



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Dipartimento di Biologia e Biotechnologie “L. Spallanzani”

Laurea Magistrale in Biotechnologie Avanzate

*Valutazione dell'efficacia di un trattamento cosmetico nel ridurre
le manifestazioni tipiche dell'alopecia androgenetica*

Relatore

Prof.ssa Ornella Pastoris

Correlatore

Dott.ssa Chiara Pecoraro

Tesi Sperimentale di

Bianca Elena Toma

Anno Accademico 2024/2025

Sommario

1. INTRODUZIONE	4
1.1) Definizione di prodotto cosmetico	4
1.2) Regolamento (CE) n. 1223/2009	6
1.3) Testing	10
1.3.1) Regolamento (UE) 655/2013 - Claim	10
1.3.2) Test in vivo	13
1.3.3) CDC Istituto di Ricerche Dermo-cliniche	15
2) BASI ANATOMICHE E FISIOPATOLOGICHE	16
2.1) Anatomia del follicolo pilifero	16
2.2) Struttura	17
2.2.1) Epidermide – generalità sulla cute e sul tessuto sottocutaneo	17
2.2.2) Porzione superiore del follicolo	20
2.2.3) Porzione inferiore del follicolo	21
2.2.4) Annessi – ghiandola sebacea e muscolo erettore del pelo	22
2.3) Ciclo di crescita del follicolo pilifero	23
2.3.1) Anagen	24
2.3.2) Catagen	25
2.3.3) Telogen	26
2.3.4) Exogen	26
2.3.5) Teloptosi	27
2.3.6) Kenogen	27
2.4) Alterazioni del follicolo pilifero	28
3) ALOPECIA ANDROGENETICA	29
3.1) Definizione e classificazione	29
3.2) Meccanismi - fisiopatologia	30
3.3) Aspetti clinici	33
3.3.1) Uomini	33
3.3.2) Donne	35
3.4) Impatto psicosociale	36
4) TRATTAMENTI	37
4.1) Terapia medica	37

4.2) Trattamenti cosmetici.....	37
5) SCOPO DEL LAVORO	39
6) MATERIALI E METODI	40
6.1) Trattamento oggetto di studio	40
6.2) Disegno dello studio sperimentale.....	43
6.3) Arruolamento.....	45
6.4) Analisi strumentali	46
6.4.1) FotoFinder Trichoscale pro	46
6.4.2) Digital Microscope HRX-01	47
6.5) Analisi dei dati e analisi statistica	49
6.5.1) Endpoint quantitativo	50
6.5.2) Endpoint quantitativo discreto	51
6.5.3) Endpoint qualitativo	52
6.5.4) Valutazioni soggettive.....	53
7) RISULTATI E DISCUSSIONE	55
8) CONCLUSIONI.....	73
BIBLIOGRAFIA	74

1. INTRODUZIONE

1.1) Definizione di prodotto cosmetico

Cosmesi è una parola di origine greca che deriva da *kósmos*, cioè *ordine*.

La storia della cosmesi ha origini antichissime e si è sviluppata insieme all'uomo, diventando in tempi più recenti una vera e propria industria, basata sulla continua ricerca.

La prima prova archeologica dell'uso dei cosmetici risale al 5000 a.C. nell'Antico Egitto. Gli Egizi, infatti, la consideravano un'arte sacra, utilizzata nelle funzioni religiose. Inoltre, davano molta importanza a profumi e oli essenziali, oggetti ritrovati successivamente nel corso della storia all'interno delle piramidi assieme alle mummie dei faraoni (McMullen & Dell'Acqua, 2023).

Greci e Romani valorizzavano invece, mediante l'impiego della cosmesi, l'equilibrio, la bellezza naturale e lo status sociale. Essi misero in atto una vera e propria scienza cosmetica basata su ingredienti naturali come l'olio d'oliva e piante tintorie, il *fucus* per dipingere le labbra e le guance, mentre il carbone era utilizzato per contornare gli occhi.

Nel Cinquecento, in Italia, fu Caterina De' Medici a dare impulso alla vera produzione e diffusione dei cosmetici, in quanto essa stessa ne faceva largo uso per curare la bellezza del viso, del corpo e dei capelli.

Nel Settecento si diffusero ampiamente maquillage, parrucche e profumi, strumenti utilizzati per valorizzare l'aspetto delle nobildonne durante i balli che si tenevano nei palazzi delle principali città europee.

Si arriva al Novecento, periodo durante il quale il settore cosmetico iniziò a intrecciarsi sempre di più con quello della moda, anche grazie a figure di spicco come Coco Chanel. Dopo la Seconda guerra mondiale nacquero vere e proprie industrie della bellezza, segnando il passaggio della cosmesi artigianale a quella industriale e scientificamente strutturata.

La cosmesi, una pratica le cui radici affondano in epoche molto antiche, è sempre stata ampiamente usata, ma non priva di rischi. Per secoli, infatti, i prodotti contenevano ingredienti dannosi come piombo e mercurio, che potevano causare seri problemi di

salute. Proprio tali criticità portarono, nel corso del Novecento, alla necessità di introdurre normative specifiche volte a garantire la sicurezza dei consumatori. Le prime regolamentazioni organiche nacquero negli Stati Uniti con il *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* del 1938, mentre in Europa si sviluppò progressivamente un sistema normativo armonizzato (Acheson & McEntire, 2014).

Un passaggio fondamentale fu rappresentato dalla Direttiva 76/768/CEE che stabilì per la prima volta dei criteri comuni per la sicurezza dei prodotti cosmetici all'interno della Comunità Europea, introducendo il concetto di lista positiva e negativa degli ingredienti e l'obbligo di valutazione della sicurezza. Tuttavia, tale direttiva, pur essendo stata aggiornata più volte, presentava alcuni limiti legati soprattutto alla sua natura giuridica. Infatti, trattandosi di una direttiva, essa richiedeva il recepimento da parte dei singoli stati membri, portando all'instaurarsi di differenze applicative tra i vari paesi dell'Unione Europea.

Successivamente l'evoluzione scientifica e tecnologica rese necessaria una normativa più aggiornata e rigorosa, portando all'adozione del Regolamento (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici, attualmente in vigore. In particolare, il nuovo regolamento ha introdotto importanti novità per quanto riguarda l'obbligo della valutazione della sicurezza dei cosmetici, la definizione della figura della Persona Responsabile, l'istituzione del Product Information File (PIF) e il divieto completo della sperimentazione animale per i prodotti cosmetici e i loro ingredienti. Tali cambiamenti hanno consentito di garantire una maggiore armonizzazione normativa e un più elevato livello di protezione della salute dei consumatori.

L'impiego dei cosmetici è ormai profondamente integrato nella vita quotidiana dei consumatori. Negli ultimi anni, si è registrato un crescente interesse nei confronti della qualità, della tollerabilità cutanea e della performance funzionale dei cosmetici, spingendo l'industria e i centri di ricerca verso lo sviluppo di formulazioni sempre più innovative. In questo contesto, si è affermata la tendenza alla sostituzione di ingredienti di sintesi con sostanze di origine naturale, nonché l'introduzione di approcci basati sull'evidenza scientifica, con studi clinici mirati a dimostrare l'efficacia dei prodotti.

1.2) Regolamento (CE) n. 1223/2009

Il Regolamento (CE) n. 1223/2009 è la normativa europea che disciplina la sicurezza, la composizione, l'etichettatura e la commercializzazione dei prodotti cosmetici nell'Unione Europea. Nasce con l'obiettivo di garantire un elevato livello di tutela della salute umana e assicurare l'armonizzazione del mercato interno, sostituendo la precedente direttiva 76/768/CEE.

Tra gli aspetti salienti di questo regolamento, nell'Articolo 2.1.a si trova la definizione di prodotto cosmetico, ovvero *“qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei”* (Gazzetta Ufficiale Dell'Unione Europea, 2009a).

Quindi, questo regolamento definisce con precisione tre aspetti fondamentali: la natura del prodotto cosmetico, il sito di applicazione e la finalità d'uso.

- Sono classificati come cosmetici le sostanze o le miscele destinate ad essere applicate soltanto sulla superficie esterna del corpo umano (pelle, capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni), nonché sui denti e sulle mucose della cavità orale, con lo scopo di svolgere una funzione estetica o igienica.
- Per quanto riguarda l'ambito di applicazione, i prodotti cosmetici sono destinati a uso topico o locale. Infatti, non rientrano in questa categoria i prodotti destinati ad essere ingeriti, inalati, iniettati o assunti per via sistemica poiché il loro meccanismo d'azione e la destinazione d'uso esulano dalla definizione normativa di cosmetico.
- I cosmetici hanno finalità specifiche quali detergere, profumare, modificare l'aspetto esteriore, proteggere, mantenere in buone condizioni o correggere odori corporei delle superfici su cui vengono applicati. Non sono invece considerati cosmetici i prodotti destinati a curare, prevenire o trattare patologie o disfunzioni.

La distinzione tra cosmetico, dispositivo medico e farmaco è fondamentale al fine di garantire un uso sicuro e consapevole del prodotto.

Secondo il Regolamento (CE) n.1223/2009 “*per stabilire se un prodotto debba essere considerato prodotto cosmetico è opportuno basarsi sulla valutazione caso per caso, tenendo conto di tutte le caratteristiche del prodotto in questione. I prodotti cosmetici possono comprendere creme, emulsioni, lozioni, gel e oli per la pelle, maschere di bellezza, fondotinta (liquidi, paste, ciprie), cipria, talco per il dopobagno e per l’igiene corporale, saponi di bellezza, saponi deodoranti, profumi, acque da toilette ed acqua di colonia, preparazioni per bagni e docce (sali, schiume, oli, gel), prodotti per la depilazione, deodoranti e antitranspiranti, tinture per capelli, prodotti per l’ondulazione, la stiratura e il fissaggio, prodotti per la messa in piega, prodotti per pulire i capelli (lozioni, polveri, shampoo), prodotti per mantenere i capelli in forma (lozioni, creme, oli), prodotti per l’acconciatura dei capelli (lozioni, lacche, brillantine), prodotti per la rasatura (creme, schiume, lozioni), prodotti per il trucco e lo strucco, prodotti destinati ad essere applicati sulle labbra, prodotti per l’igiene dei denti e della bocca, prodotti per la cura delle unghie e lacche per le stesse, prodotti per l’igiene intima esterna, prodotti solari, prodotti autoabbronzanti, prodotti per schiarire la pelle e prodotti antirughe*” (Gazzetta Ufficiale Dell’Unione Europea, 2009a).

Quindi, il Regolamento (CE) n. 1223/2009, entrato in vigore nel luglio del 2013, rappresenta un punto di riferimento per la sicurezza e la regolamentazione dei cosmetici in Europa. L’obiettivo principale di questo regolamento è garantire la salute dei consumatori, assicurando una libera circolazione dei cosmetici nel mercato interno.

Vale la pena sottolineare che nel corso degli ultimi anni, la normativa europea in materia di cosmetici ha subito diverse variazioni. Un punto cruciale è stato il progressivo divieto dell’utilizzo di test sugli animali ai fini cosmetici. Con l’adeguamento normativo del 2003, noto come settima modifica alla Direttiva 76/768/CEE del luglio 1976, sono stati definiti diversi step fondamentali per eliminare queste pratiche.

Inizialmente è stato vietato il ricorso ai test sugli animali per tutte le sperimentazioni per le quali erano già disponibili dei metodi alternativi.

A partire dal 2004, è stato introdotto il divieto di testare prodotti cosmetici finiti sugli animali all’interno del territorio dell’Unione Europea.

Nel 2009 è stato introdotto il cosiddetto *Testing Ban (Divieto di test)* con lo scopo di estendere il divieto di sperimentazione animale anche agli ingredienti cosmetici. Sempre nello stesso anno è entrato in vigore anche il *Marketing Ban (Divieto di commercializzazione)*, che invece proibisce la commercializzazione all'interno dell'Unione Europea di prodotti cosmetici la cui formulazione finale, o uno o più ingredienti, siano stati testati su animali.

Fino al marzo 2013, la normativa europea prevedeva una deroga che consentiva la commercializzazione di prodotti cosmetici contenenti ingredienti testati su animali, a condizione che tali test fossero stati condotti al di fuori dei confini dell'Unione Europea. Tale eccezione era giustificata dall'assenza, in quel periodo, di metodi alternativi adeguati, scientificamente riconosciuti dal *Centro di Validazione Europeo per i metodi alternativi (EURL ECVAM)* (Cosmetics Europe – The Personal Care Association, 2019; European Parliament; Council of the European Union, 2009).

Pertanto, l'11 marzo 2013 segna un punto di svolta nella regolamentazione europea perché entra in vigore il divieto totale di utilizzo di animali per testare i prodotti cosmetici. In quest'ottica, la regola delle 3 R (*Replacement, Reduction, Refinement*) gioca un ruolo chiave nell'orientare la ricerca scientifica verso approcci più etici e sostenibili.

Più precisamente, la sicurezza dei prodotti cosmetici e la tutela del consumatore sono garantite principalmente attraverso tre strumenti fondamentali: la normativa vigente, i test effettuati volontariamente dalle aziende produttrici e le attività di sorveglianza post-marketing. Tuttavia, il cosmetico è considerato un prodotto sicuro, ma può essere la causa scatenante di alcune effetti indesiderati, come ad esempio allergie o irritazioni. Per poter garantire il più possibile la sicurezza dei cosmetici, c'è un continuo studio a livello comunitario per quanto riguarda la composizione dei prodotti cosmetici.

Ci sono, infatti, una serie di requisiti che un prodotto cosmetico deve soddisfare per poter essere immesso sul mercato, in particolare per quanto riguarda la sicurezza degli ingredienti utilizzati nella formulazione. Attualmente, il Regolamento (CE) n. 1223/2009 include, tra i suoi allegati, specifici elenchi di sostanze vietate, ammesse o ammesse con limitazioni che definiscono i criteri di composizione dei prodotti cosmetici. In particolare, l'Allegato II riporta le sostanze vietate nei prodotti cosmetici, mentre l'Allegato III comprende le sostanze il cui utilizzo è consentito solo entro determinati limiti e

condizioni. L'Allegato IV elenca i coloranti autorizzati, l'Allegato V i conservanti consentiti e l'Allegato VI i filtri UV ammessi all'interno delle formulazioni cosmetiche.

Inoltre, nel 1996 è stato pubblicato l'Inventario europeo degli ingredienti cosmetici, che è in continuo aggiornamento, e rappresenta l'elenco di riferimento in UE e non solo, per la denominazione in etichetta di ciascun cosmetico. Per “**ingrediente cosmetico**” si intende “*ogni sostanza chimica o preparazione di origine sintetica o naturale, eccetto i composti odoranti e aromatici, che rientri nella composizione dei prodotti cosmetici.*”

Il Comitato Scientifico per la Sicurezza dei Consumatori (CSSC) richiede delle schede complete per ogni ingrediente, le quali riportano informazioni riguardanti la valutazione di tossicità acuta e cronica di ogni sostanza, tossicità fotoindotta, sensibilizzazione cutanea, cancerogenicità e mutagenicità. I test per definire questi parametri vengono effettuati in vitro, dato il divieto di sperimentazione sugli animali.

Sempre ai fini della sicurezza, viene introdotta la figura della **persona responsabile**, cioè l'operatore (fabbricante, importatore o mandatario) incaricato di garantire la conformità del prodotto alle norme tramite la redazione della documentazione obbligatoria.

Infatti, per ogni cosmetico bisogna necessariamente compilare il PIF, cioè un dossier informativo che contiene tutta la documentazione necessaria per garantire la sicurezza del prodotto.

In conformità con l'articolo 11.2.d del regolamento citato in precedenza, l'effetto dichiarato di un prodotto cosmetico deve essere documentato nel PIF. A questo proposito, il PIF deve essere redatto prima dell'immissione del prodotto sul mercato e deve essere tenuto a disposizione immediata del Ministero della Salute, in particolare del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza. Il PIF contiene tutte le informazioni riguardanti un prodotto:

- Le caratteristiche chimico-fisiche e microbiologiche delle materie prime e del prodotto finito;
- La formula quantitativa e qualitativa;
- Il metodo di fabbricazione conforme alle Good Manufacturing Practices (GMP) o ISO 22716;

- La valutazione della sicurezza, un aspetto multifattoriale, ma che può essere quantificato tramite il calcolo del Margin of Safety (MOS), ovvero il margine di sicurezza. Il MOS viene calcolato per ogni ingrediente e deve avere risultare maggiore/uguale a 100. La determinazione del MOS dipende da: sito di applicazione, frequenza di applicazione, modo di applicazione, categoria del prodotto cosmetico, quantità di prodotto utilizzato ad ogni applicazione, tipo di consumatore (es. bambini).

In particolare, nel caso di bambini di età inferiore a 3 anni, il rapporto tra la superficie cutanea e il corporeo è fino a 3 volte più alto rispetto all'adulto. Ne consegue che il livello di esposizione agli ingredienti presenti all'interno dei prodotti cosmetici è più elevato;

- Eventuali effetti indesiderati per la salute umana;
- Il nome delle persone qualificate responsabili della redazione del PIF.

1.3) Testing

1.3.1) Regolamento (UE) 655/2013 - Claim

L'articolo 20 del Regolamento (CE) n. 1223/2009 fornisce disposizioni specifiche in merito alle dichiarazioni attribuite ai prodotti cosmetici; tuttavia, non tutte le indicazioni relative alla loro commercializzazione rientrano nell'ambito di applicazione di tale articolo.

Infatti, il 10 luglio 2013 è entrato in vigore il regolamento N. 655/2013, mediante il quale la Commissione Europea ha stabilito dei criteri standardizzati per la determinazione dei **claim**, o dichiarazioni, al fine di fornire delle linee guida precise ed evitare indicazioni fuorvianti o ingannevoli riguardanti i prodotti cosmetici.

Tra i criteri comuni enunciati nel regolamento N. 655/2013 per la giustificazione delle indicazioni utilizzate in relazione ai prodotti cosmetici, ce ne sono sei particolarmente importanti:

- 1) conformità legale,
- 2) veridicità,
- 3) supporto probatorio,

- 4) onestà,
- 5) equità,
- 6) processo decisionale informato (Gazzetta Ufficiale Dell'Unione Europea, 2009b).

Si richiede inoltre una conformità stringente per quanto riguarda la direttiva sulle pratiche commerciali sleali (UCPD) e la direttiva sulla pubblicità ingannevole e comparativa.

Nella comunicazione ufficiale del 5 ottobre 2017, Cosmetic Europe ha fortemente raccomandato ai propri associati l'adozione di tutte queste linee guida, riconosciute come standard dalle autorità nazionali competenti per il controllo e la regolamentazione del mercato cosmetico.

Focalizzandoci sui cosiddetti **claim**, essi rappresentano informazioni generalmente accessibili e utilizzate principalmente a fini di marketing. Possono riguardare il contenuto, la tipologia, gli effetti, le proprietà o l'efficacia del prodotto e possono assumere forme diverse: testi, denominazioni, marchi, immagini, simboli figurativi ecc. Tutte queste informazioni possono comparire o direttamente sul prodotto (confezione, etichetta, foglietto illustrativo), oppure possono essere veicolate tramite attività pubblicitarie, nei punti vendita o attraverso canali di comunicazione.

I claim possono essere classificati in diverse tipologie oppure possono essere una combinazione di esse:

- A. **Claim di performance** – affermazioni relative all'efficacia del prodotto, quali ad esempio idratazione, protezione solare ecc.
- B. **Claim relativi agli ingredienti** – affermazioni riguardanti ingredienti specifici come il contenuto, le proprietà, il meccanismo d'azione, i brevetti ecc.

Nel caso in cui un prodotto dichiara di contenere un determinato ingrediente, è necessario che tale ingrediente sia effettivamente presente in modo intenzionale e rilevabile. Al contrario, l'assenza dichiarata di un ingrediente deve essere comprovata da evidenze adeguate e verificabili.

- C. **Claim sensoriali** – affermazioni che si basano sulla valutazione di un esperto qualificato relativamente ad un attributo sensoriale, su una scala pertinente e soprattutto senza alcun giudizio soggettivo della persona qualificata.

