGF (80);
  - azione anti-TNF- $\alpha$  (citochina pro-angiogenesi) (80);
  - up-regolazione della IL-12 e dell'IFN- $\gamma$  (citochine antiangiogenesi) (81);
  - inibizione della MMP-2 (proteasi pro-angiogenesi) tramite l'attenuazione del VEGFR2 (82).

È stato sottolineato che il licopene esercita il suo effetto antiangiogenico a concentrazioni che possono essere raggiunte anche *in vivo*, ma, a causa della variabilità degli individui e del contenuto di licopene dei pomodori, non è ancora possibile indicare la quantità di questi ortaggi necessaria al raggiungimento dello scopo (80).

#### **Attività biologica dei metaboliti del licopene**

Studi preliminari indicano che i licopenoidi sono biologicamente attivi e che perciò possono ridurre il rischio di malattie croniche (83). Sono pertanto in corso indagini per meglio precisare questi aspetti.

## **Licopene e fotoprotezione**

Per proteggersi dalle UV esistono diverse possibilità: evitare i raggi solari diretti e riflessi, indossare abiti protettivi e utilizzare filtri solari topici. Il ruolo della dieta nella fotoprotezione è un concetto relativamente recente (84). Rispetto ai filtri solari topici, che hanno effetti localizzati e richiedono diverse applicazioni, i metodi dietetici consentono una fotoprotezione continua e di tutta la superficie corporea. Questa prospettiva ha portato alla commercializzazione di numerosi prodotti dietetici i cui costituenti principali sono gli antiossidanti, dal momento che lo stress ossidativo è il principale responsabile dei danni da fotoesposizione. Studi su colture cellulari ed animali hanno dimostrato che il licopene previene il danno foto-ossidativo. In fibroblasti umani esposti a radiazioni UV-A o UV-B, la formazione di malondialdeide, un marker biologico della perossidazione lipidica, è ridotta significativamente in presenza di licopene ed altri carotenoidi (85, 86). La presenza contemporanea di  $\alpha$ -tocoferolo aumenta la stabilità del licopene nelle colture cellulari. Per uso topico, il licopene è risultato efficace nella prevenzione dei danni foto-ossidativi causati da radiazioni UV-B (87).

La maggior parte degli studi sull'uomo per la valutazione degli effetti di foto-protezione del licopene sono stati condotti utilizzando derivati del pomodoro. Molto scarsi sono, invece, gli studi che hanno fatto uso di integratori alimentari (88-90). La somministrazione di succo di carota ottenuto dalla varietà *Nutired* particolarmente ricca in licopene (10 mg di licopene e 5,1 mg di  $\beta$ -carotene/die per 12 settimane) o di un concentrato di pomodoro addizionato di olio d'oliva (16 mg di licopene/die per 10 settimane) a un campione di volontari sani ha determinato un aumento dei livelli di carotenoidi nel plasma di 1,5-2 volte superiore rispetto ai livelli fisiologici e un pronunciato effetto foto-protettivo (89, 90). La sensibilità individuale verso le radiazioni UV è stata valutata utilizzando come parametro la soglia MED (*Minimal Erythema Dose*), ovvero la più bassa dose di radiazioni UV in grado di determinare l'insorgenza di un eritema rilevabile 24 ore dopo l'esposizione. Nel corso di ciascun trattamento, ad intervalli di tempo



predefiniti, ogni volontario è stato sottoposto a valutazione del valore MED e del livello di licopene e altri carotenoidi nel plasma e nella cute. L'effetto foto-protettivo stimato è risultato leggermente superiore nei soggetti che avevano assunto succo di carota arricchito in licopene (+ 45% di soglia MED rispetto al valore base misurato prima del trattamento) che in quelli che consumavano concentrato di pomodoro (+ 40%). Tali variazioni sono state ricondotte a differenze di dosaggio e biodisponibilità del licopene ottenuto da fonti diverse.

Recentemente, mediante la stessa strategia sperimentale, è stata messa a confronto la capacità di prevenire o ridurre l'insorgenza di eritemi solari da parte di tre diversi integratori alimentari contenenti licopene.

In particolare è stato testato l'effetto su campioni di volontari sani della somministrazione giornaliera di:

- due capsule di un integratore contenente licopene estratto da pomodoro mediante l'uso di solventi organici (licopene naturale) corrispondenti ad una dose totale di 9,8 mg di licopene e 0.4 mg di  $\beta$ -carotene/die;
- 2 x 250 ml di una bevanda arricchita in licopene naturale, corrispondenti ad una dose totale di 8,1 mg di licopene e 0.4 mg di  $\beta$ -carotene/die;
- due compresse al giorno di un integratore alimentare contenente licopene sintetico (10,2 mg licopene/die in totale) (91).

Dopo 4 settimane di somministrazione, i livelli di licopene nel plasma risultavano aumentati da tutti e tre i trattamenti sino a valori compresi tra 0,55 e 0,84 nmol/ml, circa 2 volte superiori a quelli fisiologici. Un ulteriore graduale aumento del livello di licopene nel plasma è stato messo in evidenza tra le 4 e le 12 settimane. Anche l'incremento del livello dei carotenoidi nella cute è stato indotto da tutti e tre i trattamenti, ma in misura nettamente inferiore a quello verificatosi nel sangue, aumentando di circa 1,2-1,4 volte rispetto al valore di base. Entrambe i trattamenti con licopene naturale (integratore alimentare e bevanda arricchita) aumentavano, sebbene in misura diversa, la soglia MED in modo statisticamente significativo dopo 12 settimane dall'inizio della sperimentazione. La somministrazione dell'integratore alimentare contenente licopene sintetico, al contrario, non ha mostrato effetti signifi-

cativi. Questa differenza è stata attribuita alla presenza nei trattamenti a base di licopene naturale, oltre che del licopene, di altri carotenoidi ( $\beta$ -carotene, fitofluene, fitoene, ecc.) e molecole bio-attive co-estratte dal pomodoro che potrebbero contribuire sinergicamente ai processi di foto-protezione. Tali composti risultano ovviamente assenti nei prodotti contenenti licopene sintetico. I risultati di questi studi concordano nel dimostrare che l'assunzione per via sistemica di prodotti ricchi in licopene, in associazione ad altri componenti naturalmente presenti nel pomodoro, migliora l'effetto di foto-protezione della cute nei confronti dell'esposizione a radiazioni UV.

### Carotenoidi, struttura e consistenza della cute

È noto che l'alimentazione e l'assunzione di integratori specifici possa influenzare positivamente numerose caratteristiche strutturali e fisiologiche della cute quali densità, consistenza, colore, idratazione, ecc (7).

Tuttavia, gli studi relativi gli effetti dell'assunzione di carotenoidi sull'aspetto estetico della cute sono molto limitati.

Recentemente, tramite l'uso di ultrasuoni per la misurazione della densità e dello spessore della cute (B-Scan), è stato dimostrato che la somministrazione sistemica di una miscela di antiossidanti a base di licopene (6 mg/die),  $\beta$ -carotene (4,8 mg/die),  $\alpha$ -tocoferolo (10 mg/die) e selenio (75  $\mu$ g/die) influenza significativamente tali parametri strutturali (92). Rispetto ai valori di partenza, dopo 12 settimane di somministrazione, la densità della cute è risultata aumentata di circa il 7% e lo spessore di circa il 15%. Inoltre i parametri di superficie cutanea "ruvidità" e "squamosità", determinati utilizzando il metodo SELS (*Surface Evaluation of Living Skin*), sono risultati ridotti di circa il 30% e il 45%, rispettivamente. Al contrario i parametri "levigatezza" e "rugosità" non sono stati influenzati dal trattamento. Questi effetti positivi sono accompagnati da un contemporaneo aumento dei livelli di licopene e  $\beta$ -carotene nel plasma ma non dell' $\alpha$ -tocoferolo.

Recentemente è stata, inoltre, evidenziata una stretta correlazione tra alti livelli di licopene nel plasma e bassi livelli di rugosità della cute (93).



La somministrazione di una miscela di antiossidanti migliora, quindi, la struttura e la fisiologia della cute apportando miglioramenti significativi all'aspetto estetico. Non è chiaro quale dei composti della miscela fornisca il maggiore contributo e quali siano i meccanismi alla base di questi miglioramenti. Sicuramente un aspetto fondamentale è l'attività antiossidante e la particolare efficacia nel detossificare le ROS che caratterizza tutti i carotenoidi e il licopene in particolare. La difesa contro le ROS potrebbe contribuire alla salute della cute, migliorando le funzioni cellulari anche tramite meccanismi diversi da quelli antiossidanti.

### Produzione di licopene

Il licopene attualmente in commercio ed utilizzato per la preparazione di integratori alimentari o altri preparati può essere prodotto per sintesi chimica (licopene sintetico) o estratto dai vegetali che lo producono e lo accumulano naturalmente (licopene naturale).

Il **licopene sintetico** viene prodotto a partire da materie prime sintetiche disciolte in solventi organici. Il processo comunemente utilizzato (*processo di Witting*) è lungo e complesso e prevede, nelle fasi finali, la condensazione di due prodotti intermedi (il fosfonmetanosolfonato, un ilide del fosforo e la C10-dialdeide), disciolti in toluene in presenza di sodio metilossido, a formare cristalli di licopene grezzo che vengono successivamente purificati tramite filtrazione e ricristallizzazione.

I cristalli di licopene ottenuti sono di grandi dimensioni, forma regolare e privi di impurità. Nel prodotto finale il licopene è molto concentrato (90-95% in peso), si degrada con facilità e presenta problemi di bassa biodisponibilità. È infatti noto che, a parità di altre condizioni, la biodisponibilità del licopene aumenta al diminuire delle dimensioni dei cristalli. Studi scientifici hanno dimostrato che, a parità di altre condizioni, riducendo le dimensioni dei cristalli di licopene da 5  $\mu\text{m}$  a 0,5  $\mu\text{m}$  la biodisponibilità del licopene aumenta del 30% (94).

Gli integratori alimentari a base di licopene sintetico sono ottenuti diluendo il prodotto di sintesi sino a concentrazioni variabili tra l'1% e il 10% in peso con lipidi e aggiungendo conservanti ed altri composti chimici es-

geni. Il licopene sintetico può contenere residui dei solventi organici utilizzati durante il processo produttivo ed altre impurità (materie prime non reagite, intermedi di reazione, prodotti secondari) potenzialmente tossiche anche a bassissime concentrazioni.