- D. **Claim basati sulla percezione del consumatore** – affermazioni fondate sulla valutazione di un campione rappresentativo della popolazione target, che esprime la propria percezione personale riguardo a un attributo sensoriale o di performance.
- E. **Claim comparativi** – affermazioni che mettono a confronto prodotti simili sono soggetti alla direttiva sulla pubblicità ingannevole e comparativa (MCAD), la quale definisce la *pubblicità comparativa* come qualsiasi forma di pubblicità, che esplicitamente o implicitamente, identifica un concorrente o beni e servizi offerti da quest'ultimo. Infatti, il principio di *equità* è incluso nei Criteri Comuni come principio chiave per la tutela degli interessi dei concorrenti e del commercio leale.
- F. **Claim ambientali** – affermazioni relative alle funzioni o caratteristiche dei prodotti cosmetici, le quali devono essere giustificate seguendo le medesime modalità previste per gli altri claim cosmetici, conformemente all'articolo 20 del Regolamento sui prodotti cosmetici. Inoltre, la Commissione Europea ha fornito delle indicazioni specifiche riguardo ai claim ambientali nel contesto della Direttiva sulle Pratiche Commerciali Sleali (UCPD).
- G. **Claim relativi a scelte di stile di vita, valori personali e credenze** (vegano, halal, naturale o biologico).
- H. **Claim iperbolici o di esagerazione promozionale** (“*puffery*”) – dichiarazioni chiaramente esagerate, non destinate ad essere interpretate letteralmente dal consumatore e che non richiedono una comprovazione scientifica.
- Un esempio citato è il claim “questa fragranza ti dà le ali”, che è chiaramente iperbolica e non deve essere intesa letteralmente (Colipa Guidelines for Communication on Cosmetic Products, 2017).

Tra i criteri fondamentali citati sopra, il supporto probatorio riveste un ruolo centrale poiché stabilisce che ogni claim cosmetico debba essere adeguatamente giustificato mediante evidenze scientifiche appropriate e verificabili. In tale contesto, i test in vivo rappresentano uno strumento essenziale per la validazione delle dichiarazioni relative all'efficacia dei prodotti. Questi studi permettono di raccogliere dati empirici relativi all'esperienza diretta dell'utilizzatore finale, consentendo in questa maniera di misurare sia l'efficacia funzionale mediante metodiche strumentali, sia l'efficacia percepita in modo soggettivo dai partecipanti ai test attraverso questionari.

In conclusione, la natura del test utilizzato per la validazione del claim (studio di efficacia, test di percezione da parte dei consumatori, test in vitro o in vivo) deve essere esplicitamente descritta nella documentazione a supporto del claim (Cosmetics Europe – The Personal Care Association, 2019).

In conclusione, i risultati ottenuti sull'intera popolazione testata o su un sottoinsieme specificatamente definito devono essere chiaramente riportati e supportati da un'analisi statistica valida e robusta.

1.3.2) Test in vivo

I **test in vivo** sono una categoria di studi sperimentali eseguiti direttamente sull'essere umano, generalmente in condizioni controllate, allo scopo di valutare l'efficacia percepita, sensoriale o misurabile strumentalmente di un prodotto cosmetico. Tali test risultano fondamentali per la validazione dei claim sensoriali e funzionali perché consentono di raccogliere dati empirici relativi all'esperienza diretta dell'utilizzatore finale e di documentare gli effetti del prodotto nelle reali condizioni d'uso.

I test in vivo sono degli studi fondamentali nel settore cosmetico perché parallelamente, il quadro normativo europeo ha promosso progressivamente l'abbandono della sperimentazione animale, come già citato in precedenza, incentivando in questo modo lo sviluppo e l'adozione di strategie alternative per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia dei prodotti.

In questo contesto si inserisce l'attività dello *European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL ECVAM)*, laboratorio di riferimento dell'Unione Europea incaricato della validazione dei metodi alternativi, cioè approcci sperimentali che sostituiscono l'impiego di animali nella ricerca scientifica. Pertanto, la dimostrazione dell'efficacia di un prodotto può basarsi su una varietà di approcci sperimentali, biochimici, test in vitro, ex vivo, e soprattutto test in vivo condotti su volontari sani, che rappresentano uno degli strumenti più solidi e direttamente applicabili nell'ambito cosmetico.

La progettazione sperimentale degli studi in vivo prevede che essi siano scientificamente fondati su metodi affidabili e riproducibili. La scelta del disegno sperimentale (aperto, in

singolo cieco o doppio cieco) viene definita in base all'obiettivo del test, mentre le procedure sperimentali devono essere standardizzate e i protocolli devono fare riferimento a metodi già pubblicati in letteratura scientifica o a metodi interni precedentemente validati.

Ci sono diverse tipologie di test in vivo che vengono condotti all'interno di un progetto sperimentale:

1. **Test di autovalutazione** da parte dei consumatori – questi test prevedono il reclutamento di un campione rappresentativo del target di riferimento del prodotto. I volontari utilizzano il prodotto in condizioni reali e, al termine del periodo di utilizzo, compilano dei questionari strutturati volti a raccogliere la percezione soggettiva dell'efficacia di quel prodotto. I dati raccolti devono essere sottoposti poi ad analisi statistica appropriata.
2. **Valutazioni cliniche** da parte di personale qualificato – si tratta di un'analisi diretta delle caratteristiche di una specifica area del corpo, mediante l'utilizzo di scale di valutazione, punteggi semiquantitativi o parametri definiti a priori, al fine di monitorare nel tempo l'efficacia di un prodotto. Tali valutazioni vengono condotte seguendo protocolli standardizzati che garantiscono ripetibilità e oggettività del dato. Ad esempio, gli endpoint clinici relativi alla tollerabilità cutanea sono eseguiti dal medico dermatologo mediante osservazione diretta dell'area trattata, al fine di monitorare l'eventuale comparsa di reazioni locali correlate all'utilizzo del prodotto. In particolare, vengono presi in considerazione parametri quali rossore, edema, eritema e prurito.
3. **Test strumentali** – prevedono l'impiego di strumentazione scientifica per quantificare parametri oggettivi legati all'efficacia del prodotto.

Trattandosi di studi condotti su volontari umani, bisogna assolutamente condurre gli studi sperimentali nel rispetto di rigorosi standard etici. Infatti, è obbligatorio che il prodotto testato sia stato preventivamente sottoposto ad una valutazione di sicurezza molto stringente. I volontari devono essere informati in modo esaustivo circa le modalità dello studio e devono fornire il consenso informato scritto. Infine, il protocollo dello studio deve essere redatto e approvato da tutte le parti coinvolte, come il comitato etico e i

ricercatori, specificando i criteri di inclusione/esclusione, le procedure operative, gli strumenti utilizzati e il piano statistico.

1.3.3) CDC Istituto di Ricerche Dermo-cliniche

Nel 1996 nasce Bio Basic Europe a Milano. È un'azienda italiana specializzata nella valutazione dell'efficacia e della sicurezza dei prodotti cosmetici. In particolare, essa offre servizi di consulenza regolatoria, test clinici e analisi di laboratorio, contribuendo in questo modo al supporto scientifico per la validazione di prodotti destinati al mercato.

Per ciascuna categoria di prodotto, in funzione dei claim dichiarati, è possibile progettare dei protocolli sperimentali su misura.

Le valutazioni cliniche vengono effettuate presso il poliambulatorio ATS di Bio Basic Europe – CDC Istituto di Ricerche Dermo-Cliniche, insieme ad altri studi medici esterni. Questi studi coinvolgono volontari selezionati sulla base di criteri specifici di inclusione ed esclusione e vengono condotti sempre sotto la supervisione di personale medico qualificato.

Le indagini cliniche si avvalgono di dispositivi biomedici non invasivi certificati CE, che permettono la raccolta di dati oggettivi mediante misurazioni cliniche, strumentali e sensoriali altamente accurate e riproducibili.

Bio Basic Europe, infatti, opera nel pieno rispetto dei principi etici della ricerca biomedica, seguendo le linee guida stabilite dalla *World Medical Association Declaration Of Helsinki*.

2) BASI ANATOMICHE E FISIOPATOLOGICHE

2.1) Anatomia del follicolo pilifero

Il follicolo pilifero rappresenta una struttura cutanea altamente specializzata risultante dall'interazione dinamica tra compartimenti epiteliali e mesenchimali. La *componente epiteliale* è rappresentata dall'epidermide follicolare e dalle guaine epiteliali, mentre la *componente mesenchimale* è costituita dalla membrana vitrea e dalla papilla dermica, in continuità strutturale e funzionale con il derma sottostante. L'interazione epitelio-mesenchimale tra questi compartimenti risulta essenziale per il mantenimento del ciclo del capello e per la regolazione dei processi di crescita e miniaturizzazione follicolare, tipico, ad esempio, dell'alopecia androgenetica.

Anatomicamente, il follicolo pilifero deriva da una invaginazione dell'epidermide che si estende in profondità nel derma, assumendo una morfologia tubulare in una regione distale, denominata **bulbo pilifero**. Questa porzione profonda rappresenta il compartimento funzionalmente attivo del follicolo.

Partendo dalla superficie del follicolo e scendendo in profondità, si distinguono le varie componenti:

- a) **ostio**, cioè un'apertura superficiale cutanea;
- b) **infundibolo**, una zona che si estende dall'ostio follicolare fino al colletto. In questa zona è presente uno spazio libero dove tendono ad accumularsi aria, sebo e detriti cellulari;
- c) **colletto**, una strozzatura al livello del terzo superiore;
- d) **istmo**, cioè una parte intermedia;
- e) **porzione inferiore**, infine, situata al di sotto dell'istmo e in cui si trova la **papilla dermica**, struttura il cui compito è quello di provvedere al nutrimento ed al controllo endocrino e paracrino delle cellule della matrice del capello (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

2.2) Struttura

La struttura del follicolo pilifero può essere suddivisa in due porzioni principali: una parte superiore compresa fra l'infundibolo e l'istmo, mentre il segmento inferiore si estende fino all'ipoderma comprendendo la sezione del bulbo, della papilla dermica e del bulge.

La differenza sostanziale tra queste due porzioni è che la parte superiore rimane inalterata durante le fasi del ciclo di crescita del follicolo pilifero, mentre quella inferiore è caratterizzata da dinamicità, mostrando caratteristiche morfologiche diverse durante le varie fasi del ciclo (Innocenzi & Tosti, 2011).

2.2.1) Epidermide – generalità sulla cute e sul tessuto sottocutaneo

La cute è l'organo più grande del corpo umano ed è organizzata in tre principali compartimenti strutturali e funzionali – epidermide, derma e tessuto sottocutaneo – che cooperano nel garantire l'integrità e l'omeostasi cutanea, come dimostrato nella Figura 1.

Questo complesso sistema tridimensionale ospita diversi elementi, tra cui peli, ghiandole, vasi sanguigni e strutture nervose (*Figura 1*).

Il follicolo pilifero si estende in profondità all'interno di tali strati, con il bulbo pilifero localizzato nella porzione più profonda del follicolo, mentre il fusto del capello emerge attraverso l'epidermide verso la superficie (Giovanni D'Agostinis, 2022).

L'**epidermide** è l'epitelio di rivestimento più esterno della cute umana ed è caratterizzato da una struttura pluristratificata e cheratinizzata. La sua funzione principale è quella di costituire una barriera fisica, chimica e biologica contro gli agenti esterni, regolando al contempo la perdita transepidermica d'acqua (TEWL) e partecipando attivamente ai processi immunitari e di omeostasi cutanea.

Dal punto di vista istologico, l'epidermide è composta da strati sovrapposti che riflettono il gradiente di differenziazione dei cheratinociti: **strato basale** (germinativo), **strato spinoso**, **strato granuloso**, **strato lucido** (presente solamente nella cute spessa – palmo della mano e pianta del piede) e **strato corneo**.

Infatti, i cheratinociti si differenziano nella parte più profonda, definita strato basale, dove presentano una forma cubica o cilindrica e sono ancorati alla membrana basale tramite emidesmosomi. In questa regione sono presenti anche melanociti, responsabili della sintesi di melanina e cellule di Merkel. Nello strato spinoso si trovano cheratinociti poliedrici interconnessi da desmosomi, che conferiscono resistenza meccanica al tessuto. Si arriva poi allo strato granuloso, caratterizzato da una fase avanzata del processo di differenziazione cheratinocitaria e in cui sono presenti granuli di cheratoialina e corpi lamellari, contenenti lipidi strutturali. Infine, lo strato più esterno è lo strato corneo, formato da corneociti anucleati ed immersi in una matrice lipidica organizzata principalmente in ceramidi, colesterolo e acidi grassi liberi (de Szalay & Wertz, 2023).

Nel **derma** invece, la tipologia cellulare più rappresentativa sono i fibroblasti, responsabili della produzione costante di fibre reticolari ed elastiche. È presente anche la cosiddetta *sostanza fondamentale*, formata da sali ed acqua, nella quale si trovano immerse le cellule e le fibre. In questo strato intermedio avvengono i processi fisiologici essenziali per la vitalità cellulare, come lo scambio di ossigeno e sostanze nutritive e l'uscita delle sostanze di scarto, come l'anidride carbonica.

L'**ipoderma** infine è composto da fasci di fibre di tessuto connettivo e adiposo lasso intrecciati tra loro, in cui si trovano vasi sanguigni, muscolatura liscia, fibre nervose e ghiandole.

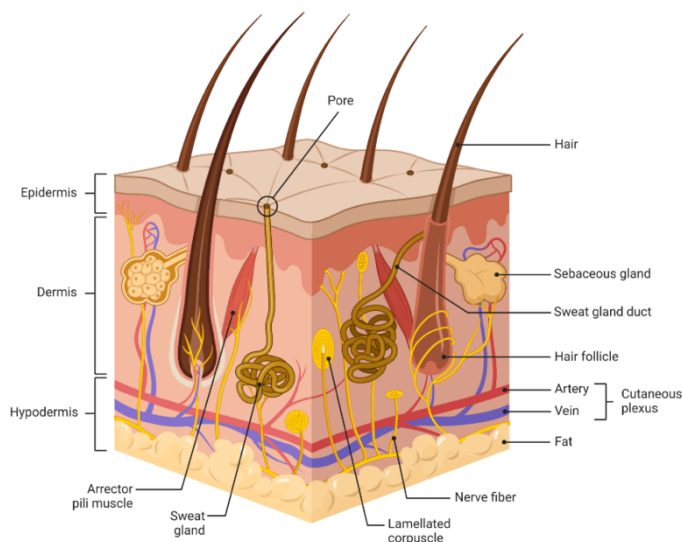


Figura 1. Struttura della cute elaborata da “Anatomy of the skin” di BioRender.com (2022).

Più precisamente, per quanto riguarda l'**epidermide follicolare**, che rappresenta il rivestimento epiteliale della parete del follicolo pilifero, anch'essa è organizzata in più strati sovrapposti, la cui composizione e differenziazione variano lungo l'asse longitudinale del follicolo. Questa organizzazione strutturale presenta delle modificazioni progressive passando dalla regione più profonda del follicolo verso la porzione più superficiale, corrispondente al colletto follicolare. Il confine anatomico tra queste due regioni è segnato dall'apertura della **ghiandola sebacea** e dal punto di inserzione del **muscolo erettore del pelo**, elementi chiave dell'unità pilo-sebacea, come evidenziato nella *Figura 2*.

Il follicolo pilifero è inoltre inserito in un microambiente cutaneo altamente specializzato e dinamico, costituito da una complessa rete di popolazioni cellulari: cellule immunitarie, adipociti, cellule endoteliali e fibroblasti. Ci sono inoltre anche dei sistemi di supporto di natura neurale, vascolare e linfatica. Questo microambiente follicolare svolge un ruolo determinante nella regolazione della comunicazione intercellulare e dei principali pathway di segnalazione, permettendo un adeguato apporto di nutrienti ed il controllo dell'omeostasi immunitaria (Song et al., 2025).

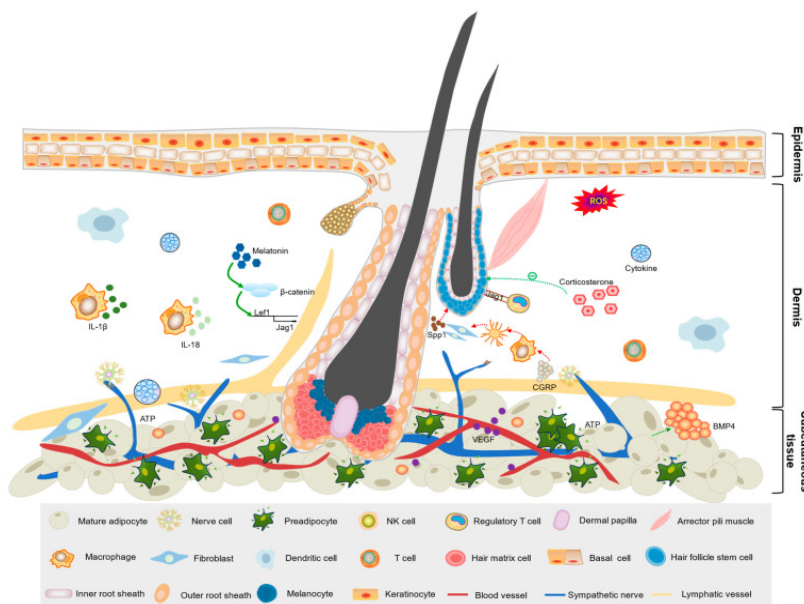


Figura 2. Microambiente follicolare (Song et al., 2025).

2.2.2) Porzione superiore del follicolo

La regione superiore del follicolo è compresa fra l'ostio follicolare e il punto di inserzione del muscolo erettore del pelo. Al suo interno si distinguono in maniera evidente l'**infundibulo** e l'**istmo**.

L'**infundibulo** è caratterizzato da un epitelio simile all'epidermide citato in precedenza, perciò si distinguono uno strato basale, spinoso, granuloso e corneo, con una caratteristica disposizione a canestro (Innocenzi & Tosti, 2011).

Per quanto riguarda invece l'epitelio a livello della regione dell'**istmo** è presente sia la guaina epiteliale esterna, sia quella interna.

Infatti, questa regione profonda del follicolo pilifero è caratterizzata dalla presenza di due strutture epiteliali concentriche, rappresentate dalla **guaina epiteliale esterna** e dalla **guaina epiteliale interna**.

La **guaina epiteliale esterna** si estende dal bulbo fino all'ostio follicolare. In prossimità del bulbo pilifero, essa è formata da un singolo strato di cheratinociti scarsamente differenziati e poi aumenta progressivamente di spessore procedendo in direzione prossimale, fino a raggiungere il colletto follicolare.

La **guaina epiteliale interna** avvolge il fusto del pelo fino al livello dell'istmo, dove verrà completamente disintegrata ed eliminata. Questo rivestimento ha il compito di ancorare il capello al follicolo stesso. Per tale motivo forma un involucro piuttosto rigido rispetto al pelo contenuto al suo interno, in modo da poterlo orientare ed ancorare correttamente.

Inoltre, la guaina epiteliale interna è strutturalmente organizzata in tre sottostrati concentrici. Procedendo dall'esterno verso l'interno, si distinguono lo *strato di Henle*, formato da un singolo strato di cellule appiattite e strettamente associate alla guaina esterna; lo *strato di Huxley*, formato da uno a tre strati di cellule in stato avanzato di cheratinizzazione; e la *cuticola* della guaina interna, formata invece, da cellule squamose cheratinizzate che interagiscono con la cuticola del fusto pilifero (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

2.2.3) Porzione inferiore del follicolo

Questo distretto del follicolo non è statico poiché è in continua evoluzione dal punto di vista morfologico durante le varie fasi del ciclo di crescita.

Si distinguono parti fondamentali, come quella del **bulbo pilifero**, situato nella porzione più profonda del follicolo e, nei follicoli terminali di maggiore lunghezza, può estendersi fino al livello dell'ipoderma. Esso costituisce il principale compartimento proliferativo e differenziativo del follicolo, risultando essenziale sia per la genesi del fusto del capello sia per le strutture follicolari associate.

Grazie all'associazione tra bulbo pilifero e papilla dermica, si organizza la porzione germinativa del bulbo, formata da un denso strato di cellule epiteliali poliedriche, metabolicamente attive e scarsamente differenziate, che definiscono la **matrice follicolare**. Le cellule della matrice, analogamente ai cheratinociti dello strato basale epidermico, sono caratterizzate da elevata attività mitotica e vanno incontro ad un processo di differenziazione programmata che conduce alla formazione delle tre componenti strutturali principali del fusto del capello: **cuticola, corteccia, midollo** (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

Al di sopra della matrice si colloca la zona cheratogena, ovvero la sede iniziale dei processi di differenziamento terminale e di cheratinizzazione cellulare, che proseguono lungo l'asse follicolare fino a completarsi in prossimità del colletto. Le cellule situate nelle regioni più periferiche della matrice contribuiscono alla formazione delle guaine epiteliali del follicolo, già citate in precedenza, partecipando alla strutturazione della parete follicolare.