La C25-aldeide (apo-12'-licopenale) è un prodotto secondario che si forma durante il processo di produzione del licopene sintetico. La tossicità di questo composto è molto elevata e pertanto la sua concentrazione deve essere ridotta al minimo attraverso processi di purificazione per salvaguardare la qualità e la sicurezza del prodotto finito.

L'estrazione del licopene da bacche di pomodoro mature può essere effettuata con un processo tradizionale che fa uso di solventi organici tossici per la salute umana e nocivi per l'ambiente (licopene naturale) oppure un processo innovativo che utilizza anidride carbonica supercritica come unico solvente estrattivo (licopene biologico).

Il **licopene naturale** viene estratto dal pomodoro fresco o dagli scarti di lavorazione dell'industria del pomodoro (bucchette) mediante l'uso di solventi chimici organici (cloroformio, esano, ecc.) da cui poi viene separato per cristallizzazione.

L'estrazione non è selettiva e porta in soluzione, oltre al licopene, anche quantità consistenti di altre sostanze lipofile presenti nel pomodoro ( $\beta$ -carotene, luteina, zeaxantina, astaxantina, fitoene, fitofluene, tocoferoli e tocotrienoli, steroli vegetali, amminoacidi aromatici ed acidi grassi polinsaturi).

Le sostanze co-estratte con il licopene e presenti nelle acque madri di cristallizzazione in parte co-precipitano e restano incluse nei cristalli di licopene come impurità. Tali impurità sono di origine vegetale e, fondamentalmente, non risultano tossiche per l'organismo umano, anzi sembrano agire sinergicamente con il licopene potenziando l'attività antiossidante dell'estratto. Inoltre, esse determinano la formazione di cristalli più piccoli e meno regolari rispetto a quelli del licopene sintetico con conseguente miglioramento della sua biodisponibilità. La presenza di impurità determina, tuttavia, un incremento della tossicità del licopene naturale in quanto, proporzionalmente alla loro quantità, nei cristalli di licopene vengono ad essere adsorbiti/trattenuti residui dei solventi utilizzati per l'estrazione ed altri contaminanti (pesticidi, diossi-



na, metalli pesanti, ecc.) eventualmente presenti nel pomodoro fresco.

Quest'ultimo problema, particolarmente sentito quando si usano gli scarti di lavorazione (i pesticidi ed i contaminanti si concentrano nelle buccette), è dovuto al fatto che per l'estrazione del licopene naturale possono essere utilizzate bacche di pomodoro non soggette a particolari restrizioni e/o vincoli produttivi. Possono pertanto essere usate varietà di pomodoro geneticamente modificate (OGM) e pomodori contenenti residui di pesticidi e metalli pesanti fuori dai limiti consentiti per il consumo alimentare.

Il licopene naturale può essere "purificato" e reso meno tossico mediante ricristallizzazione con conseguente perdita di resa e di gran parte dei vantaggi delle sinergie dovute alle sostanze co-estratte. Anche in questo caso il licopene nel prodotto finito è estremamente concentrato (circa 60% in peso) e deve essere diluito con lipidi per la formulazione di integratori alimentari.

Il **licopene biologico**, al contrario, si ottiene attraverso estrazione con anidride carbonica in condizioni supercritiche (95, 96) a partire da una matrice liofilizzata di pomodoro preparata da bacche mature coltivate con metodi biologici che escludono l'uso di varietà geneticamente modificate e di prodotti chimici di sintesi (concimi, antiparassitari, pesticidi) e adottano strategie di lotta biologica contro le malattie vegetali, secondo quanto stabilito dal *Regolamento CEE 2092/91*. L'assenza di solventi organici tossico-nocivi nel processo di estrazione esclude la possibilità di contaminazioni nel prodotto finito. Per tali ragioni, l'estratto risulta naturale al 100% e completamente privo di residui di solventi organici e/o di altre sostanze chimiche tossico-nocive.

La produzione di licopene biologico è frutto della collaborazione tra una azienda privata del sud Italia (*Pierre Srl* - Galatina, Lecce) e partner pubblici quali l'Università del Salento (Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali - Di.S.Te.B.A. - Laboratori di Botanica e Biologia Cellulare dei Vegetali; Dipartimento di Ingegneria dell'Innovazione - Laboratorio di Chimica Generale ed Inorganica) il CNR-ISPA - Istituti di Bari e Lecce e con il contributo fondamentale del Ministero della Ricerca Italiana (MIUR) (*Progetto 7885/55 PAR 2001*).

Come il licopene naturale, quello biologico,

contiene altri carotenoidi e molecole bioattive presenti naturalmente nel pomodoro che concorrono sinergicamente agli effetti benefici del licopene e ne aumentano stabilità e bio-disponibilità (97).

Queste sostanze, presenti anche in quantità superiori a quella del licopene, conservano le loro caratteristiche biochimiche e la loro attività biologica nell'estratto. Pertanto è plausibile che il licopene biologico abbia una attività antiossidante superiore rispetto ad una soluzione di licopene sintetico o naturale di pari concentrazione.

Il licopene biologico presenta la massima predisposizione al processo di assimilazione poiché non è presente in forma cristallina ma come soluzione sovra-satura di licopene in un olio vegetale ricco di acidi grassi insaturi (oleoresina). Questa caratteristica è strettamente connessa con la tecnologia di produzione. Infatti l'estrazione del licopene dal pomodoro con CO<sub>2</sub> supercritica è favorita dalla presenza di sostanze lipidiche (provenienti dalle matrici di estrazione stesse); le sostanze lipidiche, durante la separazione della fase solida da quella supercritica, impediscono al licopene di aggregarsi in strutture cristalline dando origine ad un prodotto in cui il licopene è intimamente ed uniformemente circondato da sostanze lipidiche ed altri composti di co-estrazione. I lipidi, inoltre, favoriscono la formazione delle micelle/emulsioni attraverso cui i carotenoidi sono assorbiti dagli enterociti e veicolati ai tessuti attraverso il flusso ematico. Studi scientifici dimostrano inoltre che, a parità di altre condizioni, la biodisponibilità del licopene è significativamente più elevata se assunto in presenza di β-carotene e lipidi vegetali (98). La biodisponibilità del licopene biologico è ulteriormente aumentata dalla presenza di una maggiore quantità di isomeri *cis* rispetto agli altri tipi di licopene.

## Conclusioni

La somministrazione per via sistemica di opportuni nutrienti risulta ottimale per la cura e la salute della cute. Integratori alimentari contenenti opportune quantità di licopene assieme ad altri antiossidanti naturali estratti dal pomodoro sono utili per la protezione della cute da una eccessiva esposizione



ne alle radiazioni UV e contribuiscono a migliorarne significativamente struttura ed aspetto estetico. L'efficacia del trattamento dipende dalla dose di licopene assunta giornalmente, dalla sua bio-disponibilità, dalla contemporanea presenza di altre molecole bio-attive e lipidi e dal tempo di somministrazione. Diete ricche in derivati del pomodoro e trattamenti con integratori a base di licopene naturale protratti per periodi di durata superiore alle 10-12 settimane hanno mostrato una riduzione significativa del danno foto-indotto e un aumento del 7% e del 15%, rispettivamente, della densità e dello spessore della cute.

Il licopene sembra anche contribuire alla riduzione delle rughe ed a rendere la cute meno ruvida.

Attualmente sul mercato è presente un licopene estratto da pomodoro biologico (no varietà OGM e/o pesticidi) con anidride carbonica supercritica. Il licopene biologico è naturale al 100%, privo di residui di solventi chimici e di tossicità e presenta ottime caratteristiche di biodisponibilità. Il licopene biologico costituisce una nuova materia prima fondamentale per la preparazione di integratori alimentari d'eccellenza anche mirati al benessere e alla salute della cute.

## Bibliografia

1. Hoffmann K, Kaspar K, Altmeyer P, et al. UV transmission measurements of small skin specimens with special quartz cuvettes. *Dermatology* 2000; 201:307-311.
2. Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *J Dermatol Sci* 2000; 23 Suppl 1:S22-S26.
3. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:1-19.
4. Wenk J, Brenneisen R, Meewes C, et al. UV-induced oxidative stress and photoaging. *Curr Probl Dermatol* 2001; 29: 83-94.
5. Dummer R, Maier T. UV protection and skin cancer. *Cancers of the Skin* (Dummer R, Nestle, FO & Burg G eds.) Springer, Heidelberg, 2002; pp. 7-12.
6. Boelsma E, van de Vijver LR, Goldbohm RA, et al. Human skin condition and its associations with nutrient concentrations in serum and diet. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:348-355.
7. Boelsma E, Hendriks HF, Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 853-864.
8. Mukhtar H. Eat plenty of green leafy vegetables for photoprotection: emerging evidence. *J Invest Dermatol* 2003; 121:viii.
9. Traber MG, Sies H. Vitamin E in humans: demand and delivery. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:321-347.
10. Sies H, Stahl W. Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:173-200.
11. F'guyer S, Afaq F & Mukhtar H. Photochemoprevention of skin cancer by botanical agents. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 56-72.
12. Stahl W, & Sies H. Carotenoids in systemic protection against sunburn. *Carotenoids in Health and Disease* (Krinsky NI, Mayne ST, & Sies H. eds.) Marcel Dekker, New York 2004; pp. 491-502.
13. Krinsky NI, & Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26:459-516.
14. Frenich AG, Torres ME, Vega AB, et al. Determination of ascorbic acid and carotenoids in food commodities by liquid chromatography with mass spectrometry detection. *J Agric Food Chem* 2005; 53:7371-6.
15. Lugasi A, Biro L, Hovarie J, et al. Lycopene content of food and lycopene intake in two groups of the Hungarian population. *Nutr Res* 2003; 23:1035-44.
16. Setiawan B, Sulaeman A, Giraud DW, Driskell JA. Carotenoid content of selected Indonesian fruits. *J Food Comp Anal* 2001; 14:169-176.
17. Nguyen ML, Schwartz SJ. Lycopene: chemical and biological properties. *Food Technol* 1999; 53:38-45.
18. Zechmeister L, LeRosen AL, Went FW, Pauling L. Prolycopene, a naturally occurring stereoisomer of lycopene. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1941; 21:468-74.
19. Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998; 56:35-51.
20. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heatprocessed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992; 122:2161-2166.
21. Schierle J, Bretzel W, Buhler I, et al. Content and isomeric ratio of lycopene in food and human plasma. *Food Chem* 1997; 59:459-465.
22. Canene-Adams K, Campbell JK, Zaripheh S, et al. The tomato as a functional food. *J Nutr* 2005; 135:1226-30.
23. Rescio L, Di Maio A, Cazzola P. Lycopene, photoprotection and skin care: the benefits of organic quality. *J Plastic Dermatol* 2010; 6:37-47
24. D'Souza MC, Singha S, Ingle. M. Lycopene concentration of tomato fruit can be estimated from chromaticity values. *Hort Science* 1992; 27:465-466.



25. Sharma SK, Le Maguer M. Lycopene in tomatoes and tomato pulp fractions. *Ital J Food Sci.* 1996; 2:107-113.
26. Lucarini M, Lanzi S, D'Evoli L, et al. Intake of vitamin A and carotenoids from the Italian population--results of an Italian total diet study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2006; 76:103-9.
27. Gartner C, Stahl W & Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr.* 1997; 6:116-122.
28. Bohm V & Bitsch R. Intestinal absorption of lycopene from different matrices and interactions to other carotenoids, the lipid status, and the antioxidant capacity of human plasma. *Eur J Nutr.* 1999; 38:118-125.
29. Van het Hof KH, de Boer BCJ, Tijburg LBM, et al. Carotenoid bioavailability in humans from tomatoes processed in different ways determined from the carotenoid response in the triglyceride-rich lipoprotein fraction of plasma after a single consumption and in plasma after four days of consumption. *J Nutr.* 2000; 130:1189-1196.
30. Van het Hof KH, West CE, Westrade JA, Hauvast JGAJ. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr.* 2000; 130:503-506.
31. Porrini M, Riso P, Testolin G. Absorption of lycopene from single or daily portions of raw and processed tomato. *Br J Nutr.* 1998; 80:353-361.
32. Fielding JM, Rowley KG, Cooper P, O' Dea K. Increases in plasma lycopene concentration after consumption of tomatoes cooked with olive oil. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2005;14:131-6.
33. Re R, Fraser PD, Long M, et al. Isomerization of lycopene in the gastric milieu. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 281(2):576-81.
34. Parker RS. Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB J.* 1996; 10:542-51.
35. Gruenwald J, Jaenicke C, Freder J. Lycopene: the modern answer to urban wellness? *Nutra Foods* 2003; 2:21-35.
36. Boileau TW, Boileau AC, Erdman JW Jr. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002; 227:914-9.
37. Gugger ET, Erdman JW Jr. Intracellular beta-carotene transport in bovine liver and intestine is not mediated by cytosolic proteins. *J Nutr.* 1996; 126:1470-4.
38. Mein JR, Lian F, Wang XD. Biological activity of lycopene metabolites: implications for cancer prevention. *Nutr Rev.* 2008; 66:667-83.
39. Lindshield BL, Canene-Adams K, Erdman JW Jr. Lycopene metabolites: are lycopene metabolites bioactive? *Arch Biochem Biophys.* 2007; 458:136-40.
40. Hessel S, Eichinger A, Isken A, et al. CMO1 deficiency abolishes vitamin A production from beta-carotene and alters lipid metabolism in mice. *J Biol Chem.* 2007; 282:33553-61.
41. Hu KQ, Liu C, Ernst H, et al. The biochemical characterization of ferret carotene-9',10'-monooxygenase catalyzing cleavage of carotenoids in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 2006; 281:19327-38.
42. Ford NA, Clinton SK, von Lintig J, et al. Loss of carotene-9',10'-monooxygenase expression increases serum and tissue lycopene concentrations in lycopene-fed mice. *J Nutr.* 2010; 140(12):2134-8.
43. Ford NA, Erdman JW Jr. Are lycopene metabolites metabolically active? *Acta Biochim Pol.* 2012; 59:1-4.
44. Stahl W, Sies H. Lycopene: A biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996; 336:1-9.
45. Palozza P, Catalano A, Simone R, Cittadini A. Lycopene as a guardian of redox signalling. *Acta Biochim Pol.* 2012; 59:21-5.
46. Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *J Nutr.* 2007; 137:1493-5.
47. Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, et al. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett.* 1996; 384:240-242.
48. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989; 274:532-38.
49. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, et al. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002; 227:886-93.
50. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:1872-1879.
51. Porrini M, Riso P. Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. *J Nutr.* 2000; 130:189-192.
52. Riso P, Pinder A, Santangelo A, Porrini M. Does tomato consumption effectively increase the resistance of lymphocyte DNA to oxidative damage? *Am J Clin Nutr.* 1999; 69:712-718.
53. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. *Lipids.* 1998; 33:981-984.
54. Bub A, Watzl B, Abrahamse L, et al. Moderate intervention with carotenoid-rich vegetable products reduces lipid peroxidation in men. *J Nutr.* 2000; 130:2200-2206.
55. Erdman JW Jr, Ford NA, Lindshield BL. Are the health attributes of lycopene related to its antioxidant function? *Arch Biochem Biophys.* 2009; 483:229-35.
56. Kim HS, Bowen P, Chen L, et al. Effects of tomato sauce consumption on apoptotic cell death in



prostate benign hyperplasia and carcinoma. *Nutr Cancer*. 2003; 47:40-7

57. Canene-Adams K, Lindshield BL, Wang S, et al. Combinations of tomato and broccoli enhance antitumor activity in dunning r3327-h prostate adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2007; 67:836-43.

58. Tang L, Jin T, Zeng X, Wang JS. Lycopene inhibits the growth of human androgen-independent prostate cancer cells in vitro and in BALB/c nude mice. *J Nutr*. 2005; 135:287-90.

59. Liu C, Lian F, Smith DE, et al. Lycopene supplementation inhibits lung squamous metaplasia and induces apoptosis via up-regulating insulin-like growth factor-binding protein 3 in cigarette smoke-exposed ferrets. *Cancer Res*. 2003; 63:3138-44.

60. Liu C, Russell RM, Wang XD. Lycopene supplementation prevents smoke-induced changes in p53, p53 phosphorylation, cell proliferation, and apoptosis in the gastric mucosa of ferrets. *J Nutr*. 2006; 136:106-11.

61. Velmurugan B, Nagini S. Combination chemoprevention of experimental gastric carcinogenesis by s-allylcysteine and lycopene: modulatory effects on glutathione redox cycle antioxidants. *J Med Food*. 2005; 8:494-501.

62. Sengupta A, Ghosh S, Das S. Tomato and garlic can modulate azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Eur J Cancer Prev*. 2003; 12:195-200.

63. Levy J, Bosin E, Feldman B, et al. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr Cancer*. 1995; 24:257-266.

64. Nahum A, Hirsch K, Danilenko M, et al. Lycopene inhibition of cell cycle progression in breast and endometrial cancer cells is associated with reduction in cyclin D levels and retention of p27(Kip1) in the cyclin E-cdk2 complexes. *Oncogene*. 2001; 20:3428-3436.

65. Salman H, Bergman M, Djaldetti M, Bessler H. Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines. *Biomed Pharmacother*. 2007; 61:366-369.

66. Livny O, Kaplan I, Reifen R, et al. Lycopene inhibits proliferation and enhances gap-junction communication of KB-1 human oral tumor cells. *J Nutr*. 2002; 132:3754-3759.

67. Obermuller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, et al. Lycopene inhibits the growth of normal human prostate epithelial cells in vitro. *J Nutr*. 2003; 133:3356-3360.

68. Huang CS, Liao JW, Hu ML. Lycopene inhibits experimental metastasis of human hepatoma SK-Hep-1 cells in athymic nude mice. *J Nutr*. 2008; 138:538-543.

69. Talalay P. Chemoprotection against cancer by induction of phase 2 enzymes. *Biofactors*. 2000; 12:5-11.

70. Breinholt V, Lauridsen ST, Daneshvar B, Jakobsen J. Doseresponse effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. *Cancer Lett*. 2000; 154:201-210.

71. Trosko JE, Chang CC, Upham B, Wilson M. Epigenetic toxicology as toxicant-induced changes in intracellular signalling leading to altered gap junctional intercellular communication. *Toxicol Lett*. 1998; 102-103:71-78.

72. King TJ, Bertram JS. Connexins as targets for cancer chemoprevention and chemotherapy. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1719:146-160.

73. Fornelli F, Leone A, Verdesca I, et al. The influence of lycopene on the proliferation of human breast cell line (MCF-7). *Toxicol In Vitro*. 2007; 21:217-23.

74. Chalabi N, Delort L, Satih S, et al. Immunohistochemical expression of RARalpha, RARbeta, and Cx43 in breast tumor cell lines after treatment with lycopene and correlation with RT-QPCR. *J Histochem Cytochem*. 2007; 55:877-83.

75. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92:1472-89.

76. Jerome L, Shiry L, Leyland-Jones B. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocr Relat Cancer*. 2003; 10:561-78.

77. Chang JH, Garg NK, Lunde E, et al. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol*. 2012; 57:415-29.

78. Niranjana HS, Benakappa N, Reddy KB, et al. Retinopathy of prematurity promising newer modalities of treatment. *Indian Pediatr*. 2012; 49:139-43.

79. Sahin M, Sahin E, Gümüşlü S. Effects of lycopene and apigenin on human umbilical vein endothelial cells in vitro under angiogenic stimulation. *Acta Histochem*. 2012; 114:94-100.

80. Elgass S, Cooper A, Chopra M. Lycopene inhibits angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells and rat aortic rings. *Br J Nutr*. 2012; 108:431-9.

81. Huang CS, Chuang CH, Lo TF, Hu ML. Anti-angiogenic effects of lycopene through immunomodulation of cytokine secretion in human peripheral blood mononuclear cells. *J Nutr Biochem*. 2012 Jun 14.

82. Chen ML, Lin YH, Yang CM, Hu ML. Lycopene inhibits angiogenesis both in vitro and in vivo by inhibiting MMP-2/uPA system through VEGFR2-mediated PI3K-Akt and ERK/p38 signaling pathways. *Mol Nutr Food Res*. 2012; 56:889-99.