All'interno del bulbo sono presenti i **melanociti**, disposti radialmente attorno alla papilla dermica. Essi presentano dei prolungamenti che si estendono tra le cellule epiteliali sovrastanti, rendendo possibile in questo modo il trasferimento di melanosomi ai cheratinociti in differenziamento e determinando così la pigmentazione del fusto del capello.

2.2.4) Annessi – ghiandola sebacea e muscolo erettore del pelo

La **ghiandola sebacea** è una struttura di dimensioni ridotte costituita generalmente da uno o due alveoli associati a un dotto escretore, il quale si apre a livello del colletto del follicolo pilifero.

La ghiandola sebacea svolge la funzione di sintesi del sebo, un secreto lipidico che origina dalla progressiva degenerazione dei sebociti localizzati nella porzione centrale dell'acino, cellule altamente differenziate e ricche di lipidi. Il sebo presenta un pH acido, compreso tra 3 e 4, ed è formato prevalentemente da una miscela di lipidi quali trigliceridi 30-42%, cere 20-25%, acidi grassi liberi 15-25%, squalene 9-12%, idrocarburi ramificati 4-8%, colesterolo esterificato 2-3%, colesterolo libero 1-1,5% ed infine, altre sostanze come di e monogliceridi, glicerolo ecc (Shamloul & Khachemoune, 2021).

Una volta secreto, il sebo si associa al sudore e ai lipidi di origine cheratinocitaria, contribuendo alla formazione del film idrolipidico superficiale. Questa struttura svolge un ruolo rilevante nel mantenimento dell'idratazione cutanea, della coesione epidermica e dell'equilibrio del microbiota, elementi fondamentali per l'efficienza della funzione barriera della cute. Inoltre, il sebo ha anche la funzione di lubrificare ed impermeabilizzare la superficie del capello durante il suo allungamento.

La sintesi di sebo varia significativamente nel corso della vita, includendo anche la fase fetale, ed è modulata da numerosi fattori regolatori. Tra questi rientrano soprattutto gli ormoni steroidei, sia circolanti sia prodotti localmente dal follicolo pilosebaceo a partire dai precursori di origine gonadica e surrenalica. La produzione più abbondante di sebo da parte della ghiandola sebacea avviene durante la vita fetale, ed essa rimane attiva anche nei seguenti primi mesi di vita. Seguirà una fase di relativa quiescenza fino ai 9-10 anni, che però verrà sostituita da una piena attività durante gli anni della pubertà.

L'insieme formato dalla ghiandola sebacea, dal follicolo pilifero e dal muscolo erettore del pelo è localizzato nella porzione situata all'intersezione tra follicolo pilifero e superficie cutanea.

Il **muscolo pelo-erettore** è coinvolto in un processo definito “**orripilazione**”, ovvero, grazie alla contrazione indotta dalle fibre nervose adrenergiche si ha una compressione delle ghiandole con il conseguente raddrizzamento del pelo. Inoltre, l'aria che rimane

intrappolata fra i peli, riscaldandosi grazie al contatto con la superficie corporea, agisce da isolante termico. Avendo una ridotta conducibilità al calore contribuisce a limitare la dispersione termica e a proteggere la cute dalle basse temperature ambientali (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

2.3) Ciclo di crescita del follicolo pilifero

Nell'individuo adulto sano, il cuoio capelluto ospita mediamente 1150 follicoli per cm² alla nascita. Questa stima si modifica con il passare del tempo, diminuendo fino a circa 635 follicoli per cm² verso i 30 anni ed infine, si arriva a 415 follicoli per cm² a 60 anni (Lin et al., 2022).

Il numero totale dei capelli di un giovane adulto si aggira tra i 90.000 e i 150.000, riducendosi fino ad una stima compresa tra i 60.000 e i 100.000 nell'adulto. Per quanto riguarda invece il diametro dei capelli, esso varia da 65 a 78 micron, mentre il tasso di crescita viene considerato nella norma quando presenta una variazione compresa tra 0,30 e 0,35 millimetri al giorno (Innocenzi & Tosti, 2011).

Dalle nozioni evidenziate sopra, si evince che i follicoli piliferi sono strutture dinamiche sottoposte a cicli di rinnovamento che si ripetono per tutta la durata della vita.

Tali cicli sono caratterizzati da profonde modificazioni morfologiche e funzionali, che interessano in particolare la papilla dermica localizzata nella porzione inferiore del follicolo, nonché i compartimenti epiteliali coinvolti nella neoformazione del fusto del capello e nei processi di regressione e caduta del pelo preesistente.

Il ciclo follicolare è classicamente suddiviso in tre fasi distinte: **anagen**, fase di crescita attiva; **catagen**, fase di involuzione controllata; **telogen**, fase di quiescenza che precede la caduta del capello. Nel cuoio capelluto dell'individuo adulto, la fase anagen è caratterizzata da una durata media di circa tre anni, a cui segue una breve fase catagen della durata di alcune settimane (circa tre), e successivamente si instaura una fase telogen che si estende mediamente per circa tre mesi (Martinez-Jacobo et al., 2018).

Recentemente sono state introdotte però altre tre fasi nel ciclo di crescita del follicolo pilifero: teloptosi, exogen e kenogen (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

Tuttavia, la durata relativa e la progressione delle diverse fasi del ciclo follicolare non sono costanti, ma risultano modulabili da molteplici fattori endogeni ed esogeni, tra cui il patrimonio genetico individuale, lo stato nutrizionale, il sesso, le condizioni ambientali ed eventuali ulteriori determinanti biologici e fisiologici.

2.3.1) Anagen

La fase **anagen** rappresenta lo stadio di massima attività biologica del follicolo pilifero. In questo stadio si ha una rapida crescita del capello e la formazione completa del suo fusto. La durata di questa fase è di 2 – 4 anni nell'uomo, mentre nella donna è decisamente più lunga, 3 – 7 anni (Martinez-Jacobo et al., 2018).

Questa tappa ha inizio con la proliferazione delle cellule staminali, proseguendo inferiormente fino al raggiungimento della papilla dermica, evento chiave che consente l'estensione del follicolo pilifero in profondità fino al tessuto sottocutaneo. Lo step successivo prevede la colonizzazione della matrice, seguita dalla comparsa della guaina epiteliale interna. Infine, si verifica la comparsa del pelo, il cui allungamento è di circa 1 cm al mese nell'uomo, mentre nella donna arriva fino a 1,5 cm (Innocenzi & Tosti, 2011).

Le cellule della matrice follicolare presentano un'elevata attività mitotica, mentre per quanto riguarda le cellule destinate alla formazione del fusto del capello e la guaina epiteliale interna, esse vanno incontro ai processi di differenziamento. Contestualmente, si verifica un aumento del volume e una riorganizzazione sia della papilla dermica, sia del bulbo follicolare.

Inoltre, dal punto di vista **funzionale**, questa fase andrebbe suddivisa in **6 sottofasi**: le prime 4 sottofasi si dedicano all'elevata attività mitotica mediante la quale i cheratinociti penetrano nel derma; nella quinta sottofase essi raggiungono la massima profondità nel derma, mentre, infine, nella sesta sottofase, l'attività mitotica si riduce e raggiunge l'equilibrio necessario a mantenere un buon rapporto tra i cheratinociti di nuova sintesi e quelli già differenziati.

Dal punto di vista istologico, in questa fase, i follicoli piliferi appaiono allungati e sottili, con un orientamento obliquo. Le cellule progenitrici cheratinocitarie localizzate nella matrice follicolare migrano progressivamente verso la porzione superiore del follicolo,

per dare il via alla differenziazione delle cellule del fusto del capello e della guaina epiteliale interna, già citate precedentemente.

Durante la differenziazione terminale, le cellule del fusto del capello sintetizzano cheratine ad elevato contenuto di cisteina, le quali si organizzano in filamenti intermedi mediante legami crociati, conferendo alla fibra capillare elevate proprietà di resistenza meccanica e flessibilità.

2.3.2) Catagen

La fase **catagen** rappresenta uno stadio di regressione transitoria del follicolo pilifero, durante il quale il fusto del capello interrompe la propria crescita e i processi di proliferazione e differenziamento cellulare subiscono una progressiva riduzione. Essa presenta una durata media di 15 giorni (Martinez-Jacobo et al., 2018).

Il follicolo va incontro ad una rapida involuzione strutturale, associata all'attivazione di meccanismi di morte cellulare programmata, principalmente delle cellule epiteliali della matrice follicolare e della guaina epiteliale interna, fino alla scomparsa di quest'ultima. La guaina epiteliale esterna invece circonda le ultime cellule prodotte, formando un sacco epiteliale e si ancora all'ultimo residuo della matrice, conferendo al capello la forma caratteristica "a coda di topo" visibile al microscopio. Tutte le modifiche elencate sopra portano anche ad una riduzione volumetrica della papilla dermica.

Contestualmente, si assiste alla cessazione dell'attività melanogenica all'interno del follicolo, con l'arresto della sintesi di melanina e progressiva apoptosi dei melanociti follicolari in una percentuale di follicoli piliferi.

Al termine di questa fase, il follicolo appare marcatamente atrofizzato. Le cellule della papilla dermica subiscono un processo di condensazione e migrano verso regioni più superficiali, posizionandosi al di sotto dell'area del bulge, fondamentale per una successiva riattivazione del ciclo follicolare.

Qualora la migrazione e il corretto riposizionamento delle cellule della papilla dermica sotto l'area del bulge non avvengano in modo adeguato durante il catagen, il follicolo

perde la capacità di riavviare il ciclo di crescita. Questo può determinare in seguito un arresto permanente dell'attività follicolare e la perdita del capello.

2.3.3) Telogen

Successivamente alla fase catagen, il follicolo pilifero entra nello stadio **telogen**, una fase caratterizzata da una marcata riduzione dell'attività metabolica e funzionale del follicolo, durante la quale il fusto del capello viene progressivamente rilasciato e va incontro alla caduta. Tuttavia, prima di cadere, il capello permane sul cuoio capelluto per ancora 90-100 giorni (Plowman & Harland, 2018).

Sebbene il telogen rappresenti lo stadio di quiescenza del ciclo follicolare, esso non rappresenta una fase di inattività biologica assoluta. Al contrario, in questo periodo si osserva una riorganizzazione molecolare e cellulare del microambiente follicolare, con una riattivazione selettiva dell'espressione e della funzionalità di fattori regolatori chiave coinvolti nel controllo della ciclicità follicolare. Lo scopo di questa tappa è preparare il follicolo al successivo ciclo di crescita. In particolare, l'espressione e l'attività di specifici fattori regolatori coinvolti nel controllo della ciclicità follicolare risultano progressivamente potenziate, predisponendo il follicolo all'ingresso nella fase anagen.

Durante questa fase, le cellule della papilla dermica subiscono un rimodellamento posizionale, migrando verso la porzione inferiore del rigonfiamento follicolare (bulge), consentendo così un'interazione diretta con le cellule staminali del follicolo pilifero. Questo contatto risulta cruciale per l'attivazione delle cellule staminali poiché le cellule della papilla dermica svolgono un ruolo determinante nella trasduzione dei segnali necessari all'innesco di un nuovo ciclo follicolare. Infatti, a seguito dell'attivazione, le cellule staminali entrano in una fase di intensa proliferazione ed il raggiungimento di una soglia critica del numero di queste cellule, rappresenta l'evento chiave che determina la transizione verso la successiva fase anagen.

2.3.4) Exogen

L'**exogen** rappresenta lo step finale della fase telogenica ed è caratterizzato dal distacco progressivo del fusto pilifero dalle strutture di ancoraggio. Questo processo avviene

principalmente in seguito all'azione di enzimi proteolitici e alla degradazione delle molecole di adesione intercellulare (desmogleine).

Questa fase si conclude quindi con la completa liberazione del fusto dal follicolo pilifero.

È possibile distinguere morfologicamente il pelo eliminato nella fase exogen rispetto a quello della fase telogen perchè in exogen il bulbo appare cilindrico, allungato, privo di guaine epiteliali e di pigmento. Al contrario, il capello telogenico mostra un bulbo tondeggiante a “clava”, con contorni regolari, associati a residui di guaine epiteliali pigmentate e con una maggiore resistenza meccanica alla trazione (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

2.3.5) Teloptosi

La **teloptosi** corrisponde all'evento di distacco completo del fusto pilifero dal follicolo, configurandosi non come una vera e propria fase del ciclo follicolare, bensì come un momento transitorio. Infatti, il capello viene espulso in quanto viene meno l'adesione strutturale tra le cellule del fusto e quelle delle guaine follicolari.

La teloptosi può quindi essere definita come l'atto finale della caduta del pelo (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

2.3.6) Kenogen

Il **kenogen** costituisce la fase di quiescenza follicolare propriamente detta ed è definito dall'intervallo di tempo compreso tra la caduta del capello telogenico e la comparsa di un nuovo fusto anagenico; quindi, il follicolo rimane vuoto in questo arco temporale.

Il kenogen è considerato un fenomeno fisiologico, sebbene la sua durata e frequenza variano significativamente in funzione dell'età e dello stato ormonale dell'individuo (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

2.4) Alterazioni del follicolo pilifero

Le alterazioni morfologiche e funzionali del follicolo pilifero possono manifestarsi attraverso differenti meccanismi biologici. Uno di questi meccanismi è la **miniaturizzazione follicolare**, processo progressivo caratterizzato dalla riduzione delle dimensioni del follicolo e del diametro del fusto pilifero. Questo fenomeno è spesso associato all'alopecia androgenetica. In altri contesti clinici, il danno follicolare può risultare irreversibile e condurre alla perdita permanente dell'unità pilosebacea, con una conseguente sostituzione del follicolo da parte di tessuto fibrotico cicatriziale, portando alla manifestazione dell'alopecia cicatriziale.

In ambito cosmetologico e regolatorio, la comprensione dei meccanismi biologici alla base delle disfunzioni follicolari risulta essenziale per un razionale utilizzo degli ingredienti cosmetici, per la selezione dei target biologici di interesse e per la formulazione di claim funzionali coerenti con il quadro normativo vigente.

Pertanto, un'adeguata valutazione tricologica rappresenta un prerequisito fondamentale per lo sviluppo e la validazione di prodotti cosmetici destinati al mantenimento dello stato fisiologico del cuoio capelluto e al supporto del ciclo di crescita del capello.

3) ALOPECIA ANDROGENETICA

3.1) Definizione e classificazione

L'alopecia androgenetica (AGA) è una patologia cronica, geneticamente determinata, caratterizzata da una progressiva involuzione strutturale e funzionale dei follicoli piliferi del cuoio capelluto, mediata dall'azione degli ormoni androgeni, in particolare del diidrotestosterone (DHT).

Tale condizione si manifesta attraverso un processo graduale di miniaturizzazione follicolare, con riduzione del diametro della lunghezza del fusto pilifero, associato a depigmentazione, accorciamento della fase anagen e una progressiva conversione dei capelli terminali in **pelì vellus**, fino alla possibile atrofia follicolare nelle aree maggiormente predisposte.

Clinicamente, l'AGA si esprime con un pattern di diradamento caratteristici e sessualmente differenti: nell'uomo si osserva prevalentemente l'arretramento della linea frontale – temporale, con il diradamento a livello del vertice della testa. Nella donna, invece, il processo interessa principalmente l'area centrale del cuoio capelluto con la conservazione dell'attaccatura frontale (Aukerman & Jafferany, 2023).

In ambito cosmetologico e regolatorio, l'AGA rappresenta una condizione di primaria rilevanza, in quanto consente di identificare dei target biologici funzionalmente modulabili, quali la papilla dermica, le cellule staminali follicolari, il microambiente infiammatorio e il metabolismo androgenico, attraverso degli ingredienti cosmetici attivi.

In conformità al Regolamento (CE) n. 1223/2009, i prodotti cosmetici non possono rivendicare effetti terapeutici, ma possono legittimamente formulare claim riguardanti il mantenimento o il miglioramento dello stato fisiologico del cuoio capelluto e del capello.

3.2) Meccanismi - fisiopatologia

L'alopecia androgenetica (AGA) è determinata da una complessa rete di fattori biologici in cui convergono soprattutto la predisposizione genetica e una regolazione androgeno – dipendente della funzione follicolare. Sebbene i dettagli molecolari di questa interazione non siano ancora completamente chiariti, è stato dimostrato che una iper-responsività dei follicoli agli androgeni, in particolare al DHT, altera l'equilibrio dei mediatori di segnalazione prodotti dalle cellule follicolari. Questo meccanismo riduce l'attività dei fattori trofici che stimolano la crescita e favoriscono invece l'instaurarsi di un programma regressivo del follicolo pilifero (Liu et al., 2025). Infatti, il follicolo pilifero rappresenta l'unità anatomica e funzionale primaria coinvolta nella patogenesi dell'AGA.

Come già evidenziato in precedenza, in condizioni fisiologiche, i follicoli presentano una struttura cilindrica allungata che si estende dall'epidermide fino agli strati profondi del derma e del tessuto adiposo sottostante, promuovendo la produzione di fibre pilifere pigmentate, lunghe e spesse. Nell'AGA invece, questi follicoli vanno incontro al processo progressivo di **miniaturizzazione**, durante il quale la loro architettura si contrae verso gli strati superficiali, mentre le fibre terminali vengono sostituite da capelli vellus, sottili, corti e ipopigmentati, caratterizzati da un diametro inferiore a 30 micrometri e da una diminuzione della densità pilifera per unità di superficie (Chen et al., 2025).

In particolare, questo processo di regressione si instaura generalmente in corrispondenza della transizione tra il catagen tardivo e l'anagen precoce e coinvolge in modo critico la papilla dermica e la guaina connettivale, determinando una riduzione delle dimensioni del follicolo e un accorciamento della fase anagen. Inoltre, tutto il processo è accompagnato anche da una degenerazione del muscolo erettore del pelo e dal suo distacco dal follicolo pilifero.

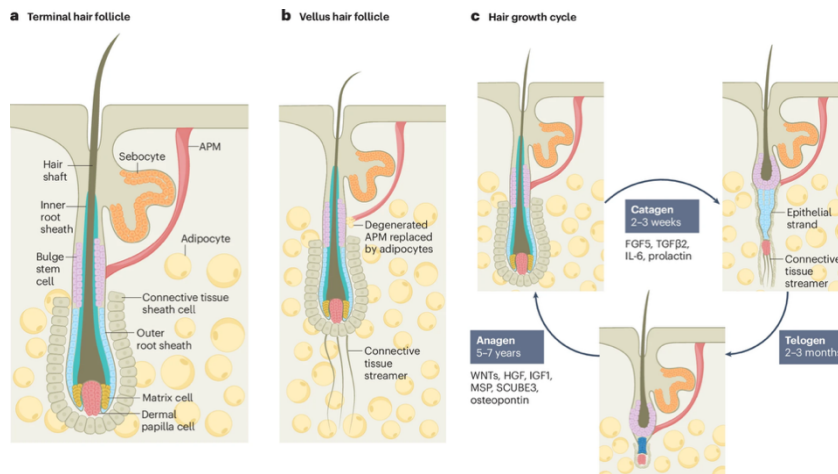


Figura 3. Miniaturizzazione del follicolo pilifero - il pelo terminale (a), subendo miniaturizzazione, si trasforma in pelo vellus caratterizzato da fibre sottili e corte. Questa trasformazione è accompagnata dal distacco del muscolo erettore del pelo, con conseguente accumulo di adipociti (b) (Liu et al., 2025).

Per quanto riguarda la **patogenesi** dell'alopecia androgenetica, essa è riconducibile ad una complessa interazione tra fattori endocrini e genetici, nella quale l'attività degli androgeni ha un impatto decisivo sui soggetti geneticamente predisposti.

Il corredo enzimatico follicolare deputato alla conversione ed alla captazione degli androgeni riguarda soprattutto la 5 α reduttasi (tipo 1 e tipo 2), la P450-aromatasi, la 3 α HSD, la 17 α HSD ed il *recettore citosolico degli androgeni* (AR) (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

In particolare, il ruolo più significativo nella patogenesi di questa condizione clinica è occupato dalla **5 α reduttasi**, enzima che catalizza la conversione del testosterone in diidrotestosterone (DHT), un ligando dotato di potenza biologica nettamente superiore. L'espressione delle due isoforme della 5 α reduttasi è sito-specifica e, a livello dei follicoli del cuoio capelluto, la prevalenza della forma di **tipo 1** suggerisce un ruolo chiave nel controllo androgeno dipendente della crescita del capello (Azzouni et al., 2012).