83. Ford NA, Erdman JW Jr. Are lycopene metabolites metabolically active? *Acta Biochim Pol*. 2012; 59:1-4.

84. Evans JA, Johnson EJ. The role of phytonutrients in skin health. *Nutrients*. 2010; 2:903-28.



85. Eichler O, Sies H, Stahl W. Divergent optimum levels of lycopene, beta-carotene and lutein protecting against UVB irradiation in human fibroblasts. *Photochem Photobiol* 2002; 75:503-506.
86. Offord EA, Gautier JC, Avanti O, et al. Photoprotective potential of lycopene, beta-carotene, vitamin E, vitamin C and carnosisic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. *Free Radic Biol Med* 2002; 32:1293-1303.
87. Fazekas Z, Gao D, Saladi RN, et al. Protective effects of lycopene against ultraviolet B-induced photodamage. *Nutr. Cancer* 2003; 47:181-187.
88. Aust O, Stahl W, Sies H, et al. Supplementation with tomato-based products increases lycopene, phytofluene, and phytoene levels in human serum and protects against UV-light-induced erythema. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75:54-60.
89. Stahl W, Heinrich U, Wiseman S, et al. Dietary tomato paste protects against ultraviolet light-induced erythema in humans. *J Nutr* 2001; 131:1449-1451.
90. Stahl W, Heinrich U, Aust O, et al. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem. Photobiol Sci* 2006 (in press).
91. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, et al. Increased dermal carotenoid levels assessed by noninvasive reflection spectrophotometry correlate with serum levels in women ingesting Betatene. *J Nutr* 1998; 128:903-907.
92. Heinrich U, Tronnier H, Stahl W, et al. Antioxidant supplements improve parameters related to skin structure in humans. *Skin Pharmacology and Physiology* 2006; 19:224-231.
93. Darwin M, Patzelt A, Gehse S. Cutaneous concentration of Lycopene correlates significantly with the roughness of the skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 69:943-947.
94. Richelle M, Bortlik K, Liardet S, et al. A Food-Based Formulation Provides Lycopene with the Same Bioavailability to Humans as That from Tomato Paste. *J Nutr* 2002; 132:404-408.
95. Rescio L, Ciurlia L, Vasapollo G, et al. Innovative supercritical CO<sub>2</sub> extraction of Lycopene in the presence of vegetable oil as co-solvent. *The Journal of Supercritical Fluids*, Volume 29, N. 1-2, April 2004.
96. Rescio L, Ciurlia L, Blevé M. Supercritical carbon dioxide co-extraction of tomatoes (*Lycopersicon esculentum* L.) and hazelnuts (*corilus avellana* L.). A new procedure on obtaining a source of natural lycopene. *Journal of Supercritical Fluids* 2009; 49:338-344.
97. Fuhrman B, Volkova N, Rosenblat M, Aviram M. Lycopene synergistically inhibits LDL oxidation in combination with Vitamin E, glabridin, rosmarinic acid, carnosisic acid, or garlic. *Antioxid Redox Signal* 2000 Fall.
98. Johnson EJ, Qin J, Krinsky NI, Russell RM. Ingestion by Men of a Combined Dose of beta-Carotene and Lycopene Does Not Affect the Absorption of  $\beta$ -Carotene but Improves that of Lycopene. *J Nutr* 1997; 127:1833-1837.

DERMOLICHTENA®

**KERÀ**

CHERATOSI  
ATTINICA

*Il sistema completo per il trattamento  
e la prevenzione della cheratosi attinica*



**DISPOSITIVO MEDICO CE**

*Leggere attentamente le avvertenze o le istruzioni per l'uso*

R I C E R C A   D E R M A T O L O G I C A

**GIULIANI**



*Il melanoma cutaneo rappresenta solo una piccola percentuale di tutti i tumori che possono colpire la cute, circa il 5%. Negli ultimi 50 anni la sua incidenza nell'etnia bianca è tuttavia aumentata in misura superiore rispetto ad ogni altra forma di tumore, eccezion fatta per il cancro polmonare nel sesso femminile. La maggiore incidenza è osservata in associazione con il fototipo cutaneo più chiaro e con una elevata esposizione al sole. Quest'ultimo aspetto rappresenta un fattore di rischio ambientale rispetto al quale la prevenzione può essere determinante, considerato che l'insorgenza di melanoma sembra correlata all'esposizione solare intensa, ma intermittente, soprattutto in aree del corpo non abitualmente fotoesposte, oltre che a pregresse ustioni solari, sviluppate in particolare in età infantile ed adolescenziale.*

*Questo numero di Scripta Medica ospita i dati aggiornati sull'epidemiologia del melanoma e sugli aspetti correlati all'eziologia ed alla prevenzione, che fanno parte delle Linee Guida 2015 sul melanoma, di AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Viene dato particolare risalto alla forza della raccomandazione clinica (ricorso a misure pro-attive per la protezione solare), che rappresenta un'opzione da considerare di prima intenzione, basata su evidenze da studi che documentano l'elevata probabilità di relazione causale tra l'intervento adottato (fotoprotezione) e l'effetto ottenuto (prevenzione del melanoma).*

**Donatella Tedeschi, MD**

## Linee Guida melanoma (Edizione 2015)\*

AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica

### Il melanoma

#### 1. Dati epidemiologici

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessano le popolazioni di Nord America, Europa e Oceania (1). L'incidenza è maggiore nell'etnia caucasica e rappresenta uno dei principali tumori che insorge in giovane età.

Attualmente, in Italia, costituisce il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 49 anni ed oltre il 50% dei casi di melanoma viene diagnosticato entro i 59 anni (2).

L'incidenza del melanoma tende ad aumentare continuamente; nei soggetti di sesso maschile questo avviene più rapidamente rispetto a qualunque altra neoplasia, mentre nelle donne è secondo solo alla neoplasia polmonare. Attualmente il melanoma invasivo rappresenta la decima neoplasia come incidenza nel maschio e la settima nella femmina (2).

Negli USA il melanoma rappresenta il 5% dei nuovi casi stimati di neoplasia nel sesso maschile e il 4% nel sesso femminile. Inoltre, tra 0 e 39 anni è la seconda neoplasia per fre-

\*<http://www.aiom.it/professionisti/documenti%2Dscientifici/linee%2Dguida/1,413,1,#TopList>



quenza. Tali dati sottolineano l'impatto di questa patologia nella popolazione più giovane (3). Nell'Unione Europea l'incidenza di melanoma è di 9 casi/100.000 per anno e tende ad aumentare con la latitudine, con maggiore prevalenza nelle popolazioni con scarsa pigmentazione (12-17 casi/100.000 per anno), rispetto a quelle dei paesi mediterranei (3-5 casi/100.000 per anno). La mortalità è di 2,3 casi/100.000 per anno e rispetto all'incidenza risulta meno influenzata dalla latitudine (1). In Italia nel periodo 2003-2005 il melanoma cutaneo ha rappresentato il 2,1% di tutti i tumori diagnosticati fra gli uomini e il 2,6% di quelli diagnosticati nelle donne; in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e l'1,0% nelle donne (2). Nell'area coperta dai Registri Tumori sono stati diagnosticati in media ogni anno 14,3 casi di melanoma cutaneo ogni 100.000 uomini e 13,6 ogni 100.000 donne. Esiste tuttavia una notevole variabilità geografica per quanto riguarda l'incidenza del melanoma cutaneo nel nostro Paese, con un'evidente tendenza decrescente Nord-Sud: infatti i registri del Meridione hanno tassi di incidenza fino a due volte più bassi, rispetto a quelli registrati nelle aree del Centro-Nord Italia. L'analisi dei trend di incidenza, espressi come stima annuale del cambiamento percentuale del tasso standardizzato "APC" (*Annual Percentage Change*), ha mostrato un significativo aumento sia negli uomini (I- APC 1996-2010: +3,5%) che nelle donne (I-APC 1996-2010: +3,6%). Come in molti Paesi Occidentali, si è osservato nel corso degli ultimi anni un aumento notevole dell'incidenza: in Italia è quasi raddoppiata nel giro di dieci anni, mentre la mortalità è sostanzialmente stabile (2).

## 2. Aspetti correlati alla prevenzione

### 2.1 Prevenzione primaria

#### 2.1.1 Genetica

Il ruolo dell'ereditarietà nello sviluppo del melanoma è da sempre stato indagato ed anche se sino al 10% dei pazienti affetti da melanoma riferisce almeno un familiare di primo grado affetto da tale patologia, si stima che solamente l'1-2% dei melanomi siano attribuibili ad un difetto genetico ereditato (4).

La ricerca ha permesso di individuare i geni che possono determinare una suscettibilità al melanoma, tra cui il gene CDKN2A che codifica per due proteine deputate al controllo



negativo del ciclo cellulare: p16 e p14 (5). La mutazione di questo gene è stata riscontrata nel 20-30% delle famiglie sospettate di avere un melanoma ereditario. In poche famiglie di soggetti affetti da melanoma è stata descritta una mutazione del gene CDK4, che altera il sito di interazione con la proteina p16, con conseguente de-regolazione del ciclo cellulare. Anche se non è stato descritto alcun impatto clinico nella gestione del paziente con melanoma e mutazione germinale in CDKN2A (6), il test genetico per la valutazione dello stato mutazionale di CDKN2A andrebbe proposto nel caso di sospetto di forte familiarità per melanoma, cioè in pazienti affetti da melanoma con almeno due familiari di primo grado affetti da tale patologia, al fine di identificare le famiglie ad alto rischio di malattia, per attuare una strategia di educazione alla prevenzione primaria e secondaria (7). [Livello di evidenza 2].