Infatti, una volta convertito il testosterone in DHT, esso si lega ad AR a livello dei follicoli piliferi, innescando una segnalazione a cascata che porta ad alterare il ciclo di crescita dei capelli. In particolare, gli androgeni, attraverso il DHT, interferiscono nel dialogo paracrino tra le componenti mesenchimali ed epiteliali del follicolo, alterando la funzione delle cellule della papilla dermica, l'attività proliferativa dei cheratinociti della matrice e

il processo di sintesi della melanina (Ntshingila et al., 2023).

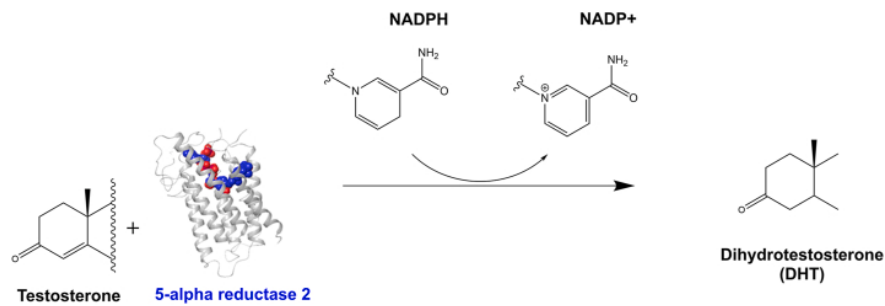


Figura 4. Sintesi di diidrotestosterone (DHT) (Ntshingila et al., 2023).

In questo contesto, la via di segnalazione **Wnt/ β -catenina** emerge come uno dei principali regolatori della funzione delle cellule della papilla dermica poiché favorisce l'accumulo di β -catenina, la quale traslocando nel nucleo stimola la differenziazione delle cellule del follicolo pilifero (Dong et al., 2025).

Tuttavia, nell'AGA, gli androgeni possono compromettere questo meccanismo ostacolando la differenziazione delle cellule staminali del follicolo pilifero (HFSC) indotte dalla papilla dermica attraverso l'inibizione della segnalazione Wnt (Leirós et al., 2017).

Per sottolineare ulteriormente l'importanza di questo pathway, è stato ampiamente dimostrato che se si verifica un'espressione anomala di β -catenina, i follicoli piliferi risultano caratterizzati da problemi strutturali, con una conseguente perdita di capelli (Honda Igarashi et al., 2021).

Focalizzando l'attenzione sul fattore protagonista in questo contesto, il livello di **DHT** è determinato sia dall'attività della 5- α reductasi, ma soprattutto dalla quantità di precursori androgeni. Sia nell'uomo che nella donna, la 17 β -idrossisteroide deidrogenasi (17 β HSD) converte androstenedione (un androgeno debole) in testosterone (un androgeno potente). Lo stesso enzima può anche riconvertire il testosterone / DHT in androgeni meno potenti. Dal punto di vista istochimico, l'enzima 17 β HSD è collocato prevalentemente nella guaina epiteliale esterna e nella papilla dei follicoli del capello. Inoltre, la sua attività è maggiore nella fase anagen rispetto a quella telogen negli individui sani, ma diminuisce nettamente nella fase anagen negli individui affetti da alopecia (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

Nella via metabolica degli androgeni è presente anche l'enzima aromatasi che catalizza la conversione del testosterone in estradiolo, bypassando la formazione del DHT. Inoltre, è stato dimostrato che l'enzima aromatasi è presente in grande quantità nell'area occipitale nelle donne rispetto a quella frontale, ma ciò non si verifica nel sesso maschile. Questo potrebbe svolgere un ruolo chiave nella differenziazione fenotipica della patologia nei due sessi.

Un altro enzima significativo è la citocromo P450-aromatasi, il quale converte il testosterone in estrone, un ormone che stimola la crescita pilifera, giocando un'azione contraria a quella del testosterone (Andrea Marliani & Fiorella Bini, 2021).

3.3) Aspetti clinici

L'alopecia androgenetica rappresenta la forma più comune di perdita di capelli non cicatriziale. Dal punto di vista clinico, l'AGA si manifesta con un diradamento progressivo del cuoio capelluto, innescato da una miniaturizzazione dei follicoli piliferi, con conseguente alterazione del ciclo di crescita del capello ed in particolare una riduzione della fase anagen.

L'espressione clinica della patologia varia nei due sessi, coinvolgendo la regione frontale - temporale nell'uomo, mentre nella donna prevale un diradamento diffuso nella parte centrale – parietale (Kuczara et al., 2024).

3.3.1) Uomini

L'esordio della malattia nel sesso maschile può avvenire a qualsiasi età a partire dalla pubertà, momento nel quale i livelli sierici degli androgeni incrementano notevolmente rispetto al periodo che precede la pubertà.

Questa condizione clinica è comunemente caratterizzata da arretramento della linea di attaccatura dei capelli a livello delle regioni frontotemporali, in associazione ad un diradamento progressivo nella regione del vertice e dell'area centrale del cuoio capelluto (Khunkhet et al., 2021).

La perdita dei capelli può presentarsi con diversa estensione e gravità; pertanto, è stato necessario istituire un sistema di classificazione.

Nel 1950, **James Hamilton** ha catalogato i vari tipi di calvizie basandosi sul grado di recessione frontoparietale e frontale, ma anche sul diradamento del vertice. Egli studiò più di 300 maschi soggetti alla perdita dei capelli e li suddivise in:

- a) **Tipi 1-3:** cuoio capelluto non calvo;
- b) **Tipi 4-8:** cuoio capelluto calvo.

Tutti questi stadi rappresentano un modello di perdita classificato in tappe evolutive di perdita dei capelli ed è stato di fondamentale importanza per tutti gli studi successivi (Hamilton, 1951).

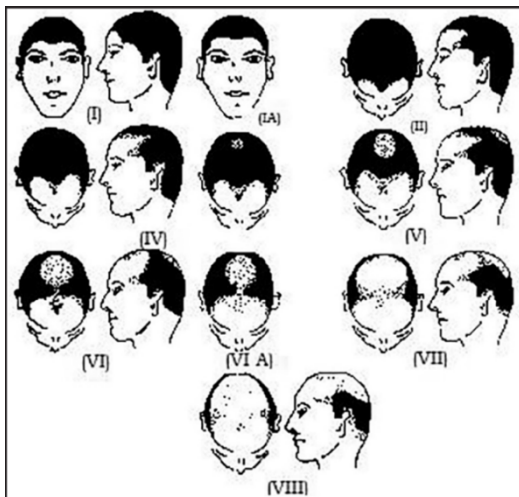


Figura 5. **Classificazione di Hamilton**, il tipo 3 non è rappresentato in questa figura poiché è ampiamente evidenziato nella Fig. 4 (M. Gupta & Mysore, 2016).

Nel 1975, il dottor O'Tar Norwood, revisionò completamente la classificazione di Hamilton, dopo aver studiato la perdita di capelli a pattern in circa 1000 soggetti. Infatti, egli osservò che il diradamento dei capelli ha esordio sia nelle tempie che nel vertice, con una progressione graduale che va a ricoprire tutta la parte superiore del cuoio capelluto. Sulla base di questo andamento, elaborò il sistema di classificazione evidenziato nella Figura 4 (Norwood, 1975).

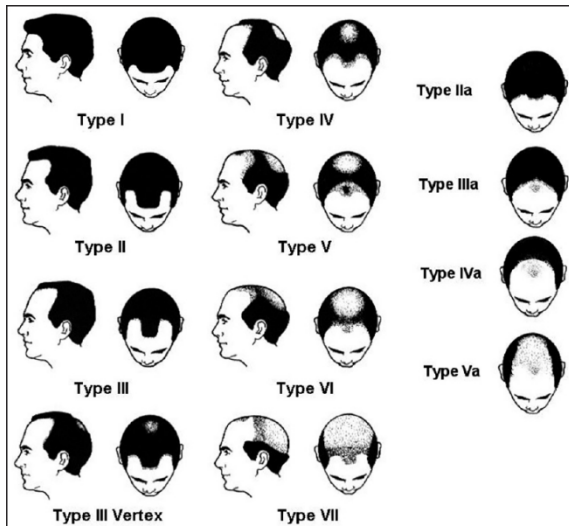


Figura 6. Classificazione di Norwood (M. Gupta & Mysore, 2016).

Successivamente ci furono numerosi altri studiosi che hanno definito diversi sistemi di classificazione dell'andamento della perdita di capelli nell'uomo. Tuttavia, la scala Norwood-Hamilton è quella più utilizzata.

3.3.2) Donne

Le donne vengono colpite da questa condizione patologica intorno ai trenta/quarant'anni, soprattutto in seguito a periodi di cambiamento ormonale, come ad esempio il periodo post-parto, inizio/arresto dell'assunzione di metodi contraccettivi oppure in seguito ad una variazione ponderale.

La manifestazione clinica più comune riguarda la riduzione della densità dei capelli prevalentemente a livello della regione del vertice e del cuoio capelluto frontale, con conservazione della linea di impianto frontale (Ekmekci et al., 2010).

Nel 1977 Ludwig creò una classificazione basata sullo stadio evolutivo di perdita dei capelli, dopo aver osservato 468 soggetti di sesso femminile. In base a questa scala, ci sono 3 gradi di perdita di capelli:

- a) **Grado 1:** assottigliamento evidente dei capelli a livello del vertice;
- b) **Grado 2:** riduzione significativa della densità dei capelli nella regione della corona, estesa nell'area precedentemente indicata nel grado 1;

c) **Grado 3:** calvizia totale nell'area indicata nei punti precedenti (Ludwig, 1977).

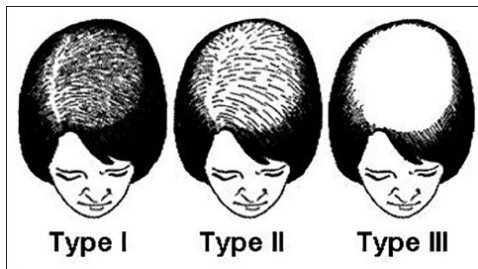


Figura 7. Scala di Ludwig sulla perdita dei capelli nel sesso femminile (M. Gupta & Mysore, 2016).

Successivamente, nel 2004, la scala di Ludwig venne modificata da **Sinclair** portando ad una classificazione a 5 stadi visivamente distinti, utile per monitorare la gravità e la risposta al trattamento.

3.4) Impatto psicosociale

L'AGA è una condizione clinica cronica, che pur non presentando particolari segni infiammatori o cicatriziali evidenti, ha un impatto psicologico rilevante sia nella popolazione maschile sia in quella femminile, compromettendo in entrambi i casi la qualità di vita.

Tra le complicazioni psicosociali maggiori si riscontra la depressione, la bassa autostima e un'alterata percezione della propria immagine (S. Gupta et al., 2019).

In particolare, per quanto riguarda gli uomini, l'AGA viene associata ad una riduzione della virilità e dell'attrattività, mentre nelle donne l'impatto emotivo tende ad essere più marcato. Questo accade perché nella società odierna la perdita di capelli si trova ad essere in contrasto con i modelli socioculturali di femminilità e identità estetica.

Inoltre, uno degli impatti maggiori a livello psico-emotivo viene dato dal fatto che questa patologia non presenta un andamento prevedibile, caratteristica che aumenta notevolmente il grado di incertezza nel soggetto che ne è affetto.

4) TRATTAMENTI

4.1) Terapia medica

Dal punto di vista terapeutico, ad oggi i trattamenti con maggiore evidenza clinica sono il **Minoxidil** e la **Finasteride**, entrambi approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti per il trattamento dell'AGA (Penha et al., 2024).

Il primo viene impiegato per il trattamento sia nel caso degli uomini sia delle donne, mentre il secondo viene somministrato soltanto ai soggetti di sesso maschile a causa degli effetti collaterali a livello ormonale. Inoltre, questi due farmaci agiscono con meccanismi distinti e complementari.

Il **Minoxidil** viene somministrato soprattutto per via topica e tra gli effetti maggiori si ritrova un effetto vasodilatatore, un'aumentata espressione del *Fattore di crescita dell'endotelio vascolare* (VEGF), azione antinfiammatoria, tutti effetti che vanno a regolare il ciclo di crescita dei capelli. Il suo utilizzo consente infatti, di rallentare la progressione della caduta e, in alcuni casi, di ottenere un parziale incremento della densità e del diametro dei capelli (Shin & Huh, 2025).

La **Finasteride**, invece, è un inibitore selettivo della 5α reduttasi di tipo 2. Il suo meccanismo d'azione inibisce la trasformazione del testosterone in DHT, riducendo i livelli sistemici di quest'ultimo, principale responsabile della miniaturizzazione follicolare (Kelly et al., 2016).

4.2) Trattamenti cosmetici

Accanto ai trattamenti di tipo farmacologico, negli ultimi anni ha assunto rilevanza l'approccio cosmetico e dermocosmetico, che comprende l'utilizzo di sieri, lozioni e trattamenti anticaduta. Questi prodotti contengono dei principi attivi in grado di stimolare il miglioramento del microambiente follicolare, sostenere la vitalità del capello e ottimizzarne anche l'aspetto estetico. L'efficacia di questi prodotti consiste proprio nel migliorare la qualità percepita dei capelli, aumentarne il volume, la resistenza e la copertura visiva del cuoio capelluto.

L'interesse per l'intervento cosmetico si estende alla sfera psicologica del paziente. L'AGA, infatti, spesso ha un impatto significativo sull'autostima, sull'immagine corporea e sulla qualità di vita del paziente, generando disagio emotivo e, in alcuni casi, sintomatologia ansioso-depressiva (S. Gupta et al., 2019).

Nel settore della cosmesi tricologica, gli ingredienti attivi rivestono un ruolo centrale nello sviluppo di formulazioni destinate al trattamento del cuoio capelluto. Infatti, l'utilizzo di trattamenti anticaduta, anche quando sono prevalentemente di supporto, può favorire una maggiore percezione del controllo sulla patologia da parte del paziente, rendendo possibile una maggiore accettazione della propria condizione clinica.

In particolare, i prodotti cosmetici ad azione anticaduta possono contenere attivi di origine vegetale, peptidi biomimetici, vitamine, aminoacidi e molecole funzionali in grado di contribuire al mantenimento delle condizioni fisiologiche del cuoio capelluto. Dal punto di vista biologico, questi ingredienti possono agire su diversi target coinvolti nella regolazione del ciclo follicolare.

Alcuni attivi vegetali, ricchi in polifenoli e flavonoidi sono in grado di esercitare un'azione antiossidante, contrastando lo stress ossidativo che può influenzare negativamente l'attività delle cellule della papilla dermica e dei cheratinociti della matrice (Bacqueville et al., 2024).

I peptidi biomimetici rappresentano un'ulteriore classe di ingredienti di interesse, in quanto progettati per mimare l'azione di fattori di crescita o di proteine della matrice extracellulare, supportando in questo modo i processi proliferativi (Gold et al., 2025).

Parallelamente, vitamine e aminoacidi svolgono un ruolo di supporto metabolico partecipando ai processi biosintetici necessari alla produzione di cheratina e al mantenimento dell'integrità strutturale del fusto pilifero (Siquier-Dameto et al., 2024).

Nel complesso, l'impiego combinato di queste molecole consente di intervenire su più livelli, promuovendo un microambiente favorevole all'attività follicolare e sostenendo fisiologicamente la crescita del capello.

5) SCOPO DEL LAVORO

Il lavoro descritto in questa tesi è stato svolto presso l'azienda Bio Basic Europe, azienda leader nel settore delle valutazioni di sicurezza ed efficacia di prodotti dermo-cosmetologici, integratori alimentari ed altre categorie.

Lo scopo del presente lavoro di tesi sperimentale è stato quello di valutare in modo sistematico l'efficacia, la compliance cosmetologica e la tollerabilità di un prodotto cosmetico, prodotto oggetto di studio, nel trattamento dell'alopecia androgenetica.

L'obiettivo primario della sperimentazione clinica consiste nel valutare l'influenza del trattamento sui principali indicatori morfologici e strutturali del capello, con particolare attenzione alle variazioni del diametro del fusto e all'incremento della densità per unità di superficie, valutando anche la condizione generale della perdita dei capelli.

La sperimentazione ha seguito anche degli obiettivi secondari, tra cui la valutazione di una percezione positiva di gradevolezza ed effetto del prodotto.

È stato condotto uno studio clinico della durata di 12 mesi consecutivi, periodo nel quale il prodotto oggetto del test è stato assegnato a 40 soggetti arruolati, affetti da AGA, dei quali 20 sono soggetti di sesso femminile e 20 sono soggetti di sesso maschile. Tutti i soggetti hanno applicato il prodotto a loro consegnato a uso domiciliare sul cuoio capelluto e specifiche variabili di end-points sono state analizzate sia al tempo basale, quindi prima dell'utilizzo, sia nei vari time-point: 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi di trattamento.

6) MATERIALI E METODI

6.1) Trattamento oggetto di studio

Il prodotto somministrato ai soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica è una formulazione multifattoriale topica studiata per il miglioramento della salute del follicolo pilifero e per contrastare la progressione dell'AGA, la cui attività è attribuibile principalmente al **2,4-diamino-pirimidina-3-ossido (2,4-DPO)** (Figura 8), molecola che potrebbe sembrare strutturalmente affine al *Minoxidil*, già citato precedentemente. Questa molecola si distingue però per specifiche caratteristiche chimiche nell'anello pirimidinico che ne influenzano il comportamento farmacodinamico.

Infatti, secondo il Comitato Scientifico per i Prodotti Non Alimentari (SCCNFP) dell'Unione Europea, la 2,4-DPO non può essere considerata un derivato diretto del Minoxidil. Quest'ultimo, infatti, è chimicamente definito come **2,4-diamino-6-piperidinopirimidina-3-ossido**, con una struttura molecolare distinta dalla 2,4-DPO (2000).

Nel 1996, un gruppo di ricercatori ha osservato che **2,4-DPO**, derivato chimico privo del gruppo organico in posizione para rispetto all'ossigeno nitrossido, mantiene un'efficace capacità inibitoria sull'espressione dell'mRNA di lisil-idrossilasi (LH). Pertanto, l'attività osservata risulta comparabile a quella del Minoxidil, suggerendo che la presenza di un sostituito in posizione para rispetto all'ossigeno nitrossido non è essenziale per osservare l'attività inibitoria in vitro. Dal punto di vista molecolare, questa scoperta evidenzia che il nucleo pirimidinico con i gruppi amminici in posizione 2 e 4 è sufficiente a modulare l'attività enzimatica e ad interferire con i processi di fibrosi (Mahé et al., 1996).

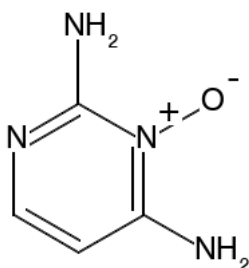


Figura 8. Struttura chimica 2,4-diamino-pirimidina-3-ossido (2,4-DPO).

Inoltre, questa formulazione può essere usata sia singolarmente, sia in associazione al Minoxidil stesso. Tuttavia, la molecola in esame, per certi aspetti, risulta preferibile al Minoxidil nella gestione della patologia, in virtù del suo profilo di sicurezza e della ridotta incidenza di eventi avversi sistemici e locali.

Infatti, **2,4-DPO**, esercitando un'azione mirata sull'inibizione dell'enzima lisil-idrossilasi, non interferisce con le vie metaboliche sistemiche, a differenza del Minoxidil, la cui somministrazione può determinare reazioni cutanee locali (dermatite, iperemia, bruciore), fenomeni di ipertricosi indesiderata e perdita di capelli ricorrente alla sospensione del trattamento. Inoltre, Minoxidil può indurre alterazioni sistemiche quali ritenzione idrica, disturbi cardiovascolari, fragilità ossea, tendiniti, disfunzioni respiratorie, sinusiti e alterazioni dello stato ansioso, limitando la compliance a lungo termine (Suchonwanit et al., 2019).

Dal punto di vista biochimico, questo principio attivo esercita la propria azione attraverso l'inibizione della **lisil-idrossilasi**, enzima Fe^{2+}/α -chetoglutarato dipendente coinvolto nell'idrossilazione dei residui di lisina del collagene, passaggio chiave nella stabilizzazione e reticolazione delle fibre di collagene.

La modulazione di tale attività enzimatica si traduce in una riduzione dei fenomeni di fibrosi perifollicolare, condizione che frequentemente viene associata all'AGA ed è direttamente responsabile dell'alterazione del microambiente extracellulare del follicolo pilifero. Pertanto, l'azione anti-fibrotica contribuisce al mantenimento della plasticità della matrice extracellulare e alla preservazione delle condizioni strutturali necessarie a sostenere la fisiologica ciclicità follicolare.

Inoltre, l'effetto del 2,4-DPO è coadiuvato dalla presenza di componenti ad azione sinergica. Tra questi è presente **SP94 (estere 6-O-Glucosio-Linoleato)**, il quale fornisce substrati energetici e precursori lipidici a supporto del metabolismo follicolare; l'**arginina**, quale precursore dell'ossido nitrico, promuove la vasodilatazione e il miglioramento del microcircolo; il **piroctone olamina** contribuisce al controllo dello stress ossidativo e al mantenimento dell'equilibrio del microbioma del cuoio capelluto; l'**acqua termale** mineralizzante esercita un'azione protettiva nei confronti degli agenti esposomici, rafforzando la barriera cutanea e modulando i processi infiammatori.

Infine, è presente anche la **caffeina**, una molecola il cui principale bersaglio è l'inibizione delle fosfodiesterasi. L'inibizione di tali enzimi determina un aumento dei livelli intracellulari di cAMP, modulando in questo modo i pathway di regolazione del ciclo pilifero e contribuendo al mantenimento della funzionalità metabolica del follicolo (Herman & Herman, 2013).

Per motivi di ottimizzazione della risposta fisiologica, sono state impiegate due formulazioni distinte in base al sesso dei partecipanti. La formula femminile è stata ottimizzata per il cuoio capelluto femminile, con nutrienti e cofattori volti a supportare la microcircolazione e il metabolismo follicolare. Infatti, è nota la presenza di **vitamina PP** e **vitamina B6**.

INCI PRODOTTO TESTATO – FORMULA MASCHILE

AQUA/ WATER / EAU, ALCOHOL DENAT., DIAMINOPYRIMIDINE OXIDE, ACRYLATES/BEHENETH-25, METHACRYLATE COPOLYMER, AMINOMETHYL PROPANOL, ARGININE, CAFFEINE, LACTIC ACID, PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL, PIROCTONE OLAMINE, SAFFLOWER GLUCOSIDE, SODIUM CITRATE, TOCOPHEROL, PARFUM / FRAGRANCE, Code F.I.L.: C273801/2

INCI PRODOTTO TESTATO – FORMULA FEMMINILE

AQUA/WATER/EAU, ALCOHOL DENAT., DIAMINOPYRIMIDINE OXIDE, ACRYLATES/BEHENETH-25, METHACRYLATE COPOLYMER, AMINOMETHYL PROPANOL, ARGININE, CAFFEINE, LACTIC ACID, NIACINAMIDE, PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL, PIROCTONE OLAMINE, PYRIDOXINE HO, SAFFLOWER GLUCOSIDE, SODAM CITRATE, TOCOPHEROL, PARFUM / FRAGRANCE. CODE F.I.L.: C273733/1

6.2) Disegno dello studio sperimentale

Nel corso del mio tirocinio presso il Centro di Ricerche Dermo-Cliniche (CDC), abbiamo elaborato un protocollo sperimentale (Tabella 1) monocentrico, con una valutazione intra-soggetto, basato sul confronto tra i parametri rilevati al baseline (T0) e quelli ottenuti al termine del periodo di trattamento (T12).

La numerosità campionaria della sperimentazione è di 40 soggetti.

Tutti i partecipanti hanno ricevuto il prodotto oggetto di indagine. In quanto specificato in precedenza, la formulazione è stata leggermente differenziata tra uomini e donne; tuttavia, entrambe le versioni contenevano il medesimo principio attivo. Di conseguenza, le differenze nella composizione delle due formulazioni possono essere ritenute irrilevanti e non incidono sull'effetto indagato.

L'efficacia del prodotto è stata determinata mediante analisi comparativa dei dati quantitativi e qualitativi raccolti prima e dopo l'applicazione del prodotto oggetto di studio, nei vari time-point.

La valutazione della gradevolezza e dell'effetto percepito è stata invece condotta attraverso l'analisi di risposte soggettive raccolte al termine del trattamento, al fine di integrare i dati strumentali con parametri di compliance.

A tal proposito, la valutazione clinica riguardante la condizione generale di perdita dei capelli è stata valutata da professionisti secondo la seguente scala ordinale: *importante* aggravamento della perdita dei capelli, *moderato* aggravamento della perdita dei capelli, *lieve* aggravamento della perdita dei capelli, *stabilità* della perdita dei capelli, *lieve* miglioramento con riduzione della perdita dei capelli, *moderato* miglioramento con cessazione della perdita dei capelli, *importante* miglioramento con ricrescita dei capelli.

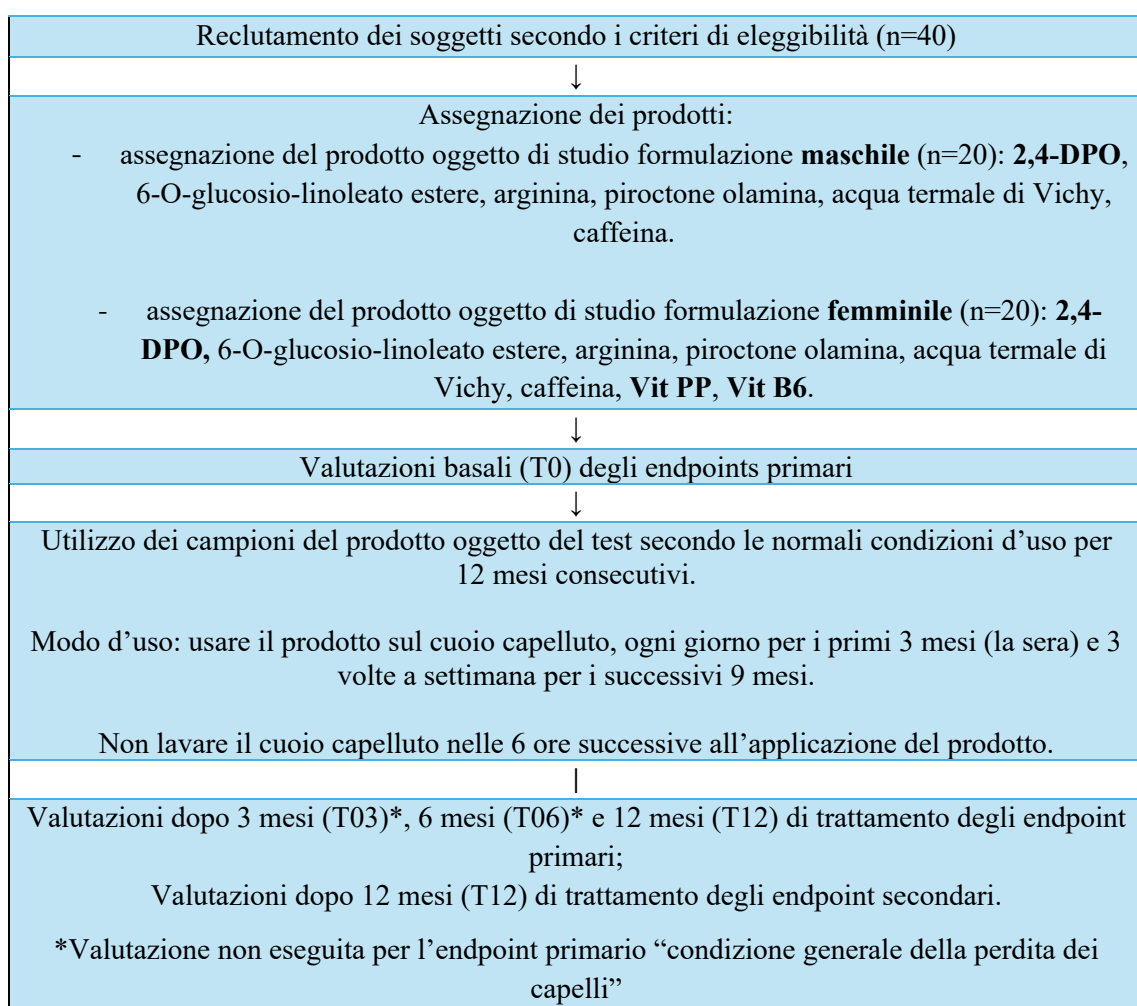


Tabella 1. Disegno sperimentale dello studio.

6.3) Arruolamento

L'arruolamento dei partecipanti è stato condotto previa valutazione clinica specialistica sotto supervisione medica, al fine di verificare la conformità ai criteri di eleggibilità definiti nel protocollo sperimentale. In questo studio sono stati inclusi 40 soggetti, di età compresa tra 18 e 60 anni, equamente distribuiti per sesso: 20 uomini e 20 donne.

Tutti i partecipanti presentavano diagnosi clinica di alopecia androgenetica. In particolare, i partecipanti di sesso maschile sono stati classificati secondo la scala di Hamilton-Norwood e suddivisi negli stadi 1, 2 e 3. Per quanto riguarda i partecipanti di sesso femminile sono state classificate secondo la scala di Ludwig e suddivise anch'esse negli stadi 1 e 2.

Sono stati esclusi dallo studio soggetti con patologie dermatologiche del cuoio capelluto, allergie note a cosmetici o a specifici eccipienti del prodotto testato, condizioni caratterizzate da reazioni irritative di origine non determinata, patologie precancerose o neoplastiche sistemiche, nonché gravi patologie sistemiche concomitanti (quali diabete mellito o patologie cardiovascolari clinicamente rilevanti).

Ulteriori criteri di esclusione riguardavano l'assunzione di trattamenti farmacologici potenzialmente interferenti con gli endpoint dello studio, inclusi i trattamenti per l'AGA o altre patologie del cuoio capelluto, la partecipazione ad altri studi clinici nei 30 giorni precedenti ed infine la mancata sottoscrizione del consenso informato scritto.

6.4) Analisi strumentali

La valutazione dei parametri tricologici oggetto di indagine è stata effettuata mediante tecniche strumentali non invasive, caratterizzate da elevata sensibilità analitica e un'adeguata riproducibilità sia intra sia inter-operatore, al fine di garantire l'accuratezza delle misurazioni effettuate nel corso dello studio. In particolare, il diametro del fusto pilifero è stato determinato mediante il sistema FotoFinder Trichoscale Pro, una piattaforma di fototricogramma digitale che consente l'acquisizione e l'analisi automatizzata delle immagini del cuoio capelluto, permettendo la misurazione precisa dello spessore dei capelli e la classificazione dei capelli nelle diverse fasi del ciclo di crescita. La densità dei capelli è stata invece valutata attraverso l'utilizzo del microscopio digitale HRX-01, strumento ad alta risoluzione che permette l'osservazione dell'area di interesse con un ingrandimento opportuno e il conteggio dei fusti piliferi per unità di superficie.

L'impiego combinato di tali metodiche ha consentito di ottenere dati quantitativi precisi ed affidabili per la valutazione dell'efficacia del trattamento.

6.4.1) FotoFinder Trichoscale pro

I parametri tricologici sono stati valutati mediante l'utilizzo del fototricogramma digitale tramite il sistema *FotoFinder Trichoscale Pro* (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Germania), una metodica non invasiva che permette di quantificare in maniera oggettiva la crescita e la perdita dei capelli. Questa analisi viene eseguita tramite l'impiego di immagini dermoscopiche del cuoio capelluto e permette di identificare parametri come la densità dei capelli, il diametro del fusto pilifero, la distribuzione delle unità follicolari ed il rapporto tra le diverse fasi del ciclo pilifero.

La procedura standard prevede la selezione di una determinata area del cuoio capelluto all'interno della quale i capelli vengono preliminarmente accorciati. A quel punto i segmenti del fusto pilifero vengono successivamente colorati per aumentarne il contrasto con lo scopo di favorire il riconoscimento automatico da parte del software. Nelle successive 48 ore circa, verrà acquisita un'immagine dermoscopiche dell'area precedentemente preparata con un ingrandimento 20x.

Il software permette di attuare una classificazione automatica delle diverse fasi di crescita del capello poiché fisiologicamente i capelli in fase anagen presentano una crescita media di circa 0,3 mm al giorno, mentre quelli in fase telogen non mostrano una crescita significativa. In particolare, è possibile anche distinguere i capelli terminali, caratterizzati da un diametro maggiore e da una maggiore pigmentazione, dai cosiddetti capelli vellus, caratterizzati invece da un diametro ridotto, una lunghezza inferiore e una minore pigmentazione.

In base a queste analisi è possibile evidenziare un parametro fondamentale nell'AGA definito **anisotrichosi**, ovvero la presenza di una marcata variabilità nel diametro dei fusti piliferi all'interno della stessa area del cuoio capelluto.

Infatti, la valutazione strumentale tramite il FotoFinder ha ricoperto un ruolo centrale nello studio sperimentale poiché un eventuale aumento della variabilità del diametro dei capelli potrebbe rappresentare un indicatore accurato della progressione del fenomeno di miniaturizzazione e viceversa, permettendo in questo modo di valutare efficacemente l'andamento del prodotto oggetto di studio.

6.4.2) Digital Microscope HRX-01

Il microscopio digitale ad alta risoluzione Hirox (HRX-01) è un sistema di microscopia ottica digitale progettato per l'osservazione e l'analisi dettagliata di superfici biologiche. Il sistema è costituito da un'unica ottica dotata di lenti intercambiabili, da uno stage motorizzato con controllo degli assi X, Y e Z e da un software dedicato per la gestione delle immagini e l'elaborazione dei dati.

L'interfaccia software consente la gestione dei principali parametri di acquisizione dell'immagine, tra cui la regolazione della messa a fuoco, il controllo della luminosità, l'impostazione di zoom e la calibrazione delle misure. Inoltre, il software integrato permette di eseguire analisi quantitative sulle immagini, come misurazioni lineari e analisi bidimensionali e tridimensionali.

Nel presente studio il microscopio digitale Hirox è stato utilizzato per la valutazione della densità dei capelli a livello del cuoio capelluto (*Figura 9*). Per l'analisi di questo parametro è stata applicata una griglia di riferimento con intervallo di scala definito che

ha permesso di suddividere l'area osservata in unità di superficie di dimensione nota. Successivamente, la densità pilifera è stata determinata attraverso il conteggio manuale dei capelli dotati di bulbo presenti all'interno di specifiche celle della griglia distribuite lungo la scriminatura dell'area analizzata.

In particolare, sono state considerate cinque celle di riferimento con superficie pari a 0,01 cm², all'interno delle quali è stato effettuato il conteggio dei capelli presenti. Il valore medio ottenuto è stato successivamente moltiplicato per 100, consentendo di esprimere il risultato finale come numero di capelli per centimetro quadrato (n/cm²).

La procedura descritta ha consentito quindi di ottenere una stima standardizzata della densità pilifera nei diversi tempi di osservazione (T0, T03, T06, T12).



Figura 9. Valutazione della densità dei capelli mediante microscopia digitale Hirox. L'immagine acquisita 20x viene analizzata mediante griglia di riferimento. Il conteggio dei capelli presenti in celle di area nota (0,01 cm²) consente la determinazione della densità espressa come numero di capelli/cm².

6.5) Analisi dei dati e analisi statistica

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare se il prodotto cosmetico abbia avuto un effetto nell'aumentare la densità e lo spessore dei capelli in soggetti affetti da AGA.

In particolare, sono stati definiti come **endpoint primari**:

- **Diametro medio** del fusto dei capelli (endpoint quantitativo);
- **Densità** dei capelli (endpoint quantitativo discreto);
- **Condizione generale della perdita dei capelli** (endpoint qualitativo), parametro clinicamente rilevante per descrivere l'evoluzione del quadro tricologico complessivo.

Sono stati valutati anche degli obiettivi **secondari** volti ad analizzare l'esperienza d'uso del prodotto. A tal fine, sono state raccolte valutazioni soggettive fornite dai partecipanti, finalizzate ad indagare la percezione di efficacia, la gradevolezza e l'accettabilità del trattamento. Questi parametri costituiscono gli endpoint secondari di natura qualitativa e contribuiscono a delineare il profilo complessivo di compliance cosmetologica del prodotto.

6.5.1) Endpoint quantitativo

L'endpoint quantitativo oggetto di analisi è rappresentato dal **diametro medio del fusto pilifero**, determinato mediante analisi strumentale con il sistema Trichoscan. Lo strumento si basa sulla tecnica del fototricogramma digitale e consente la mappatura standardizzata di un'area del cuoio capelluto, valutando la distribuzione dei follicoli nelle diverse fasi del ciclo pilifero, ma anche i capelli interessati da miniaturizzazione, parametro fondamentale nell'AGA.

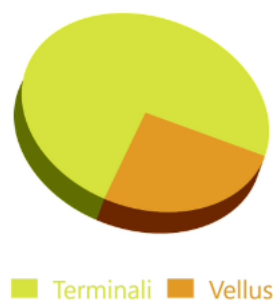
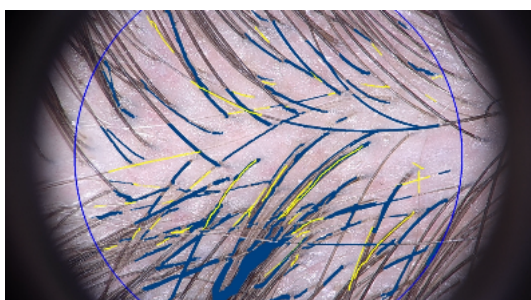


Figura 10. I capelli terminali sono evidenziati in blu (più spessi, pigmentati, con una traiettoria ben visibile); i capelli vellus sono evidenziati in giallo (sottili, poco pigmentati, spesso più corti, derivano da miniaturizzazione follicolare).

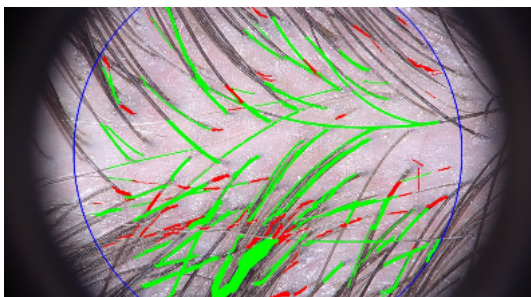


Figura 11. I capelli evidenziati in verde sono in fase anagen, mentre i capelli evidenziati in rosso sono in fase telogen.

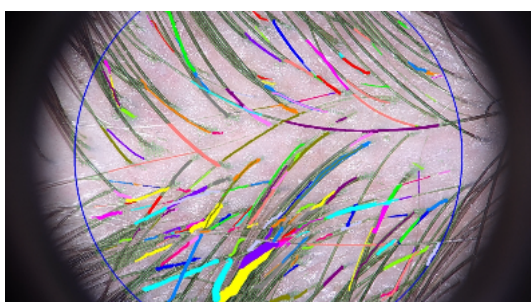


Figura 12. Tutti i capelli rilevati dallo strumento come singoli sono stati colorati in modo diverso rendendo possibile un'analisi più accurata del singolo capello.

Le misurazioni del diametro sono state effettuate calcolando il valore medio dei fusti piliferi presenti in un'area di circa 1 cm², mentre le immagini sono state acquisite con un

ingrandimento pari a 20x. Questi accorgimenti hanno garantito uniformità metodologica tra i diversi time-point dello studio.

I dati campionari relativi all'endpoint quantitativo sono stati descritti mediante le principali misure di posizione e dispersione: **media** e **deviazione standard** oppure **mediana** e **intervallo interquartile**, a seconda della distribuzione dei dati. Per quanto riguarda invece la verifica dell'assunzione di normalità è stata eseguita mediante test di Shapiro-Wilk.

In caso di rispetto degli assunti di normalità, è stato applicato un modello di analisi della varianza (ANOVA) a una via per misure ripetute con approccio parametrico, al fine di valutare l'effetto del trattamento nel tempo. In presenza di violazione dell'assunto di sfericità, è stata adottata la correzione di Greenhouse–Geisser. Qualora l'analisi globale risultasse significativa, sono stati eseguiti confronti post hoc mediante test t di Student per dati appaiati oppure, ove appropriato, test non parametrici (test dei segni per ranghi di Wilcoxon o test dei segni), applicando la correzione di Bonferroni per il controllo dell'errore di I tipo.

In caso di mancato rispetto degli assunti di normalità, è stato adottato un approccio non parametrico mediante test di Friedman per misure ripetute, volto a valutare l'effetto del trattamento nel tempo. In presenza di significatività statistica, sono stati effettuati confronti a posteriori tra i diversi tempi di osservazione, previa verifica della simmetria della distribuzione delle differenze tra valutazioni appaiate, utilizzando il test non parametrico più appropriato (Wilcoxon per dati appaiati o test dei segni), con applicazione della correzione di Bonferroni.