#### 2.1.2 Eziologia

L'esposizione al sole è da sempre considerata un fattore causale, per il melanoma, insieme a fattori genetici. Da alcune revisioni emerge una relazione tra il tipo di esposizione ai raggi solari, l'età ed il rischio di sviluppare un melanoma. L'esposizione intermittente e prolungata sembra svolgere un ruolo maggiore, rispetto all'età in cui ci si espone al sole, anche se l'esposizione in età infantile/adolescenziale determina un maggior rischio rispetto all'età più avanzata (9-11). La relazione tra lunghezza d'onda e induzione del melanoma è ancora sconosciuta. È noto il ruolo dei raggi UVB sulla possibilità di indurre scottature e con queste anche il melanoma; vi sono anche alcune evidenze sul ruolo degli UVA rispetto alla patogenesi del melanoma. *Green et al.* hanno rilevato che l'utilizzo di creme con filtro solare ha ridotto il rischio di melanoma (11) [Livello di evidenza 1+]. Si tratta di uno studio prospet-



Qualità dell'evidenza SIGN*	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica***
B**	In caso non si possa evitare l'esposizione prolungata alla luce solare, l'utilizzo di creme con filtro solare e altro metodo di fotoprotezione deve essere raccomandato sempre in associazione a tempi di esposizioni ridotti (11)	Positiva forte

\*SIGN - Raccomandazioni prodotte con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

\*\* B - Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto. Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+

\*\*\* Positiva forte = L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni) + "Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"

<b>Tabella 1.</b>		
	<b>Fattore di rischio</b>	<b>SRR</b>
Presenza di nevi melanocitici	16-40 nevi comuni	RR: 1.47, 1.36-1.59
	41-60 nevi comuni	RR: 2.24, 1.90-2.64
	61-80 nevi comuni	RR: 3.26, 2.55-4.15
	81-100 nevi comuni	RR: 4.74, 3.44-6.53
	101-120 nevi comuni	RR: 6.89, 4.63-10.25
	1 nevo atipico	RR: 1.60, 1.38-1.85
	2 nevi atipici	RR: 2.56, 1.91-3.43
	3 nevi atipici	RR: 4.10, 2.64-6.35
	4 nevi atipici	RR: 6.55, 3.65-11.75
	5 nevi atipici	RR: 10.49, 5.05-21.76
	Nevo melanocitico congenito largo (>20 cm)	RR: 2%
Caratteristiche fenotipiche	Presenza di numerose lentiggini	RR: 2.10, 1.80-2.45
	Fototipo I	RR: 2.09, 1.67-2.58
	Colore rosso o chiaro di capelli	RR: 3.64, 2.56-5.37
	Occhi chiari	RR: 1.47, 1.28-1.69
	Pelle chiara	RR: 2.06, 1.68-2.52
Storia familiare o personale di melanoma, tumori cutanei non melanoma, lesioni cutanee pre-maligne	Storia familiare di melanoma	RR: 1.74, 1.41-2.14
	Pregresso melanoma in situ	SIR: 4.59, 4.37-4.82
	Pregresso melanoma invasivo	SIR: 5.42, 5.23-5.61
	Pregressi tumori cutanei non melanoma e lesioni pre-maligne	RR: 4.28, 2.80-6.55
	Presenza di lentigo attiniche (danno attinico)	RR: 1.61, 1.31-1.99
Pattern di esposizione a radiazioni ultraviolette	Esposizione solare intensa ed intermittente	RR: 1.20, 1.08-1.34
	Pregresse ustioni solari	RR: 2.02, 1.24-3.29
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali	RR: 1.87, 1.41-2.48
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali prima dei 35 anni	RR: 2.03, 1.73-2.37

SRR: Summary Relative Risk; RR: Relative Risk (95% CI); SIR: Standardized Incidence Ratio (95% CI)



tico (1992-2006) condotto su uno specifico campione di 1.621 residenti nel Queensland, randomizzati per applicazioni giornaliere al viso ed agli arti di creme solari in combinazione con 30 mg di  $\beta$ -carotene vs. placebo per os ed in crema, rispettivamente. Il gruppo che ha utilizzato le creme protettive solari ed il supplemento di  $\beta$ -carotene ha mostrato una riduzione significativa del numero di melanomi osservati, rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, lo studio ha mostrato alcune limitazioni cliniche e metodologiche (12, 13).

In particolare, l'analisi solo di due sedi cutanee (testa/arti superiori) con *pattern* di esposizione solare cronica e la valutazione di un sottogruppo di popolazione non comparabile con le popolazioni Europee e Nord Americane che si espongono intenzionalmente al sole con lo scopo dell'abbronzatura (12).

Numerosi studi hanno valutato l'associazione tra rischio di melanoma e l'uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura. Sono state pubblicate meta-analisi (14, 15) ed un ampio studio caso-controllo di popolazione (16).

I risultati complessivi evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura. Il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età. Inoltre, è stato rilevato che l'utilizzo di lampade artificiali con differenti emissioni UV comporta un rischio maggiore di melanoma nei soggetti sottoposti a radiazioni UVA, con un aumento di rischio proporzionale agli anni ed al numero di sedute di esposizione. Questi dati supportano le indicazioni della IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro), ossia che l'abbronzatura ottenuta con lampade e/o lettini per l'abbronzatura è cancerogena per l'uomo e dovrebbe essere evitata per ridurre il rischio di melanoma della cute (17) [Livello di evidenza 2++].

Oltre al ruolo determinante dell'esposizione incontrollata ai raggi solari, nell'indurre l'insorgenza di melanoma, si stanno accumulando dati di letteratura sempre più consistenti, relativi ad una correlazione tra esposizione a derivati del petrolio e benzene e sviluppo di melanoma, specialmente in particolari posti di lavoro ed in sedi mai esposte al sole (18,19). Peraltro, agenti quali lo stesso benzene, sembrano in grado, attraverso l'attivazione di oncogeni, di indurre un'ulteriore progressione nella storia clinica del melanoma (20).

In Italia dati recenti del progetto SENTIERI dell'ISS-AIRTUM Working Group hanno eviden-

ziato un notevole aumento di incidenza del melanoma (+24% negli uomini e +14% nelle donne) nella popolazione residente in aree in prossimità di fonti ambientali di emissione/rilascio di inquinanti ambientali prodotti da industrie chimiche, petrolchimiche e raffinerie, acciaierie, centrali elettriche, miniere e/o cave, aree portuali, di amianto o di altre fibre minerali, discariche ed inceneritori) (21).

Anche la dieta potrebbe avere un ruolo nel rischio di sviluppare il melanoma; infatti il consumo di caffè, tè verde, pomodori, o broccoli potrebbe ridurre l'incidenza della malattia, mentre il consumo di agrumi (specialmente pompelmo) sembrerebbe associato ad un incremento del rischio (22, 23).

### 2.1.3 Fattori di rischio

I principali fattori di rischio per il melanoma includono: il numero di nevi comuni ed atipici, le caratteristiche fenotipiche, la storia familiare o personale di melanoma e/o di carcinomi e lesioni precancerose ed il pattern di esposizione alle radiazioni ultraviolette. [Livello di evidenza 1++ (9, 14, 23, 26), Livello di evidenza 2++ (25), Livello di evidenza 2+] (27) (Tabella 1).

## Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. *GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10* [internet]. Lyon, France: international agency for Research on Cancer; 2010. available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. *I numeri del Cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRT 2013*. [www.AIRTUM.it](http://www.AIRTUM.it)
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer Statistics 2014*. *CA Cancer J. Clin.* 2014; 64(1):9-29.
4. Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, et al. *Counseling and DANN testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the Melanoma Genetics Consortium*. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17:3245-3251.
5. Della Torre G, Pasini B, Frigerio S, et al. *CDKN2A and CDK4 mutation analysis in Italian melanoma-prone families: functional characterisation of a novel CDKN2A germ line mutation*. *Br. J. Cancer* 2001; 85:836-844.
6. Gabree M, Patel D, Rogers L. *Clinical applications of melanoma genetics*. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2014; 15(2):336-50.
7. *Genetic Counselling and Testing for Hereditary Melanoma (GENOMEL) Consortium*; [http://www.genomel.org/genetic\\_counselling/](http://www.genomel.org/genetic_counselling/) (2015).



8. Ivry GB, Ogle CA, Shim EK. Role of sun exposure in melanoma. *Dermatologic Surgery* 2006; 32:481-492.
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur. J. Cancer* 2005; 41(1):45-60.
10. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001; 12:69-82.
11. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(3):257-263.
12. Autier P, Boniol M, Doré JF. Is sunscreen use for melanoma prevention valid for all sun exposure circumstances. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(14):e425-6.
13. Goldenhersh MA, Koslowsky M. Increased melanoma after regular sunscreen use? *Clin. Oncol.* 2011; 29(18):e557-8
14. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbeds use: systematic review and metanalysis. *BMJ* 2012; 345:e4757.
15. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int. J. Cancer* 2007; 120(5):1116-22.
16. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19(6):1557-68.
17. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol.* 2009; 10(8):751-2.
18. Melhman MA. Causal relationship from exposure to chemicals in oil refining and chemical industries and malignant melanoma. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1076:822-8.
19. Sorahan T. Mortality of UK oil refinery and petroleum distribution workers, 1951-2003. *Occup. Med. (Lond)* 2007; 57(3):177-85.
20. Villano CM, Murphy KA, Akintobi A, White LA. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p- dioxin (TCDD) induces matrix metalloproteinase (MMP) expression and invasion in A2058 melanoma cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2006; 210(3):212-24.
21. Comba P, Ricci P, Iavarone I, et al. ISS-AIRTUM Working Group for the study of cancer incidence in contaminated sites. Cancer incidence in Italian contaminated sites. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2014; 50(2):186-91.
22. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 107(2).
23. Wu S, Han J, Feskanich D, et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2015. Epub ahead of print.
24. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur. J. Cancer.* 2005; 41(1):28-44.
25. Vourc'h-Jourdain M1, Martin L, Barbarot S. Large congenital melanocytic nevi: therapeutic management and melanoma risk: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 68(3):493-8.e1-14.
26. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur. J. Cancer.* 2005; 41(14):2040-59.
27. Youlten DR, Youl PH, Soyer HP, et al. Distribution of Subsequent Primary Invasive Melanomas Following a First Primary Invasive or In Situ Melanoma in Queensland, Australia, 1982-2010. *JAMA Dermatol.* 2014.