Il livello di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,05$. Tutte le analisi sono state eseguite mediante il software RStudio (versione 2022.07.1, Build 554; © 2009–2022 RStudio, PBC).

6.5.2) Endpoint quantitativo discreto

L'endpoint quantitativo discreto è rappresentato dalla **densità** dei capelli, valutata mediante analisi clinico strumentale attraverso l'utilizzo del microscopio digitale Hirox. La densità pilifera è stata determinata acquisendo immagini ad alta risoluzione di un'area

circolare del cuoio capelluto con superficie pari a 1 cm², rendendo possibile in questo modo il conteggio del numero di fusti piliferi presenti in tale area.

La densità è un parametro particolarmente rilevante nella valutazione dell'efficacia di trattamenti finalizzata a contrastare la perdita di capelli e a stimolare la ricrescita nel contesto specifico dell'AGA.

I dati campionari relativi a tale endpoint sono stati descritti mediante le misure di **posizione** e **dispersione**, ovvero **media** e **deviazione standard**, nonché **mediana** e **intervallo interquartile (IQR)**.

Quindi, per valutare l'eventuale efficacia del prodotto oggetto di studio è stato applicato un modello di analisi della varianza per misure ripetute con approccio non parametrico, utilizzando il test di Friedman, inerente all'analisi di dati quantitativi discreti raccolti in più tempi di osservazione sugli stessi soggetti. In presenza di un risultato statisticamente significativo, sono stati eseguiti confronti a posteriori tra i diversi tempi di valutazione. In particolare, dopo aver verificato la simmetria della distribuzione delle differenze tra le osservazioni appaiate, è stato applicato il test non parametrico per dati appaiati più appropriato, ovvero il test dei ranghi con segno di Wilcoxon o test dei segni, con correzione di Bonferroni per il controllo dell'errore di tipo I nei confronti multipli.

È stato adottato un livello di significatività statistica pari a $p < 0,05$. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite mediante il software RStudio (versione 2022.07.1 Build 554, © 2009–2022 RStudio, PBC).

6.5.3) Endpoint qualitativo

L'endpoint qualitativo dello studio sperimentale è stato rappresentato dalla **valutazione clinica della condizione generale della perdita dei capelli**, effettuata dai professionisti responsabili della sperimentazione al baseline e al termine del periodo di utilizzo dell'oggetto in studio.

Questa variabile è stata misurata mediante una scala ordinale a sette livelli finalizzata a descrivere l'evoluzione clinica del quadro di perdita dei capelli: *“importante aggravamento della perdita dei capelli; moderato aggravamento; lieve aggravamento;*

stabilità della perdita; lieve miglioramento con riduzione della perdita; moderato miglioramento con cessazione della perdita; importante miglioramento con ricrescita dei capelli.”

I dati campionari relativi all’endpoint qualitativo sono stati descritti mediante le principali misure di posizione e dispersione per variabili ordinali, ovvero **mediana e intervallo interquartile (IQR)**. Inoltre, per ciascun time-point di osservazione, sono state riportate le frequenze assolute delle categorie di giudizio espresse, al fine di fornire una rappresentazione completa della distribuzione delle risposte cliniche.

Prima di procedere all’analisi inferenziale è stata verificata la simmetria di distribuzione delle differenze tra le valutazioni appaiate (baseline vs. follow-up), al fine di orientare la scelta del test statistico più appropriato.

Quindi, il confronto tra i due tempi di osservazione è stato eseguito mediante test non parametrico per dati appaiati, selezionando, in funzione delle caratteristiche distributive, il test dei segni per ranghi di Wilcoxon o il Test dei segni, con approccio a una o due code secondo l’ipotesi formulata.

Infine, è stato adottato un livello di significatività statistica pari a $p < 0,05$. Tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software RStudio (versione 2022.07.1 Build 554, © 2009–2022 RStudio, PBC).

6.5.4) Valutazioni soggettive

Le valutazioni soggettive sono state raccolte mediante la somministrazione ai partecipanti di un questionario strutturato a risposte chiuse, comprendente item a risposta politomica (quattro modalità di risposta) e dicotomica (due modalità di risposta). Ciascun partecipante ha selezionato un’opzione da un elenco predefinito, in modo da standardizzare la rilevazione di percezione individuale sia per quanto riguarda la tollerabilità, ma anche l’efficacia del prodotto sperimentato.

In particolare, per le domande 1 e 2 è stata adottata una scala ordinale a quattro livelli (1 = sgradevole; 2 = indifferente; 3 = gradevole; 4 = molto gradevole). La domanda 3 ha previsto una scala dicotomica (1 = non facile; 2 = facile) con lo scopo di valutare la facilità

di applicazione del prodotto. Per le domande 5, 6, 7 e 9 è stata nuovamente utilizzata una scala ordinale a quattro livelli (1 = peggioramento; 2 = né miglioramento né peggioramento; 3 = lieve miglioramento; 4 = importante miglioramento), volta ad indagare la percezione di ciascun partecipante sull'efficacia clinica. Infine, la domanda 8 ha previsto una scala di soddisfazione a quattro livelli (1 = per nulla soddisfatto; 2 = scarsamente soddisfatto; 3 = moderatamente soddisfatto; 4 = molto soddisfatto).

I dati campionari relativi agli endpoint soggettivi sono stati descritti mediante la **mediana**, ritenuta una misura adatta per variabili ordinali. Inoltre, per ciascuna domanda di autovalutazione sono state calcolate le frequenze percentuali delle categorie di risposta al fine di fornire una rappresentazione dettagliata della distribuzione dei giudizi espressi.

È stata effettuata una sintesi delle risposte positive, definite come giudizi uguali o superiori a “gradevole”, “lieve miglioramento” e “moderatamente soddisfatto” e delle risposte pienamente positive, corrispondenti ai livelli massimi della scala (“molto gradevole”, “importante miglioramento”, “molto soddisfatto”).

Infine, le conclusioni relative al test di autovalutazione sono state formulate considerando in maniera integrata le mediane delle risposte di ciascuna domanda, come riportato nella tabella sottostante (*Tabella 2*).

Mediana complessiva	Conclusione
1 = sgradevole / peggioramento / per niente soddisfatto	Gradevolezza ed effetto percepiti negativi
2 = indifferente / né miglioramento né peggioramento / scarsamente soddisfatto	Nessuna chiara opinione in merito a gradevolezza ed effetto percepiti
3 = gradevole / lieve miglioramento / moderatamente soddisfatto	Gradevolezza ed effetto percepiti positivi
4 = molto gradevole / importante miglioramento / molto soddisfatto	Gradevolezza ed effetto percepiti pienamente positivi

Tabella 2. Tabella riassuntiva delle valutazioni soggettive.

7) RISULTATI E DISCUSSIONE

Lo studio sperimentale ha coinvolto 40 volontari presenti su territorio nazionale affetti da AGA, arruolati secondo i criteri di inclusione definiti all'interno del protocollo sperimentale. I volontari sono stati equamente distribuiti nei due sessi, 20 volontari di sesso maschile e 20 volontari di sesso femminile, al fine di garantire una rappresentazione equilibrata e rendere possibile una valutazione più completa dell'efficacia del prodotto in diverse condizioni fisiologiche.

Inoltre, tutti i volontari sono stati classificati in base allo stadio della patologia seguendo la classificazione di Hamilton per gli uomini e la scala di Ludwig per le donne (*Tabella 3*).

Tutti i partecipanti hanno utilizzato lo stesso prodotto oggetto di studio, con differenze trascurabili nella formulazione maschile rispetto a quella femminile, per un periodo complessivo di 12 mesi secondo il modo d'uso indicato dal protocollo sperimentale.

L'efficacia del prodotto testato è stata valutata mediante analisi strumentali, valutazioni cliniche sulla condizione generale di perdita dei capelli, ma anche mediante questionari di autovalutazione soggettiva compilata dai partecipanti.

In particolare, sono stati analizzati quattro diversi time-point:

- **T0**, corrispondente ai parametri basali effettuati prima dell'inizio dell'utilizzo del prodotto testato;
- **T03**, dopo 3 mesi di utilizzo del prodotto;
- **T06**, dopo 6 mesi di utilizzo del prodotto;
- **T12**, al termine dei 12 mesi di studio sperimentale.

L'osservazione di questi parametri ha consentito di ottenere una valutazione integrata dell'efficacia del prodotto oggetto di studio, combinando parametri oggettivi misurati mediante analisi strumentale con parametri soggettivi riportati direttamente dai soggetti coinvolti nello studio sperimentale.

UOMINI CON ALOPECIA ANDROGENETICA	
Vol. n°	Alopecia androgenetica
1	Hamilton I
2	Hamilton II
3	Hamilton II
4	Hamilton III
5	Hamilton II
6	Hamilton II
7	Hamilton II
8	Hamilton III
9	Hamilton II
10	Hamilton II
11	Hamilton III
12	Hamilton I
13	Hamilton II
14	Hamilton I
15	Hamilton II
16	Hamilton II
17	Hamilton II
18	Hamilton II
19	Hamilton II
20	Hamilton II

DONNE CON ALOPECIA ANDROGENETICA	
Vol. n°	Alopecia androgenetica
21	Ludwig I
22	Ludwig I
23	Ludwig II
24	Ludwig II
25	Ludwig I
26	Ludwig I
27	Ludwig I
28	Ludwig II
29	Ludwig I
30	Ludwig I
31	Ludwig I
32	Ludwig II
33	Ludwig I
34	Ludwig II
35	Ludwig II
36	Ludwig II
37	Ludwig I
38	Ludwig II
39	Ludwig II
40	Ludwig I

Tabella 3. Caratteristiche dei soggetti inclusi nello studio clinico.

Come primo parametro abbiamo valutato il **diametro medio del fusto dei capelli**, uno degli endpoint primari dello studio clinico (*Tabella 4*).

UOMINI CON ALOPECIA ANDROGENETICA				
Diametro medio del fusto dei capelli (mm)				
Vol. n°	T0	T03	T06	T12
1	0,071	0,073	0,078	0,078
2	0,072	0,074	0,078	0,080
3	0,070	0,072	0,076	0,075
4	0,068	0,068	0,068	0,070
5	0,073	0,075	0,075	0,076
6	0,081	0,081	0,085	0,085
7	0,088	0,090	0,090	0,093
8	0,063	0,065	0,065	0,067
9	0,080	0,082	0,087	0,086
10	0,072	0,072	0,076	0,077
11	0,072	0,075	0,078	0,081
12	0,088	0,098	0,098	0,111
13	0,068	0,074	0,074	0,080
14	0,080	0,082	0,088	0,092
15	0,062	0,070	0,072	0,072
16	0,098	0,120	0,110	0,120
17	0,070	0,078	0,078	0,080
18	0,082	0,086	0,086	0,088
19	0,091	0,100	0,098	0,098
20	0,070	0,072	0,074	0,080

Tabella 4. Tabella riassuntiva dei dati ottenuti per la variabile diametro medio del fusto dei capelli.

Per quanto riguarda la valutazione dell'effetto del prodotto nel gruppo maschile, i risultati ottenuti (Figura 13) dimostrano che si è verificato un aumento della variabile diametro medio del fusto dei capelli del 6 % dopo 3 mesi di utilizzo, del 8 % dopo 6 mesi di utilizzo ed infine del 11% dopo 12 mesi di utilizzo.

UOMINI CON ALOPECIA ANDROGENETICA						
Time-point	Media	±	Deviazione Standard	Mediana	IQR	
T0	0,076	±	0,010	0,072	0,070	- 0,081
T03	0,080	±	0,013	0,075	0,072	- 0,083
T06	0,082	±	0,011	0,078	0,075	- 0,087
T12	0,084	±	0,013	0,080	0,077	- 0,089

Tabella 5. Descrizione della variabile diametro del fusto dei capelli ai diversi tempi di osservazione.

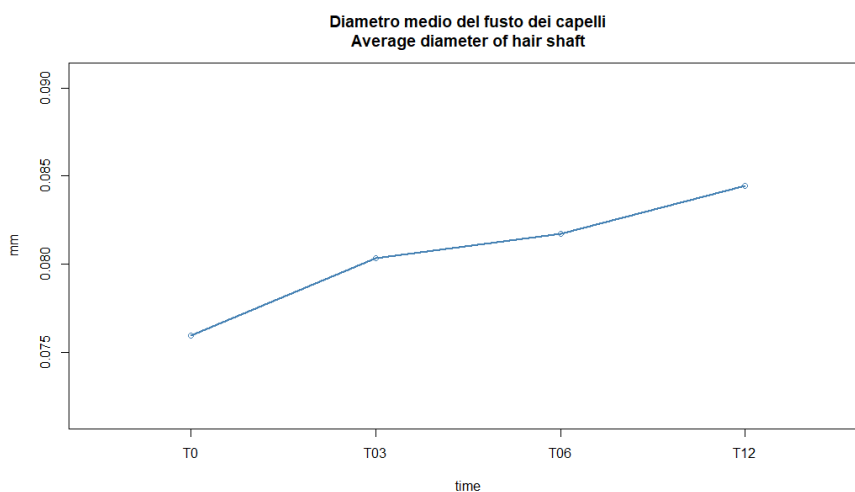


Figura 13. Andamento della variabile diametro medio del fusto dei capelli nei vari tempi di follow-up.

A supporto dell'analisi ottenuta, tramite il test di Friedman (*Tabella 6*) emerge la presenza di un effetto statisticamente significativo del fattore tempo. In particolare, i risultati indicano che il diametro medio del fusto pilifero varia in maniera notevole nei diversi momenti di osservazione (T0, T03, T06, T12).

Friedman rank sum test

Chi-Square F	df	p-value	significatività
40,016	3	<0,001	sì

Tabella 6. Friedman test per la valutazione dell'effetto del tempo sulla variabile diametro medio del fusto dei capelli.

I test a posteriori (*Tabella 7*) invece hanno evidenziato la presenza di differenze statisticamente significative tra la maggior parte delle coppie di time point confrontate.

Tuttavia, non sono emerse differenze statisticamente significative nella misura del parametro dopo 3 mesi di utilizzo (T03) e dopo 6 mesi di utilizzo (T06). Questa analisi suggerisce che si è verificata stabilità nell'intervallo compreso tra i due time-point citati.

Test dei segni *NB α corretto=0,008

p-value and significatività				
	T0	T03	T06	
T03	<0,001	si		
T06	<0,001	si	0,038	no
T12	<0,001	si	<0,001	si

Tabella 7. Test a posteriori per il confronto a coppie della variabile diametro medio del fusto dei capelli ai diversi tempi di osservazione.

Dopo aver dimostrato l'incremento del diametro medio del fusto pilifero nei soggetti di sesso maschile, si è proceduto ad analizzare un ulteriore endpoint primario rilevante nello studio dell'AGA, ovvero la **densità dei capelli** (Tabella 8). Questa indagine ha avuto lo scopo di valutare l'eventuale effetto dell'oggetto di studio sulla quantità di capelli presenti per unità di superficie.

UOMINI CON ALOPECIA ANDROGENETICA				
Densità dei capelli (n/cm2)				
Vol. n°	T0	T03	T06	T12
1	188	192	196	202
2	185	195	197	202
3	188	192	192	198
4	164	166	169	169
5	166	172	186	189
6	192	195	202	211
7	180	182	182	185
8	182	186	198	196
9	187	185	189	192
10	182	188	192	200
11	182	186	192	192
12	240	256	258	258
13	160	164	172	176
14	240	248	250	250
15	180	192	194	202
16	242	270	278	285
17	180	210	216	220
18	180	182	196	190
19	180	192	197	202
20	186	190	196	206

Tabella 8. Tabella riassuntiva dei dati ottenuti per la variabile densità dei capelli.

UOMINI CON ALOPECIA ANDROGENETICA						
Time-Point	Media	±	Deviazione Standard	Mediana	IQR	
T0	189	±	24	182	180	- 188
T03	197	±	28	191	184	- 195
T06	203	±	28	196	191	- 199
T12	206	±	28	201	192	- 207

Tabella 9. Descrizione della variabile densità dei capelli ai diversi tempi di osservazione.

Come si può osservare nella Figura 14, rispetto al valore basale T0, si è verificato un aumento della variabile densità dei capelli del 4% dopo 3 mesi di utilizzo del prodotto (T03), un aumento del 7% dopo 6 mesi di utilizzo del prodotto (T06) ed infine, un aumento del 9% dopo 12 mesi di utilizzo del prodotto (T12).

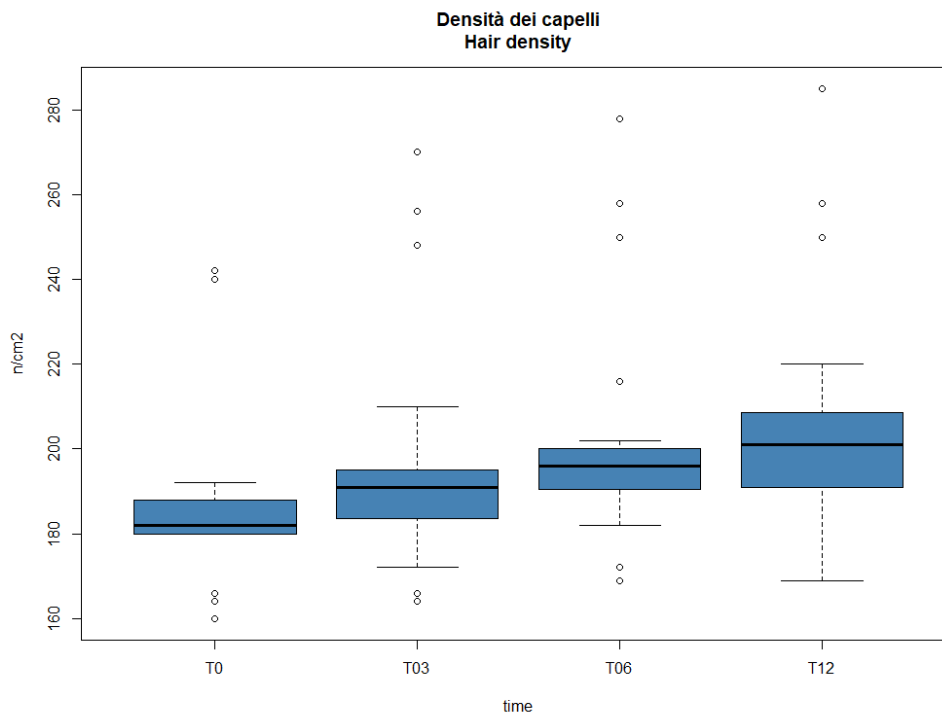


Figura 14. Andamento della variabile densità dei capelli nei vari tempi di follow-up.

Dalla *Tabella 10* in cui è riportato il risultato del test di Friedman si evince che è anche emerso un effetto statisticamente significativo del tempo. Infatti, il prodotto testato ha avuto un effetto notevole sulla variabile densità dei capelli.

Friedman rank sum test

Chi-Square F	df	p-value	significatività
55,237	3	<0,001	sì

Tabella 10. Friedman test per la valutazione dell'effetto del tempo sulla variabile densità dei capelli.

Pertanto, al fine di individuare le specifiche differenze tra i time-point considerati, sono stati effettuati confronti a coppie mediante il Test dei ranghi con segno di Wilcoxon. Quello che è emerso in seguito a queste analisi si può osservare nella *Tabella 11* ed evidenza che i test a posteriori hanno dimostrato differenze statisticamente significative tra le coppie messe a confronto.

Confronto a coppie mediante test dei ranghi con segno di Wilcoxon

p-value and significatività						
	T0		T03		T06	
T03	<0,001	sì				
T06	<0,001	sì	0,002	sì		
T12	<0,001	sì	<0,001	sì	0,02	sì

Tabella 11. Test a posteriori per il confronto a coppie della variabile densità dei capelli ai diversi tempi di osservazione.

Il terzo endpoint primario che abbiamo valutato è stato un endpoint qualitativo riguardante la **condizione generale della perdita dei capelli**. Osservando le frequenze dei giudizi riguardanti questa variabile è emerso che questo parametro tende a migliorare dopo 12 mesi di utilizzo del prodotto testato. Pertanto, la mediana complessiva risulta “lieve miglioramento” (*Tabella 12, Tabella 13, Figura 15*). In particolare, la variabile condizione generale della crescita dei capelli migliora nel 70% dei volontari.

UOMINI CON ALOPECIA ANDROGENETICA			
Time-point	Mediana	IQR	
T12	Lieve miglioramento	Stabilità	- Moderato miglioramento

Tabella 12. Analisi descrittiva della variabile condizione generale della crescita dei capelli dopo 12 di mesi.

Frequenza assoluta (n°soggetti)	
Giudizio	T12
Importante aggravamento	0
Moderato aggravamento	0
Lieve aggravamento	2
Stabilità	4
Lieve miglioramento	6
Moderato miglioramento	5
Importante miglioramento	3

Tabella 13. Tabella delle frequenze assolute dei giudizi dopo 12 mesi di utilizzo del prodotto.

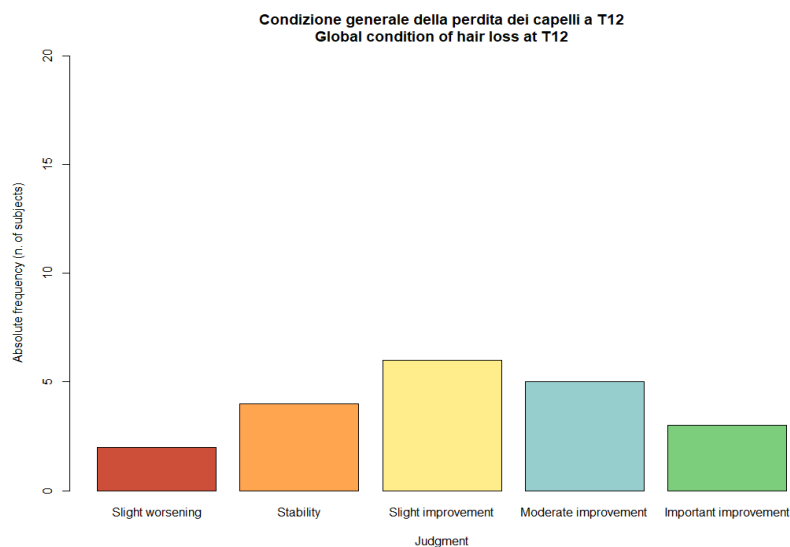


Figura 15. Grafici delle frequenze assolute dei giudizi riguardanti la variabile condizione generale della crescita dei capelli dopo 12 mesi di utilizzo del prodotto.

Al fine di valutare la presenza di differenze statisticamente significative tra i due tempi di osservazione considerati, è stato applicato il test dei ranghi con segno di Wilcoxon (*Tabella 14*). Dalla tabella si evince che è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi a confronto, pertanto, l'utilizzo del prodotto test ha avuto un effetto importante sulla variabile condizione generale.

Test dei ranghi con segno di Wilcoxon

p-value e significatività	
	T0
T12	0,002 si

Tabella 14. Test dei segni per ranghi di Wilcoxon per il confronto della variabile condizione generale della crescita dei capelli ai due tempi di osservazione.

Conclusa l'analisi degli endpoint primari nel gruppo maschile, l'attenzione è stata rivolta al gruppo femminile, nel quale sono stati analizzati gli stessi parametri al fine di valutare l'effetto del trattamento nei diversi tempi di osservazione.

Analogamente al gruppo maschile, l'endpoint primario valutato inizialmente è stato il **diametro medio del fusto dei capelli**. Nel gruppo femminile si osserva un progressivo incremento della variabile diametro medio del fusto dei capelli nel corso della durata della sperimentazione. In particolare, rispetto al valore basale (T0), si registra un aumento del

diametro medio del 3% dopo 3 mesi di utilizzo del prodotto, del 7% dopo 6 mesi e del 12% al termine dello studio (T12) (Tabella 15, Tabella 16, Figura 16).

DONNE CON ALOPECIA ANDROGENETICA				
Diametro medio del fusto dei capelli (mm)				
Vol. n°	T0	T03	T06	T12
21	0,060	0,066	0,069	0,069
22	0,065	0,070	0,071	0,072
23	0,071	0,074	0,075	0,077
24	0,072	0,072	0,076	0,079
25	0,064	0,068	0,068	0,071
26	0,071	0,073	0,077	0,081
27	0,074	0,077	0,075	0,078
28	0,064	0,061	0,062	0,064
29	0,078	0,082	0,088	0,090
30	0,073	0,075	0,079	0,083
31	0,072	0,075	0,077	0,084
32	0,075	0,078	0,078	0,083
33	0,064	0,066	0,068	0,075
34	0,068	0,071	0,073	0,081
35	0,072	0,074	0,078	0,082
36	0,071	0,073	0,075	0,077
37	0,066	0,069	0,071	0,073
38	0,063	0,064	0,066	0,068
39	0,071	0,072	0,076	0,079
40	0,064	0,066	0,070	0,075

Tabella 15. Tabella riassuntiva dei dati ottenuti per la variabile diametro medio del fusto dei capelli.

DONNE CON ALOPECIA ANDROGENETICA						
Time-point	Media	±	Deviazione standard	Mediana	IQR	
T0	0,069	±	0,005	0,071	0,064	- 0,072
T03	0,071	±	0,005	0,072	0,068	- 0,074
T06	0,074	±	0,006	0,075	0,070	- 0,077
T12	0,077	±	0,006	0,078	0,073	- 0,081

Tabella 16. Descrizione della variabile diametro medio del fusto dei capelli ai diversi tempi di osservazione.

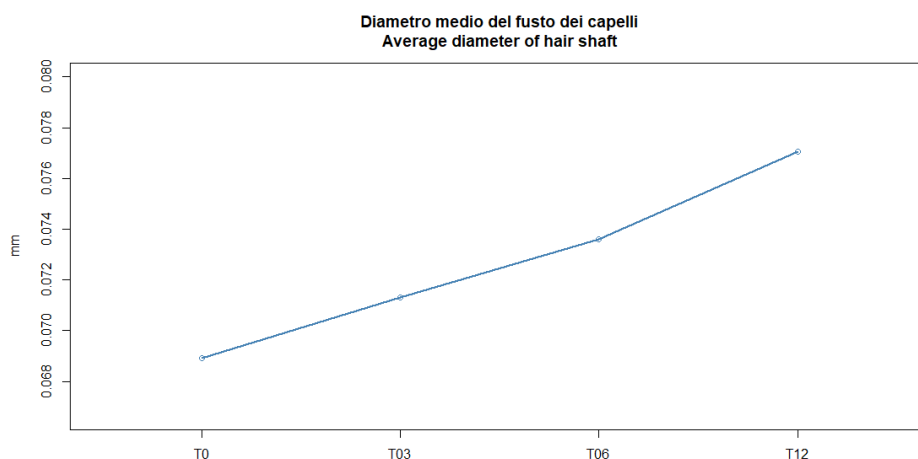


Figura 16. Andamento della variabile diametro medio del fusto dei capelli nei vari tempi di follow-up.

Analizzando i dati in maniera più dettagliata, dalla *Tabella 17* in cui è riportato il risultato dell'analisi della varianza emerge un effetto statisticamente significativo del tempo: l'utilizzo del prodotto ha infatti avuto un effetto significativo sulla variabile diametro medio del fusto dei capelli, indicando che tra le medie osservate nei diversi time-point almeno una risulta differente.

ANOVA a una via per misure ripetute

F	df	p-value	significatività
81,189	3;57	<0,001	sì

Tabella 17. ANOVA a una via per misure ripetute per la valutazione dell'effetto del tempo sulla variabile diametro medio del fusto dei capelli.

A supporto di questo risultato, i test a posteriori (*Tabella 18*) hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra le medie delle coppie messe a confronto, confermando un aumento progressivo del diametro medio del fusto dei capelli nel corso della sperimentazione clinica.

Test t di Student con correzioni di Bonferroni

p-value e significatività						
	T0		T03		T06	
T03	<0,001	sì				
T06	<0,001	sì	<0,001	sì		
T12	<0,001	sì	<0,001	sì	<0,001	sì

Tabella 18. Test t di Student con correzioni di Bonferroni per il confronto a coppie tra le medie della variabile diametro medio del fusto dei capelli ai diversi tempi di osservazione.

In aggiunta all'analisi del parametro precedentemente descritto, abbiamo valutato anche la variabile **densità dei capelli**, al fine di approfondire ulteriormente gli effetti del prodotto testato. I risultati mostrano un progressivo incremento della densità dei capelli nel corso del periodo della sperimentazione. Confrontando sempre il valore basale (T0), in questo caso abbiamo osservato un aumento della densità pari al 5% dopo 3 mesi di trattamento, al 7% dopo 6 mesi e al 13% dopo 12 mesi, time-point finale (*Figura 17*).

DONNE CON ALOPECIA ANDROGENETICA				
Densità dei capelli (n/cm2)				
Vol. n°	T0	T03	T06	T12
21	191	188	200	220
22	180	195	198	208
23	185	208	222	225
24	175	181	183	192
25	168	178	180	198
26	182	187	192	195
27	179	185	195	201
28	175	178	178	175
29	182	195	199	222
30	190	205	208	221
31	181	197	201	218
32	210	221	222	225
33	160	164	166	182
34	168	171	175	196
35	189	193	195	199
36	185	205	212	220
37	180	189	195	204
38	172	174	175	178
39	174	178	183	192
40	159	164	167	182

Tabella 19. Tabella riassuntiva dei valori di densità dei capelli ottenuti nei vari tempi di osservazione della sperimentazione.

DONNE CON ALOPECIA ANDROGENETICA						
Time-point	Media	±	Deviazione standard	Mediana	IQR	
T0	179	±	12	180	174	- 185
T03	188	±	15	188	178	- 196
T06	192	±	16	195	180	- 200
T12	203	±	16	200	192	- 220

Tabella 20. Descrizione della variabile densità dei capelli ai diversi tempi di osservazione.

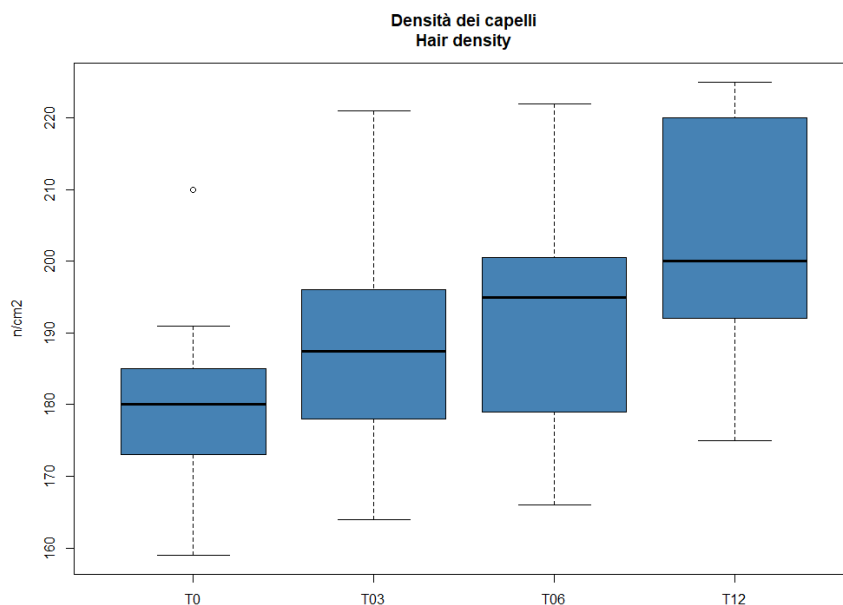


Figura 17. Andamento della variabile densità dei capelli nei vari tempi di follow-up.

In linea con i risultati precedentemente ottenuti, dalla *Tabella 21* in cui è riportato il risultato del test di Friedman emerge un effetto statisticamente significativo del tempo. Infatti, si osserva che si è verificato un effetto significativo sul parametro densità dei capelli, indicando che tra i gruppi esaminati, almeno uno risulta differente.

Friedman rank sum test

Chi-Square F	df	p-value	significatività
53,606	3	<0,001	sì

Tabella 21. Friedman test per la valutazione dell'effetto del tempo sulla variabile densità dei capelli

A conferma di quanto osservato, i test a posteriori (*Tabella 22*) hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra le coppie messe a confronto, supportando l'ipotesi di un miglioramento progressivo della densità dei capelli nell'arco dei 12 mesi.

Test dei segni *NB α corretto=0,008

p-value e significatività			
	T0	T03	T06
T03	<0,001 sì		
T06	<0,001 sì	<0,001 sì	
T12	<0,001 sì	<0,001 sì	<0,001 sì

Tabella 22. Test a posteriori per il confronto a coppie della variabile densità dei capelli ai diversi tempi di osservazione.

Successivamente abbiamo analizzato il terzo endpoint primario anche per quanto riguarda il gruppo femminile: **condizione generale della crescita dei capelli.**

DONNE CON ALOPECIA ANDROGENETICA			
Time-point	Mediana	IQR	
T12	Lieve miglioramento	Stabilità	- Moderato miglioramento

Tabella 23. Descrizione della variabile condizione generale della crescita dei capelli dopo 12 mesi.

Frequenza assoluta (n°soggetti)	
Giudizio	T12
Importante aggravamento	0
Moderato aggravamento	0
Lieve aggravamento	2
Stabilità	4
Lieve miglioramento	6
Moderato miglioramento	6
Importante miglioramento	2

Tabella 24. Tabella delle frequenze assolute dei giudizi ai due tempi di osservazione dopo 12 mesi.

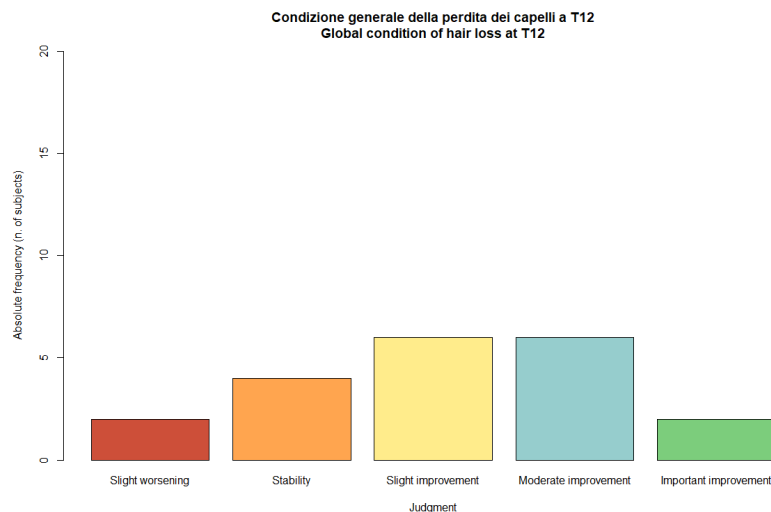


Figura 18. Grafici delle frequenze assolute dei giudizi riguardanti la variabile condizione generale della crescita dei capelli dopo 12 mesi.

Per quanto riguarda questo parametro, l'analisi delle frequenze dei giudizi attribuiti a questa variabile evidenzia una tendenza complessiva al miglioramento al termine del periodo di osservazione (*Tabella 24*). In particolare, dopo 12 mesi di utilizzo del prodotto testato si osserva un miglioramento della condizione generale della crescita dei capelli nella maggior parte dei soggetti analizzati. La mediana complessiva dei giudizi risulta infatti pari a “lieve miglioramento”, indicando un andamento generalmente favorevole della crescita pilifera nel gruppo femminile (*Tabella 23*). Nel dettaglio, questa variabile risulta effettivamente migliorata nel 70% dei volontari, suggerendo un effetto positivo del prodotto nel corso del periodo di studio (*Figura 18*).

Test dei ranghi con segno di Wilcoxon

p-value e significatività	
	T0
T12	0,002 si

Tabella 25. Test dei segni per ranghi di Wilcoxon per il confronto della variabile condizione generale della crescita dei capelli ai due tempi di osservazione.

Dal punto di vista statistico, dalla *Tabella 25* emerge la presenza di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi messi a confronto, indicando che il prodotto testato ha avuto un effetto notevole sulla variabile condizione generale della crescita dei capelli.

Nel complesso, l'analisi degli endpoint primari condotta nei due gruppi di studio, maschile e femminile, evidenzia un andamento coerente dei risultati nel corso della sperimentazione. Infatti, in entrambi i gruppi si osserva un miglioramento progressivo dei parametri analizzati, in particolare del diametro medio del fusto dei capelli e della densità pilifera, oltre ad un miglioramento della condizione generale della crescita dei capelli. Inoltre, i risultati delle analisi statistiche hanno confermato la significatività delle variazioni osservate nel tempo.

In ultima analisi è stato analizzato l'unico endpoint secondario dello studio relativo alle **valutazioni soggettive** espresse dai partecipanti in merito alla gradevolezza e all'effetto percepito del prodotto al termine del periodo di trattamento. L'analisi di tali valutazioni permette di integrare i risultati oggettivi ottenuti attraverso l'analisi degli endpoint primari con la percezione soggettiva dei volontari.

UOMINI CON ALOPECIA ANDROGENETICA			
Domande	Mediana delle risposte	Frequenza % delle risposte	
		positive	pienamente positive
1 Dal punto di vista cosmetologico, qual è il suo indice di gradimento del prodotto utilizzato?	Gradevole	100%	40%
2 Quanto ritiene piacevole la profumazione?	Molto gradevole	100%	50%
3 Come valuta la facilità di applicazione?	Facile	90%	90%
4 Quanto ritiene che il trattamento abbia influito sul prurito presente a livello del cuoio capelluto?	Lieve miglioramento	75%	40%
5 Quanto ritiene che il trattamento abbia influito sulla seborrea?	Lieve miglioramento	75%	15%
6 Quanto ritiene che il trattamento abbia influito sulla progressione della sua condizione di alopecia androgenetica?	Lieve miglioramento	65%	20%
7 Complessivamente quanto le sembra che i capelli siano migliorati (struttura)?	Importante miglioramento	85%	70%
8 Complessivamente quanto è soddisfatto del trattamento effettuato?	Moderatamente soddisfatto	95%	25%

Tabella 26. Tabella riassuntiva delle mediane delle risposte alle domande del questionario di autovalutazione e delle frequenze percentuali delle risposte positive e pienamente positive.

DONNE CON ALOPECIA ANDROGENETICA			
Domande	Mediana delle risposte	Frequenza % delle risposte	
		positive	pienamente positive
1 Dal punto di vista cosmetologico, qual è il suo indice di gradimento del prodotto utilizzato?	Molto gradevole	100%	70%
2 Quanto ritiene piacevole la profumazione?	Molto gradevole	100%	80%
3 Come valuta la facilità di applicazione?	Facile	90%	90%
4 Quanto ritiene che il trattamento abbia influito sul prurito presente a livello del cuoio capelluto?	Importante miglioramento	90%	60%
5 Quanto ritiene che il trattamento abbia influito sulla seborrea?	Importante miglioramento	100%	50%
6 Quanto ritiene che il trattamento abbia influito sulla progressione della sua condizione di alopecia androgenetica?	Lieve miglioramento	70%	20%
7 Complessivamente quanto le sembra che i capelli siano migliorati (struttura)?	Importante miglioramento	90%	70%
8 Complessivamente quanto è soddisfatto del trattamento effettuato?	Moderatamente soddisfatto	100%	20%

Tabella 27. Tabella riassuntiva delle mediane delle risposte alle domande del questionario di autovalutazione e delle frequenze percentuali delle risposte positive e pienamente positive.

Dalla *Tabella 26/27* riassuntive sopra riportate emerge complessivamente un'elevata percentuale di giudizi positivi sia nel gruppo maschile sia nel gruppo femminile dopo 12 mesi di utilizzo del prodotto.

In particolare, nel gruppo maschile i giudizi positivi risultano compresi tra il 65% e il 100%, mentre quelli pienamente positivi variano dal 15% al 90% dei soggetti che hanno partecipato allo studio. Analogamente, nel gruppo femminile i giudizi positivi si collocano tra il 70% e il 100%, mentre quelli pienamente positivi risultano compresi tra il 20% e il 90% delle partecipanti.

Considerando inoltre le mediane delle risposte, si osserva che complessivamente i soggetti appartenenti al gruppo maschile hanno percepito una positiva gradevolezza ed efficacia del prodotto al T12 mesi. In maniera analoga, nel gruppo femminile emerge una percezione complessivamente pienamente positiva della gradevolezza e dell'effetto del prodotto al termine del periodo di studio.

Tali risultati suggeriscono pertanto un elevato livello di soddisfazione dei partecipanti nei confronti del prodotto testato.

A completamento dei risultati ottenuti attraverso l'analisi quantitativa dei parametri tricoscopici, sono state incluse delle immagini rappresentative al fine di fornire un esempio visivo delle variazioni osservate nel corso della sperimentazione.