## Novità sulla fotoprotezione dalla letteratura scientifica internazionale

*Nella presente sezione sono riprodotti gli abstract di alcuni articoli scientifici sulla fotoprotezione apparsi di recente in letteratura e censiti da PubMed. I temi selezionati sono stati ritenuti particolarmente originali, perché affrontano la fotoprotezione da un punto di vista diverso, rispetto a quanto viene comunemente suggerito in chiave più tradizionale sulla protezione dai raggi ultravioletti. L'esposizione crescente della cute a fattori di rischio ambientali ed occupazionali, a diversi prodotti per l'igiene e la cosmesi ed a farmaci per uso topico, deve far riflettere sul perdurare dei meccanismi di difesa che la cute riveste attraverso propri sistemi di protezione endogeni verso le specie reattive dell'ossigeno ed i radicali liberi.*

*La capacità fotoprotettiva della cute si basa su sistemi antiossidanti endogeni enzimatici e non enzimatici e sull'attività scavenger di radicali liberi, che sono essenziali per la dermo-protezione. Altri aspetti comuni, ma non convenzionali, che la letteratura scientifica esamina per esercitare una fotoprotezione efficace, come il periodo di esposizione, la durata della stessa esposizione all'aria aperta, l'assunzione di alcune sostanze fotoprotettrici per via orale e la copertura del corpo con adeguato abbigliamento.*

*La conoscenza di questi e di altri fattori ritenuti non comuni è utile per inquadrare e indirizzare messaggi di educazione scientifica sulla salute, per migliorare l'attenzione verso categorie speciali di pazienti (pediatrici), al fine di evitare danni cutanei a breve e lungo termine, mantenendo il patrimonio individuale di vitamina D.*

**Donatella Tedeschi, MD**



*Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016; 17:1-12.

## Metabolic and redox barriers in the skin exposed to drugs and xenobiotics

Korkina L

Scientific Direction, Centre for Innovative Biotechnological Investigations 'NANOLAB', Moscow, Russia.

### ABSTRACT

**Introduction:** Growing exposure of human skin to environmental and occupational hazards, to numerous skin care/beauty products, and to topical drugs led to a biomedical concern regarding sustainability of cutaneous chemical defence that is essential for protection against intoxication. Since skin is the largest extra-hepatic drug/xenobiotic metabolising organ where redox-dependent metabolic pathways prevail, in this review, publications on metabolic processes leading to redox imbalance (oxidative stress) and its autocrine/endocrine impact to cutaneous drug/xenobiotic metabolism were scrutinised. Areas covered: Chemical and photo-chemical skin barriers contain metabolic and redox compartments: their protective and homeostatic functions. The review will examine the striking similarity of adaptive responses to exogenous chemical/photo-chemical stressors and endogenous toxins in cutaneous metabolic and redox system; the role(s) of xenobiotics/drugs and phase II enzymes in the endogenous antioxidant defence and maintenance of redox balance; redox regulation of interactions between metabolic and inflammatory responses in skin cells; skin diseases sharing metabolic and redox problems (contact dermatitis, lupus erythematosus, and vitiligo)

**Expert opinion:** Due to exceptional the redox dependence of cutaneous metabolic pathways and interaction of redox active metabolites/exogenous antioxidants with drug/xenobiotic metabolism, metabolic tests of topical xenobiotics/drugs should be combined with appropriate redox analyses and performed on 3D human skin models.



*Photochem. Photobiol. Sci.* 2016 Feb 18.

## Factors associated with photoprotection by body clothing coverage, particularly in non-summer months, among a New Zealand community sample

Reeder AI<sup>1</sup>, Gray AR<sup>2</sup>, Liley JB<sup>3</sup>, Scragg RK<sup>4</sup>, McKenzie RL<sup>3</sup>, Stewart AW<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Cancer Society of New Zealand Social & Behavioural Research Unit, Department of Preventive & Social Medicine, University of Otago Medical School, New Zealand.

<sup>2</sup>Department of Preventive & Social Medicine, University of Otago Medical School, New Zealand.

<sup>3</sup>National Institute of Water and Atmospheric Research, NIWA Lauder, Central Otago, New Zealand.

<sup>4</sup>School of Population Health, University of Auckland, New Zealand.

**ABSTRACT**

Clothing coverage is important for reducing skin cancer risk, but may also influence vitamin D sufficiency, so associated plausible predictors require investigation. Volunteers (18 to 85 years), with approximately equal numbers by sex and four ethnicity groups, were recruited in cities from two latitude bands: Auckland (36.9°S) and Dunedin (45.9°S). Baseline questionnaire, anthropometric and spectrophotometer skin colour data were collected and weather data obtained. Percent body coverage was calculated from eight week diary records. Potential independent predictors (unadjusted  $p < 0.25$ ) were included in adjusted models. Participants ( $n=506$ : Auckland  $n=334$ , Dunedin  $n=172$ ; mean age 48.4 years) were 62.7% female and had a median body clothing coverage of 81.6% (IQR 9.3%). Dunedin was cooler, less windy and had lower UVI levels than Auckland. From the fully adjusted model, increased coverage occurred in non-summer months (despite adjusting for weather), among Dunedin residents and Asians (compared to Europeans), during the middle of the day, with a dose response effect observed for greater age. Reduced coverage was associated with Pacific ethnicity and greater time spent outdoors. Additionally, higher temperatures were associated with reduced coverage, whereas increased cloud cover and wind speed were associated with increased coverage. Although the only potentially modifiable factors associated with clothing coverage were the time period and time spent outdoors, knowledge of these and other associated factors is useful for the framing and targeting of health promotion messages to potentially influence clothing coverage, facilitate erythema avoidance and maintain vitamin D sufficiency.



*Ann. Dermatol. Venereol.* 2016; 143(2):124-9.

## Comparison of various topical sun protection formulations, based on cosmetic vs. medical device status, using in vitro methods to assess their efficacy, photo-stability and water resistance

Couteau C, Papis E, Coiffard LJ.

LPiC, MMS, EA2160, Faculté de Pharmacie, Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, France.

**ABSTRACT**

**Background:** Within the European Union, sun protection products have long been considered cosmetics whereas in other parts of the world, such as the United States, they are considered as medicinal products. In France, sun protection products with medical device status have recently appeared. Our aim was to compare medical and cosmetic sun protection products.

**Materials and Methods:** We subjected 4 sun protection products to in vitro testing in order to determine their efficacy in the UVB and UVA ranges, as well as their photo-



stability and water resistance. We tested two cosmetic products (Dépiwhite S Soins photoprotecteur® SPF 50+ and Urgo cicatrices® SPF 30) and two class I medical devices (MD) (Actinica lotion® and Kelo-cote UV® Gel for scars). The main in vitro method used involved measuring the transmittance of a sample of each product applied to a dish containing poly(methyl methacrylate) using a spectrophotometer with integrating spheres. This method enabled us to determine the SPF of the various products as well as their photo-stability and degree of water resistance.

**Results:** Regarding efficacy, three of the four test products met the European recommendations governing sun protection products, i.e. a ratio between UVB and UVA protection of 3 or less, and a critical wavelength ( $\lambda_c$ ) of 370nm or higher. Actinica lotion® was the more effective of the two medical devices tested, and was also the most photo-stable, at least within the UVB range. All four products tested were water-resistant.

**Discussion:** The products tested, while having different status and different claims, exhibited equivalent filtration properties under the study conditions.



*JAMA Pediatr.* 2016 Feb 8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.4373.

## Effectiveness of a Multicomponent Sun Protection Program for Young Children: A Randomized Clinical Trial

Ho BK<sup>1</sup>, Reidy K<sup>1</sup>, Huerta I<sup>2</sup>, Dilley K<sup>2</sup>, Crawford S<sup>2</sup>, Hultgren BA<sup>3</sup>, Mallett KA<sup>3</sup>, Turrisi R<sup>3</sup>, Robinson JK<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois.

<sup>2</sup>Advocate Children's Hospital, Park Ridge and Oak Lawn, Illinois.

<sup>3</sup>Biobehavioral Health and Prevention Research Center, Pennsylvania State University, University Park.

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois.

### ABSTRACT

**Importance:** Emphasizing sun protection behaviors among young children may minimize sun damage and foster lifelong sun protection behaviors that will reduce the likelihood of developing skin cancer, especially melanoma.

**Objective:** To determine whether a multicomponent sun protection program delivered in pediatric clinics during the summer could increase summertime sun protection among young children.

**Design, Setting, And Participants:** Randomized controlled clinical trial with 4-week follow-up that included 300 parents or relatives (hereafter simply referred to as caregivers [mean age, 36.0 years]) who brought the child (2-6 years of age) in their care to an Advocate Medical Group clinic during the period from May 15 to August 14, 2015. Of the 300 caregiver-child pairs, 153 (51.0%) were randomly assigned to receive a read-along book, swim shirt, and weekly text-message reminders related to sun protection behaviors (intervention group) and 147 (49.0%) were ran-



domly assigned to receive the information usually provided at a well-child visit (control group). Data analysis was performed from August 20 to 30, 2015.

**Intervention:** Multicomponent sun protection program composed of a read-along book, swim shirt, and weekly text-message reminders related to sun protection behaviors.

**Main Outcomes And Measures:** Outcomes were caregiver-reported use of sun protection by the child (seeking shade and wearing sun-protective clothing and sunscreen) using a 5-point Likert scale, duration of outdoor activities, and number of children who had sunburn or skin irritation. The biologic measurement of the skin pigment of a child's arm was performed with a spectrophotometer at baseline and 4 weeks later.

**Results:** Of the 300 caregiver-child pairs, the 153 children in the intervention group had significantly higher scores related to sun protection behaviors on both sunny (mean [SE], 15.748 [0.267] for the intervention group; mean [SE], 14.780 [0.282] for the control group; mean difference, 0.968) and cloudy days (mean [SE], 14.286 [0.282] for the intervention group; mean [SE], 12.850 [0.297] for the control group; mean difference, 1.436). Examination of pigmentary changes by spectrophotometry revealed that the children in the control group significantly increased their melanin levels, whereas the children in the intervention group did not have a significant change in melanin level on their protected upper arms ( $P < .001$  for skin type 1,  $P = .008$  for skin type 2, and  $P < .001$  for skin types 4-6).

**Conclusions And Relevance:** A multicomponent intervention using text-message reminders and distribution of read-along books and swim shirts was associated with increased sun protection behaviors among young children. This was corroborated by a smaller change in skin pigment among children receiving the intervention. This implementable program can help augment anticipatory sun protection guidance in pediatric clinics and decrease children's future skin cancer risk.



*Int J Environ Res Public Health.* 2016; 19;13(1).

## Sun Exposure Prevalence and Associated Skin Health Habits: Results from the Austrian Population-Based UVSkinRisk Survey

Haluzá D<sup>1</sup>, Simic S<sup>2</sup>, Moshammer H<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Environmental Health, Center for Public Health, Medical University of Vienna, Austria.

<sup>2</sup>Institute of Meteorology, University of Natural Resources and Life Sciences, Vienna, Austria.

<sup>3</sup>Institute of Environmental Health, Center for Public Health, Medical University of Vienna, Austria.