In particolare, vengono riportate fotografie acquisite al tempo basale (T0) e dopo 12 mesi di utilizzo del prodotto (T12) relative a soggetti rappresentativi appartenenti sia al gruppo maschile sia al gruppo femminile.

Le immagini sono state ottenute mediante fotocamera digitale e mediante microscopia ottica ad alta risoluzione tramite Hirox, permettendo di evidenziare in maniera qualitativa le modifiche della densità pilifera nell'area analizzata.

Alopecia androgenetica - uomo

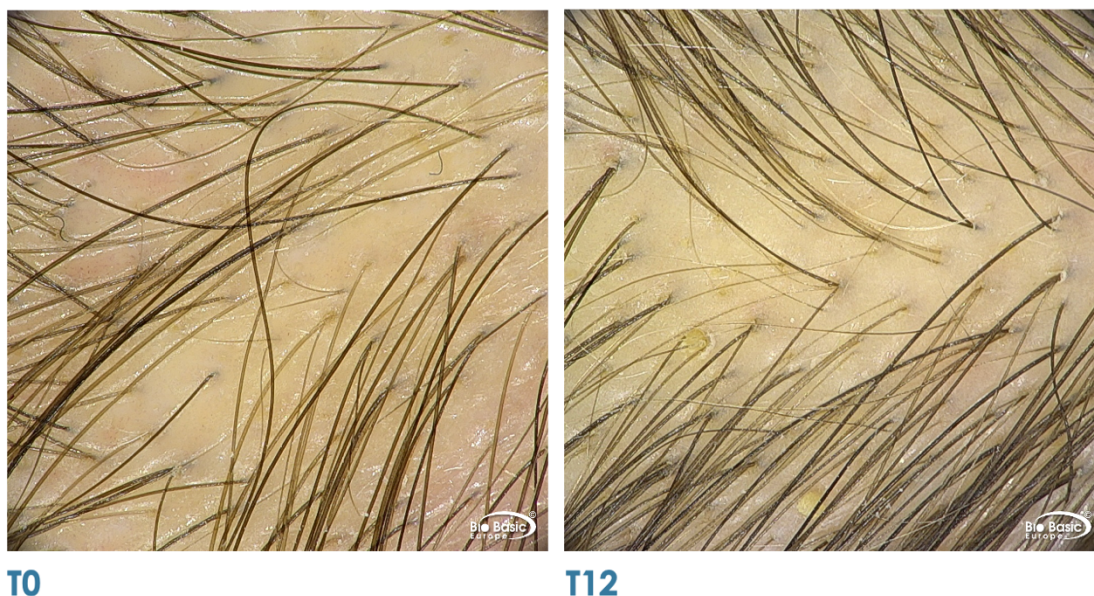


Figura 19. Documentazione fotografica rappresentativa T0 - T12 di un soggetto maschile acquisita tramite microscopia Hirox.

Alopecia androgenetica – donna

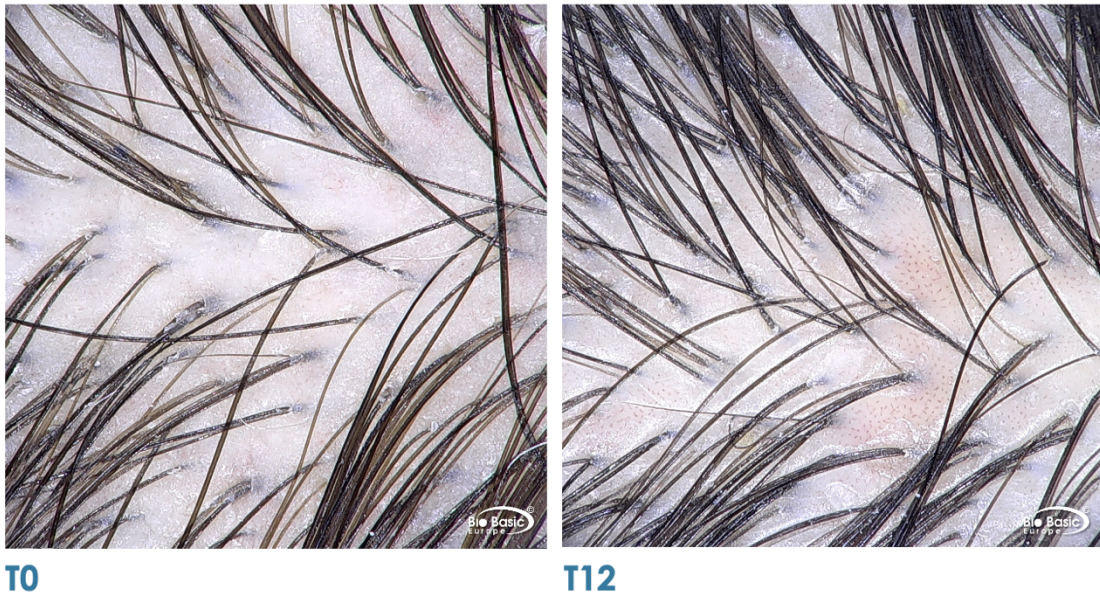


Figura 20. Documentazione fotografica rappresentativa T0 - T12 di un soggetto femminile tramite microscopia Hirox.

Alopecia androgenetica - uomo

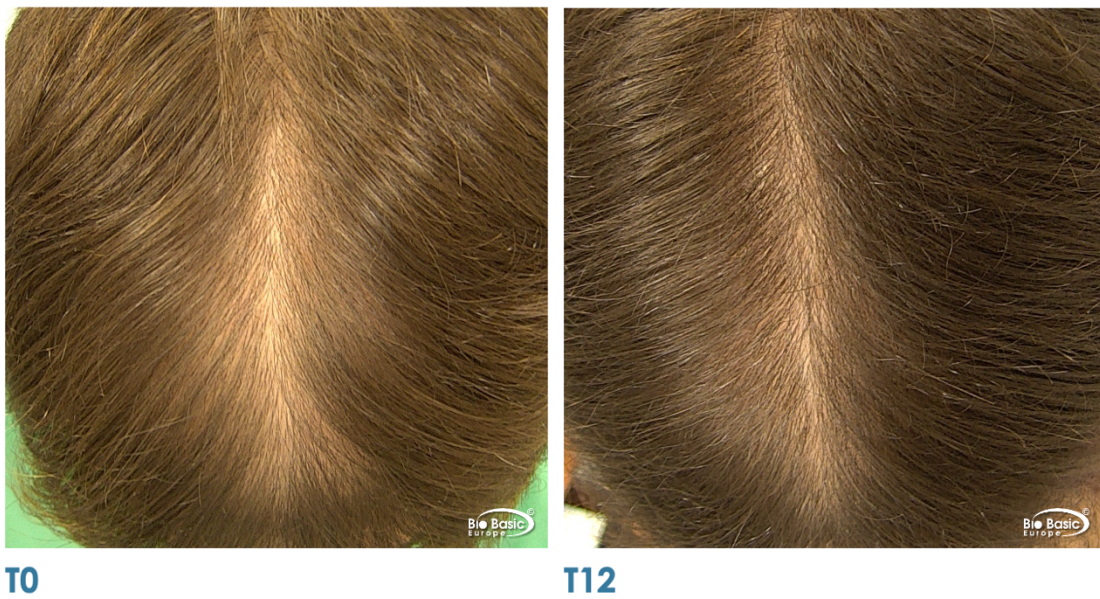
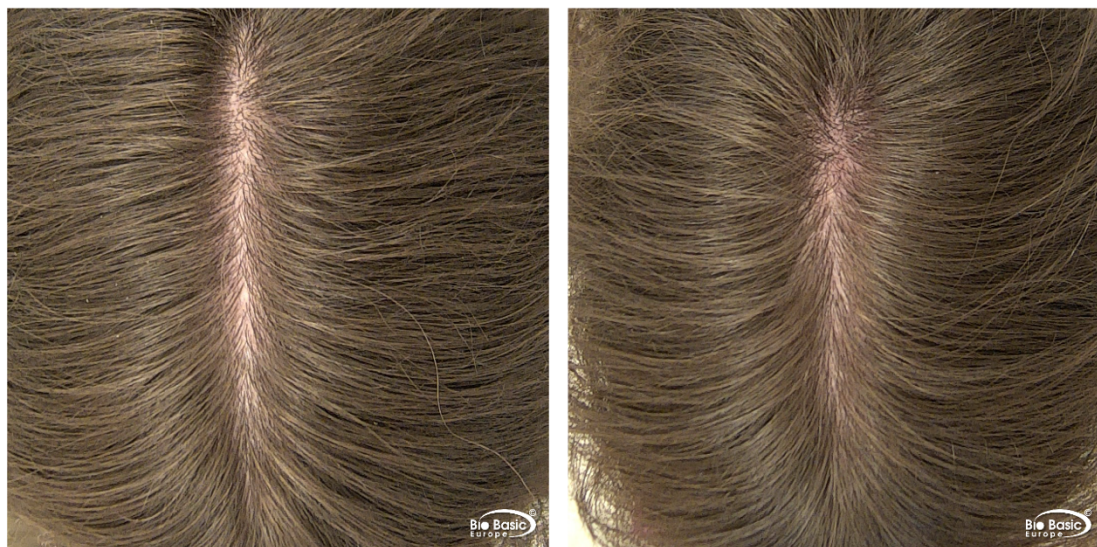


Figura 21. Documentazione fotografica rappresentativa T0 - T12 di un soggetto maschile tramite fotocamera digitale.

Alopecia androgenetica - donna



T0

T12

Figura 22. Documentazione fotografica rappresentativa T0 - T12 di un soggetto femminile tramite fotocamera digitale.

8) CONCLUSIONI

I risultati ottenuti nel presente studio suggeriscono che l'utilizzo del prodotto testato sia associato a un miglioramento dei principali parametri analizzati nei soggetti affetti da alopecia androgenetica.

In particolare, l'analisi dei dati raccolti nel corso dei 12 mesi di sperimentazione clinica ha evidenziato un incremento della densità dei capelli e un aumento del diametro del fusto pilifero, parametri strettamente correlati ai processi di miniaturizzazione follicolare, fenomeno fondamentale nella progressione dell'alopecia androgenetica. Pertanto, il miglioramento osservato grazie all'analisi dei parametri oggettivi tramite metodologie strumentali suggerisce un effetto favorevole del prodotto testato nel contrastare i fenomeni di assottigliamento e riduzione della densità dei capelli, tipici di questa condizione patologica.

Parallelamente ai dati strumentali, anche le valutazioni soggettive espresse dai partecipanti allo studio hanno evidenziato un giudizio complessivamente positivo in termini di gradevolezza del prodotto. Tale riscontro, infatti, appare coerente con risultati quantitativi emersi dalle analisi.

Nel complesso, i risultati dello studio indicano che l'utilizzo continuativo del prodotto oggetto di studio può rappresentare un valido supporto dermocosmetico nella gestione dell'alopecia androgenetica.

Tuttavia, considerando il numero limitato di partecipanti, ulteriori indagini condotte su campioni più ampi potrebbero risultare utili per confermare e approfondire i risultati ottenuti, contribuendo in questo modo ad una più completa definizione dell'efficacia del prodotto testato nel contesto dell'alopecia androgenetica.

BIBLIOGRAFIA

- Acheson, D., & McEntire, J. (2014). NATIONAL LEGISLATION, GUIDELINES & STANDARDS GOVERNING MICROBIOLOGY | US. In *Encyclopedia of Food Microbiology* (pp. 915–919). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384730-0.00368-2>
- Andrea Marliani, & Fiorella Bini. (2021). *Manuale di tricologia. Anatomia, fisiologia, patologia, diagnosi, terapia medica e chirurgica del follicolo pilifero* (Tricoitalia, Ed.; 2021st ed.).
- Aukerman, E. L., & Jafferany, M. (2023). The psychological consequences of androgenetic alopecia: A systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 22(1), 89–95. <https://doi.org/10.1111/jocd.14983>
- Azzouni, F., Godoy, A., Li, Y., & Mohler, J. (2012). The 5 alpha-reductase isozyme family: A review of basic biology and their role in human diseases. In *Advances in Urology*. <https://doi.org/10.1155/2012/530121>
- Bacqueville, D., Lévêque, M., Mas, C., Haure, M., Noustens, A., Mengeaud, V., Carrère, S., Bessou-Touya, S., Duplan, H., Rizzi, N. C., & Saurat, J. (2024). New Plant Extracts Exert Complementary Anti-Hair Loss Properties in Human In Vitro and Ex Vivo Models. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 23(S5), 1–11. <https://doi.org/10.1111/jocd.16616>
- Chen, S., Li, L., Ding, W., Zhu, Y., & Zhou, N. (2025). Androgenetic Alopecia: An Update on Pathogenesis and Pharmacological Treatment. *Drug Design, Development and Therapy, Volume 19*, 7349–7363. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S542000>
- de Szalay, S., & Wertz, P. W. (2023). Protective Barriers Provided by the Epidermis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3145. <https://doi.org/10.3390/ijms24043145>
- Dong, T. R., Li, Y. J., Jin, S. Y., Yang, F. L., Xiong, R. X., Dai, Y. Q., Song, X. Z., & Guan, C. P. (2025). Progress on mitochondria and hair follicle development in androgenetic alopecia: relationships and therapeutic perspectives. In *Stem Cell Research and Therapy* (Vol. 16, Number 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04182-z>
- Ekmekci, T. R., Sakiz, D., & Koslu, A. (2010). Occipital involvement in female pattern hair loss: Histopathological evidences. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(3), 299–301. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03411.x>

- Giovanni D'Agostinis, E. M. (2022). *Manuale del cosmetologo* (Tecniche Nuove, Ed.; 3rd ed.). 2022.
- Gold, M., Zaman, U. M. S. M., Chouksey, V., & Gosavi, M. (2025). Evaluation of the efficacy of a biomimetic peptide solution for rejuvenation of donor scalp and as storage media for hair follicle grafts during FUE hair transplantation. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 27(3), 64–70. <https://doi.org/10.1080/14764172.2025.2468499>
- Gupta, M., & Mysore, V. (2016). Classifications of patterned hair loss: a review. In *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* (Vol. 9, Number 1, pp. 3–12). Medknow Publications. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.178536>
- Gupta, S., Goyal, I., & Mahendra, A. (2019). Quality of life assessment in patients with androgenetic alopecia. *International Journal of Trichology*, 11(4), 147–152. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_6_19
- Hamilton, J. B. (1951). PATTERNED LOSS OF HAIR IN MAN: TYPES AND INCIDENCE. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 53(3), 708–728. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1951.tb31971.x>
- Herman, A., & Herman, A. P. (2013). Caffeine's Mechanisms of Action and Its Cosmetic Use. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26(1), 8–14. <https://doi.org/10.1159/000343174>
- Honda Igarashi, M., da Silva, S. G., Mercuri, M., Zuardi, F. M. de O. N., Facchini, G., da Silva, G. H., Lucia Tabarini Alves Pinheiro, A., & Eberlin, S. (2021). Novel complex of cosmetic ingredients with promising action in preventing hair loss and follicular aging through mechanism involving enrichment of *WNT* /signaling, mitochondrial activity, and stem cells maintenance. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 20(7), 2179–2189. <https://doi.org/10.1111/jocd.13815>
- Innocenzi, D., & Tosti, A. (2011). Anatomia e fisiologia degli annessi cutanei. In *Le basi della dermatologia* (pp. 53–71). Springer Milan. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2065-8_3
- Kelly, Y., Blanco, A., & Tosti, A. (2016). Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. *Drugs*, 76(14), 1349–1364. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0629-5>
- Khunkhet, S., Chanprapaph, K., Rutnin, S., & Suchonwanit, P. (2021). Histopathological Evidence of Occipital Involvement in Male Androgenetic Alopecia. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.790597>

- Kuczara, A., Waśkiel-Burnat, A., Rakowska, A., Olszewska, M., & Rudnicka, L. (2024). Trichoscopy of Androgenetic Alopecia: A Systematic Review. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 13, Number 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jcm13071962>
- Leirós, G. J., Ceruti, J. M., Castellanos, M. L., Kusinsky, A. G., & Balañá, M. E. (2017). Androgens modify Wnt agonists/antagonists expression balance in dermal papilla cells preventing hair follicle stem cell differentiation in androgenetic alopecia. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *439*, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.10.018>
- Lin, X., Zhu, L., & He, J. (2022). Morphogenesis, Growth Cycle and Molecular Regulation of Hair Follicles. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.899095>
- Liu, Y., Tosti, A., Wang, E. C. E., Heilmann-Heimbach, S., Aguh, C., Jimenez, F., Lin, S. J., Kwon, O., & Plikus, M. V. (2025). Androgenetic alopecia. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 11, Number 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00656-9>
- LUDWIG, E. (1977). Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *British Journal of Dermatology*, *97*(3), 247–254. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1977.tb15179.x>
- Mahé, Y. F., Buan, B., & Bernard, B. A. (1996). A Minoxidil-Related Compound Lacking a C6 Substitution Still Exhibits Strong Anti-Lysyl Hydroxylase Activity in vitro. *Skin Pharmacology and Physiology*, *9*(3), 177–183. <https://doi.org/10.1159/000211413>
- Martinez-Jacobo, L., Villarreal-Villarreal, C. D., Ortiz-López, R., Ocampo-Candiani, J., & Rojas-Martínez, A. (2018). Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. In *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* (Vol. 84, Number 3, pp. 263–268). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijdv1.IJDVL_262_17
- McMullen, R. L., & Dell'Acqua, G. (2023). History of Natural Ingredients in Cosmetics. In *Cosmetics* (Vol. 10, Number 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030071>
- NORWOOD, O. T. (1975). Male Pattern Baldness: classification and Incidence. *Southern Medical Journal*, *68*(11), 1359–1365. <https://doi.org/10.1097/00007611-197511000-00009>

- Ntshingila, S., Oputu, O., Arowolo, A. T., & Khumalo, N. P. (2023). Androgenetic alopecia: An update. In *JAAD International* (Vol. 13, pp. 150–158). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2023.07.005>
- OPINION CONCERNING DIAMINOPYRIMIDINE OXIDE (2,4-DPO) ADOPTED BY THE SCCNFP DURING THE 12TH PLENARY MEETING OF 3 MAY 2000.* (2000, May 3). https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions/sccnfp_opinions_97_04/sccp_out115_en.htm
- Penha, M. A., Miot, H. A., Kasprzak, M., & Müller Ramos, P. (2024). Oral Minoxidil vs Topical Minoxidil for Male Androgenetic Alopecia. *JAMA Dermatology*, *160*(6), 600. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.0284>
- Plowman, J. E., & Harland, D. P. (2018). *The Follicle Cycle in Brief* (pp. 15–17). https://doi.org/10.1007/978-981-10-8195-8_2
- Shamloul, G., & Khachemoune, A. (2021). An updated review of the sebaceous gland and its role in health and diseases Part 1: Embryology, evolution, structure, and function of sebaceous glands. *Dermatologic Therapy*, *34*(1). <https://doi.org/10.1111/dth.14695>
- Shin, J. W., & Huh, C. H. (2025). Updates in Treatment for Androgenetic Alopecia. In *Annals of Dermatology* (Vol. 37, Number 6, pp. 327–335). Korean Dermatological Association. <https://doi.org/10.5021/ad.25.042>
- Siquier-Dameto, G., Boisnic, S., & Verdú, E. (2024). Revitalizing Effect on the Scalp After Injection with a Mechanically Stabilized Hyaluronic Acid Complex in Subjects with Androgenetic Alopecia. *Journal of Clinical Medicine*, *13*(22), 6878. <https://doi.org/10.3390/jcm13226878>
- Song, W., Peng, M., Ma, Q., Han, X., Gao, C., Zhang, W., & Liu, D. (2025). The Skin Microenvironment: A Dynamic Regulator of Hair Follicle Development, Cycling and Disease. In *Biomolecules* (Vol. 15, Number 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biom15091335>
- Suchonwanit, P., Thammarucha, S., & Leerunyakul, K. (2019). Minoxidil and its use in hair disorders: A review. In *Drug Design, Development and Therapy* (Vol. 13, pp. 2777–2786). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S214907>

NORMATIVE

Colipa Guidelines for Communication on Cosmetic Products. (2011).

Cosmetics Europe – The Personal Care Association. (2019). *Guidelines for Cosmetic Product Claim Substantiation.*

European Parliament; Council of the European Union. (2009). *Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products.*

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. (2009a), *Articolo 2.1.a, Definizione di prodotto cosmetico.*

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici. (2009b), *Articolo 20, Regolamento (UE) N. 655/2013.*