### ABSTRACT

Recreational sun exposure accounts for a large number of acute and chronic dermatological diseases, including skin cancer. This study aimed at estimating the one-year prevalence of sun exposure and skin health-associated knowledge and attitudes among Austrian citizens. The population-based UVSkinRisk



survey investigated a representative sample of Austrian adults using a structured questionnaire. In total, 1500 study subjects (median age 33.0 years, 50.5% females) participated in this questionnaire survey. Among study participants, prevalence of sun exposure was 47%, with slightly higher rates in males (48%) compared to females (46%). Younger age, lower professional category, darker skin type, motives to tan, sunbed use, sunburn, and outdoor sport activity increased the odds for prevalent sun exposure. This is the first population-based study evaluating the prevailing sun exposure and recreational habits influencing skin health among Austrian citizens. Despite public media campaigns educating on the harmful effects of sunlight exposure, we found a high prevalence of self-reported sunlight exposure.

The results suggest that multifaceted socio-cultural characteristics stimulate recreational sun exposure and tanning habits. Communicating individualized Public (Skin) Health messages might be the key to prevent photo-induced skin health hazards in light-skinned populations. The practical and theoretical implications of these findings are discussed.

*An. Bras. Dermatol.* 2014; 89(6 Suppl 1):1-74.

## Brazilian consensus on photoprotection

Schalka S<sup>1</sup>, Steiner D<sup>2</sup>, Ravelli FN<sup>3</sup>, Steiner T<sup>2</sup>, Terena AC<sup>4</sup>, Marçon CR<sup>5</sup>, Ayres EL<sup>6</sup>, Addor FA<sup>7</sup>, Miot HA<sup>8</sup>, Ponzio H<sup>9</sup>, Duarte I<sup>5</sup>, Neffá J<sup>10</sup>, Cunha JA<sup>2</sup>, Boza JC<sup>11</sup>, Samorano Lde P<sup>12</sup>, Corrêa Mde P<sup>13</sup>, Maia M<sup>5</sup>, Nasser N<sup>14</sup>, Leite OM<sup>15</sup>, Lopes OS, Oliveira PD, Meyer RL, Cestari T, Reis VM, Rego VR; Brazilian Society of Dermatology.

<sup>1</sup>Photobiology Department, Sociedade Brasileira de Dermatologia, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>2</sup>University of Mogi das Cruzes, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>3</sup>ProMatre, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Hospital of the Military Police of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

<sup>5</sup>Charity Hospital, Santa Casa de Misericórdia, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>6</sup>Center of Dermatology Prof. Rene Garrido Neves, City Health Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>7</sup>MEDCIN Skin Institute, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>8</sup>São Paulo State University, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>9</sup>Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>10</sup>Fluminense Federal University, Niterói, RJ, Brazil.

<sup>11</sup>Teaching Hospital of Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>12</sup>University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

<sup>13</sup>Federal University of Itajubá, Itajubá, MG, Brazil.

<sup>14</sup>Federal University of Santa Catarina, Blumenau, SC, Brazil.

<sup>15</sup>Federal University of Campina Grande, Campina Grande, PB, Brazil.

### ABSTRACT

Brazil is a country of continental dimensions with a large heterogeneity of climates and massive mixing of the population. Almost the entire national territory is located between the Equator and the Tropic of Capricorn, and the Earth axial tilt to the south certainly makes Brazil one of the countries of the world with greater extent of land in proximity to the sun. The Brazilian coastline, where most of its population lives, is more than 8,500 km long. Due to geographic characteristics and cultural trends, Brazilians are among the peoples with the highest annual exposure to the sun. Epidemiological data show a continuing increase in the inci-



Thus the Brazilian Society of Dermatology has developed the Brazilian Consensus on Photoprotection, the first official document on photoprotection developed in Brazil for Brazilians, with recommendations on matters involving photoprotection.

dence of non-melanoma and melanoma skin cancers. Photoprotection can be understood as a set of measures aimed at reducing sun exposure and at preventing the development of acute and chronic actinic damage.

Due to the peculiarities of Brazilian territory and culture, it would not be advisable to replicate the concepts of photoprotection from other developed countries, places with completely different climates and populations.

*Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2014; 30(2-3):102-11.

## Oral and systemic photoprotection

Chen AC<sup>1</sup>, Damian DL, Halliday GM.

<sup>1</sup>Discipline of Dermatology, Bosch Institute, Central Clinical School, University of Sydney, Sydney, Australia; Dermatology, Sydney Cancer Centre, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia.

### ABSTRACT

Photoprotection can be provided not only by ultraviolet (UV) blockers but also by oral substances. Epidemiologically identified associations between foods and skin cancer and interventional experiments have discovered mechanisms of UV skin damage. These approaches have identified oral substances that are photoprotective in humans. UV inhibits adenosine triphosphate (ATP) production causing an energy crisis, which prevents optimal skin immunity and DNA repair.

Enhancing ATP production with oral nicotinamide protects from UV immunosuppression, enhances DNA repair and reduces skin cancer in humans.

Reactive oxygen species also contribute to photodamage. Nontoxic substances consumed in the diet, or available as oral supplements, can protect the skin by multiple potential mechanisms. These substances include polyphenols in fruit, vegetables, wine, tea and caffeine-containing foods. UV-induced prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) contributes to photodamage.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and food substances reduce production of this lipid mediator. Fish oils are photoprotective, at least partially by reducing PGE<sub>2</sub>. Orally consumed substances, either in the diet or as supplements, can influence cutaneous responses to UV. A current research goal is to develop an oral supplement that could be used in conjunction with other sun protective strategies in order to provide improved protection from sunlight.





## Efficacia e sicurezza degli integratori alimentari nella riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo

Maria Perticone

### Colesterolo

Il colesterolo è una sostanza fondamentale per numerosi processi metabolici del nostro organismo, rappresentando una componente essenziale di alcuni ormoni e delle membrane cellulari. Tuttavia, elevati livelli di colesterolo nel sangue (in particolare della componente LDL, low density lipoprotein) rappresentano un importante fattore di rischio cardiovascolare, in quanto esso è coinvolto nella formazione della placca aterosclerotica.

Infatti, quando le LDL subiscono il processo di ossidazione, promuovono l'accumulo di monociti nella parete vascolare e favoriscono la formazione delle cellule schiumose, dalle quali ha origine l'intero processo di formazione della placca aterosclerotica (Figura 1).

A differenza di molti altri fattori di rischio cardiovascolare, l'ipercolesterolemia è percepita come una minaccia per la salute anche dalla popolazione generale, la quale presta molta

attenzione ai livelli di colesterolemia, e spesso adotta spontaneamente regimi dietetici poveri di grassi al fine di ridurre i livelli ematici di colesterolo. Tuttavia, la colesterolemia non è determinata esclusivamente dalla quota di colesterolo introdotto con la dieta, ma parte del colesterolo deriva dalla produzione endogena dello stesso.

Fortunatamente, il medico ha a disposizione un discreto armamentario terapeutico per trattare l'ipercolesterolemia o, comunque, per portare a target i livelli di colesterolo LDL.

### Farmaci ipocolesterolemizzanti

Per lungo tempo le **statine** hanno rappresentato l'unica classe di farmaci in grado di ridurre la colesterolemia, mediante l'inibizione dell'enzima idrossi-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, responsabile della trasformazione dell'idrossimetilglutaril-coenzima-A in acido mevalonico, una delle tappe iniziali della biosintesi del colesterolo endogeno (Figura 2). Tuttavia, la terapia con statine è spesso accompagnata da alcuni effetti collaterali (nausea, diarrea, mialgie, rabdomiolisi, rialzo delle transaminasi) che costituiscono uno dei principali motivi di interruzione del trattamento, con conseguente mancato raggiungimento del target, ed aumento del rischio di eventi cardio-cerebrovascolari. Inoltre, bisogna sottolineare che spesso l'assunzione di altri farmaci può modificare l'assorbimento delle statine, aumentando il rischio di effetti collaterali; ciò è importante soprattutto nei pazienti anziani, spesso in politerapia. Negli ultimi anni le opzioni tera-



**Figura 1.** Placca aterosclerotica fissurata con formazione del trombo endovasale.



**Figura 2.** Via di sintesi del colesterolo endogeno.

peutiche per il trattamento dell'ipercolesterolemia sono aumentate, grazie all'avvento dell'**ezetimibe** (riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo) e del recentissimo **evolocumab**, anticorpo monoclonale in grado di degradare i recettori per le LDL.

## Steroli e stanoli vegetali

In questo scenario si sono recentemente inseriti alcuni prodotti di origine vegetale (fitosteroli e fitostanoli) che si sono dimostrati efficaci nella riduzione dei livelli ematici di colesterolo. Fitosteroli e fitostanoli sono normali componenti bioattivi di diverse piante e di vari alimenti di origine vegetale. Sono strutturalmente (e funzionalmente) analoghi al colesterolo.

Le principali fonti alimentari di steroli e stanoli sono gli oli vegetali ed i cereali, ma, a causa del bassissimo assorbimento intestinale, le quantità di fitosteroli e fitostanoli assunti con la dieta non sono sufficienti a garantire l'effetto ipocolesterolemizzante di queste sostanze, che devono pertanto essere ingerite sotto forma di integratori. Fitosteroli e fitostanoli agiscono riducendo l'assorbimento intestinale del colesterolo esogeno di circa il 30-40%, mediante l'inibizione competitiva dell'incorporazione del colesterolo nelle micelle miste responsabili del trasporto del colesterolo alimentare e biliare attraverso la barriera intestinale.

Studi clinici hanno dimostrato che l'entità della riduzione del colesterolo LDL con gli steroli/stanoli vegetali è indipendente dalla dieta di base. È stato osservato che l'aggiunta di 2,3 g/die di questi composti è efficiente a raddoppiare l'effetto della dieta ipolipidica (step 1 dietetico consigliato dal *National Cholesterol Education Program* – NCEP) con riduzioni complessive del livello di colesterolo LDL dell'ordine del 23%.

A supporto dell'efficacia dei fitosteroli nella riduzione dei livelli ematici di colesterolo LDL esiste una discreta mole di studi clinici. I dati disponibili attestano intorno al 10% la riduzione del colesterolo LDL ottenibile con l'assunzione regolare di steroli/stanoli vegetali. Inoltre, una metanalisi di 59 studi condotti tra il 1992 ed il 2006 ha dimostrato una riduzione media di 12.09 mg/dl rispetto a placebo ( $p < 0.0001$ ) del colesterolo LDL.



Negli stessi studi è stata inoltre documentata una pari riduzione anche del colesterolo totale. L'effetto sui trigliceridi è più modesto (-8.9 mg/dl), ma anch'esso significativo. Un dato interessante, con ricadute positive sulla pratica clinica, è che la riduzione assoluta del colesterolo LDL osservata con l'assunzione dei fitosteroli è direttamente proporzionale all'età dei pazienti.

Ciò risulta particolarmente importante nei soggetti anziani, già in politerapia per altre comorbilità, non candidati alla terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia, nei quali si desidera comunque ottenere una riduzione del colesterolo LDL.

Un altro dato interessante è che gli steroli vegetali sono efficaci nella riduzione dell'assorbimento del colesterolo esogeno, indipendentemente dalla dieta.

Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità degli steroli/stanoli, un Panel di esperti della *European Society of Atherosclerosis* ha validato la supplementazione orale con fitosteroli e fitostanoli per la riduzione efficace del colesterolo LDL anche in associazione alle statine, sottolineandone l'assenza di effetti collaterali (rendendoli quindi idonei all'utilizzo nel lungo termine).

Esistono inoltre numerosi dati a supporto dell'utilizzo dei fitosteroli in aggiunta alla terapia con statine allo scopo di ottenere una maggiore riduzione del colesterolo LDL (attestata intorno al 7-20%), senza ricorrere all'aumento del dosaggio della statina, minimizzando così i potenziali effetti collaterali di questi farmaci.

Questi sono dati decisamente incoraggianti, se si pensa che con il raddoppio del dosaggio della statina si ottiene, mediamente, un aumento del 6% dell'effetto ipocolesterolemizzante.

### Monacolina e Idrossitirosolo

Oltre agli steroli/stanoli, esistono altri elementi di origine vegetale con documentata attività ipocolesterolemizzante.

Si tratta della monacolina K e dell'idrossitirosolo, un fitocomposto contenuto nelle olive. La **monacolina K** è un metabolita del fungo *Monascus ruber*, un lievito del riso rosso fermentato, con spiccata attività di inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi.

Esistono dati a supporto dell'efficacia della monacolina K nella riduzione sia del colesterolo totale (-23%) che della componente LDL (-31%), nonché dell'incremento di circa il 20% dei valori di HDL.

Tale sostanza ha mostrato effetti positivi anche in uno studio di prevenzione cardiovascolare secondaria.

L'**idrossitirosolo** è invece in grado di ridurre significativamente l'ossidazione delle LDL.

Pertanto, l'utilizzo combinato dei tre composti (steroli/stanoli, monacolina K, idrossitirosolo) è particolarmente efficace nella riduzione dei livelli ematici di colesterolo e del conseguente rischio di eventi cardio-cerebrovascolari, in quanto agisce su tre vie contemporaneamente:

- **assorbimento del colesterolo esogeno** (stanoli/steroli),
- **sintesi del colesterolo endogeno** (monacolina K),
- **ossidazione delle LDL** (idrossitirosolo).

### Conclusioni

La terapia dell'ipercolesterolemia e la conseguente prevenzione cardio-cerebrovascolare, oggi si può avvalere dell'ausilio di composti di origine vegetale (fitosteroli/fitostanoli, monacolina K, idrossitirosolo) con dimostrata efficacia e sicurezza, in grado di ridurre significativamente il colesterolo LDL. L'ampia maneggevolezza di questi composti li rende idonei sia all'utilizzo in associazione alla dieta ipolipidica, che alle statine, per potenziarne l'effetto.

### Lettere consigliate

Gylling H, Plat J, Turley S, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014; 232:346-360.

Volpe R, Cicero AFG (2014). In: Milei J, Ambrosio G, Editors. *Recent Advance in Cardiology: Non-Pharmacological treatment of hypercholesterolemia*; 25-54. New York: Nova Science Publishers Inc.

Abu Mweis SS, Barake R, Jones P. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008.



*de Jong A, Plat J, Lutjohann D, et al. Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on lipid and lipoprotein metabolism in subjects on statin treatment. Br J Nutr 2008; 100:937-941.*

*Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ. AHA Science Advisory. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for health-care professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. Circulation 2001; 103:1177-1179.*

*Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myo-*

*cardial infarction. Am J Cardiol 2008; 101:1689-1693.*

*Wang J, Lu Z, Chi J, et al. Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine. Curr Ther Res 1997; 58(12):964-978.*

*Bulotta S, Celano M, Lepore SM, et al. Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: focus on protection against cardiovascular and metabolic diseases. Journal of Translational Medicine 2014; 12:219.*

*Figura 1 fornita dall'autore e sotto la sua responsabilità*



10° INCONTRO NAZIONALE

# ISPLAD - ADOI

Presidente: Federico **Ricciuti**

**SALERNO, 12 - 14 MAGGIO 2016**

**TOPICS**

**DERMATOLOGIA E ...**

**COSMETOLOGIA**

**GINECOLOGIA**

**MEDICINA LEGALE**

**ONCOLOGIA**

**REUMATOLOGIA**

**TERMALISMO**

**FOTOINVECCHIAMENTO**

**ORTICARIA**

**PRURITO**

**PSORIASI**

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:



Via Parsano, 6/b | 80067 Sorrento (NA)

tel. 081 8784606 | 081 8073525

fax 081 8071930

Via S. Agata, 8 | 06049 Spoleto (PG) | tel. 0743 220211

info@italymeeting.it | www.italymeeting.it

**PRESIDENTE DELL'INCONTRO:**

Federico **Ricciuti**

**COMITATO SCIENTIFICO:**

Antonio **Cristaudo**, Ornella **De Pità**,  
Antonino **Di Pietro**, Andrea **Romani**

**SEGRETERIA SCIENTIFICA:**

V.C. **Battarra**, V. **Bettoli**, M. **Bucci**, C. **Cardinali**,  
G. **Ferranti**, F.M. **Larussa**, I. **Luppino**, G. **Malara**,  
A. **Malasoma**, P. **Mulas**, E. **Perosino**, M. **Romagnoli**,  
G. **Scarcella**, S. **Simonetti**, C. **Veller Fornasa**,  
L. **Zichichi**

**COMITATO LOCALE:**

B. **Brunetti**, D. **Donadio**, D. **Giorgiano**, L. **Ligrone**,  
C. **Marino**, D. **Postiglione**

**PROVIDER ECM:**

A.D.O.I. n. **3934**

**ECM:**

Evento n. **3934 - 152983** - sono stati assegnati n. **11,5** crediti  
per Medico Chirurgo



## ISTRUZIONI AGLI AUTORI

### Obiettivo della rivista

La medicina è un'arte che viene esercitata mentre la si sta scoprendo. Ogni giorno la ricerca scientifica produce una notevole messe di risultati che, per avere un'applicazione pratica sull'uomo, devono essere sottoposti al ponderato giudizio dell'esperienza.

Con "Scripta MEDICA" i più importanti esperti dei vari settori della medicina mettono a disposizione dei colleghi le conoscenze maturate attraverso la costante frequentazione della corsia, del laboratorio e della biblioteca.

Lo scopo di "Scripta MEDICA" è quello di fornire al medico un valido strumento di aggiornamento che l'aiuti nel quotidiano svolgimento della professione.

### Preparazione degli articoli

Gli **articoli** devono essere dattiloscritti utilizzando Word. La prima pagina deve contenere: titolo, nome e cognome degli autori, istituzione di appartenenza e relativo indirizzo e-mail. Per la bibliografia, che deve essere essenziale, attenersi agli "Uniform Requirements for Manuscript submitted to Biomedical Journals" (New Eng J Med 1997; 336:309). Più precisamente, le referenze bibliografiche devono essere numerate progressivamente nell'ordine in cui sono citate nel testo (in numeri arabi tra parentesi). I titoli delle riviste devono essere abbreviate secondo lo stile utilizzato nell'*Index Medicus* (la lista può essere eventualmente ottenuta al seguente sito web: <http://www.nlm.nih.gov>).

### Articoli standard di riviste

Parkin MD, Clayton D, Black RJ, et al. Childhood leukemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006.

### Articoli con organizzazioni come autore

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. *Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines.* *Med J Aust* 1996; 164:282.

### Articoli in supplementi al volume

Shen HM. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 1):275.

### Articoli in supplementi al fascicolo

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89.

### Libri senza curatori dell'edizione

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skill for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publisher; 1996.

### Libri con curatori dell'edizione come autori

Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people.* New York: Churchill Livingstone; 1996.

### Libri con organizzazioni come autore ed editore

Institute of Medicine (US). *Looking at the future of the Medical program.* Washington (DC): The Institute; 1992.

### Capitolo di un libro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management.* 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p.465.

### Figure e Tabelle

Per favorire la comprensione e la memorizzazione del testo è raccomandato l'impiego di figure e tabelle.

Per **illustrazioni** tratte da altre pubblicazioni è necessario che l'Autore fornisca il permesso scritto di riproduzione. Le figure (disegni, grafici, schemi, fotografie) devono essere numerate con numeri arabi secondo l'ordine con cui vengono citate nel testo ed accompagnate da didascalie.

Le **fotografie** devono essere inviate come immagini elettroniche (formato JPEG o TIFF) in alta risoluzione.

Ciascuna **tabella** deve essere redatta su un singolo foglio, recare una didascalia ed essere numerata con numeri arabi secondo l'ordine con cui viene citata nel testo.

### Caso clinico e Tesi di Laurea

"Scripta MEDICA" prevede anche le seguenti rubriche:

"**Caso clinico**" (in cui viene riportata un'osservazione clinica, con corredo iconografico, che non necessariamente deve essere rara, ma piuttosto di interesse didattico) e

"**Tesi di laurea**" (in cui viene condensata in poche pagine una tesi di laurea che abbia ottenuto risultati di interesse nella pratica medica). Per queste rubriche il dattiloscritto non deve superare le sei cartelle e deve essere redatto secondo le regole già esposte per gli articoli.

### Come e dove inviare gli articoli

Gli articoli vanno spediti al seguente indirizzo e-mail:

**E-mail: [scriman@tin.it](mailto:scriman@tin.it)**

Edizioni Scripta Manent s.n.c.

Via Bassini, 41 - 20133 Milano

Tel. 0270608091

