

Olio di semi di mirtillo

Un cosmeceutico nel trattamento di soggetti con cute eczematosa o psoriasica

Bilberry seeds oil

A cosmeceutical treatment for eczema and psoriasis

Summary

*The skin and pulp of bilberry fruits (*Vaccinium myrtillus* L.) are an important source of anthocyanosides, and anthocyanosidic bilberry extracts have been developed for the pharmaceutical and health food markets. Conversely, bilberries seeds contain polyunsaturated fatty acids in a well-balanced omega-6/omega-3 ratio.*

A novel bilberry oil ingredient has been developed by supercritical CO₂ extraction of bilberry seeds, and its potential use in personal care has been evaluated in a single blind, placebo controlled clinical trial. Bilberry seed oil showed excellent soothing properties, and was able to reduce the clinical signs of eczema and psoriasis damage.*

Parole chiave

Vaccinium myrtillus seed oil - Lenitivi - Ristrutturanti
Protettivi della barriera cutanea - Eczema - Psoriasi

Riassunto

La buccia e la polpa del mirtillo (*Vaccinium myrtillus* L.) sono una fonte importante di antocianosidi, ed estratti di mirtillo contenenti antocianosidi sono stati sviluppati per il mercato alimentare, farmaceutico e della salute. Al contrario, i semi di mirtillo contengono acidi grassi polinsaturi in un equilibrato rapporto omega-6/omega-3.

Un nuovo ingrediente* è stato sviluppato per estrazione in CO₂ supercritica di semi di mirtillo, e il suo potenziale uso dermo-cosmetico è stato valutato in uno studio clinico in singolo cieco, controllato con placebo. L'olio di semi di mirtillo ha mostrato eccellenti proprietà lenitive ed è stato in grado di ridurre i segni clinici di eczema e psoriasi.

Introduzione

Mirtillo nero

Il mirtillo selvatico (*Vaccinium myrtillus* L.) è un piccolo arbusto endemico del Nord Europa e della regione alpina. A differenza del mirtillo coltivato, un ibrido fra tre specie di mirtilli nordamericani, il mirtillo selvatico produce frutti singoli, o soltanto raramente gemelli, con una polpa viola e una buccia molto sottile. Il colore della buccia e della polpa è legato all'elevato contenuto di antocianosidi, composti

vaso-protettori che oggi hanno reso l'estratto di mirtillo un principio attivo molto conosciuto in fitoterapia (1). I frutti di mirtillo contengono molti piccoli semi che rappresentano una potenziale fonte di acidi grassi polinsaturi essenziali, essendo ricchi di acido alfa-linolenico (ALA) e acido linoleico (LA) (2). L'acido linoleico, un acido grasso omega-6 essenziale per uomo e animali, fu originariamente definito 'vitamina F', grazie al suo particolare trofismo per la pelle.

LA ed ALA sono considerati nutrienti essenziali, dal momento che l'organismo umano è privo degli enzimi (desaturasi) necessari per introdurre un doppio legame oltre la posizione omega-9 di un acido grasso. Le desaturasi sono invece molto diffuse nelle piante, in particolare nei tessuti fotosintetici, dove l'ALA è abbondante nelle membrane cellulari dei cloroplasti. Nei semi, con alcune eccezioni come quelli di lino e di mirtillo, prevalgono invece gli acidi grassi insaturi della serie omega-6, in quanto in questi tessuti è generalmente attiva solo la cosiddetta via eucariotica degli acidi grassi insaturi, che porta essenzialmente a LA.

Acidi grassi essenziali

L'uomo utilizza gli acidi grassi essenziali per sintetizzare i precursori degli

***Omegablue**® sviluppato e distribuito da Indena, Milano



eicosanoidi (prostaglandine e leucotrieni). Gli acidi grassi essenziali omega-6 e omega-3 generano dei prostanoidei che hanno spesso attività opposta: gli acidi grassi omega-6 vengono infatti trasformati attraverso l'acido arachidonico nelle prostaglandine pro-infiammatorie della serie 2 (3), mentre gli acidi grassi della serie omega-3 generano prostaglandine antinfiammatorie della serie 3.

Nella dieta occidentale, il rapporto dietetico tra acidi omega-6 e acidi omega-3 è fortemente sbilanciato, non solo per la generale diminuzione del consumo di vegetali a foglia larga, la principale fonte alimentare per questi composti, ma anche per la crescente enfasi sull'uso del mais nell'alimentazione degli animali da allevamento. Il rapporto omega-6/omega-3 nelle foglie dei vegetali, il cibo 'naturale' degli erbivori, è di circa 3:1, mentre nei semi di mais questo rapporto è di circa 20:1: tale sbilanciamento del rapporto omega-6/omega-3 viene trasmesso all'uomo dal consumo di alimenti animali essenzialmente nutriti a dieta di mais. Nonostante l'ALA sia l'acido grasso più comune sulla terra, è stato, paradossalmente, calcolato che il rapporto omega-6/omega-3 della nostra dieta sia cambiato da circa 6-3:1 a 15-20:1 nel breve arco di tempo del secolo e mezzo in cui si sono sviluppati agricoltura e allevamento intensivi.

Dopo essere stati assorbiti, gli acidi grassi essenziali vengono elaborati con reazioni di allungamento fino a 24 atomi di carbonio; poi, tramite desaturazione all'estremità carbossilica, subiscono il riaccorciamento a composti a 22 atomi di carbonio; in questa forma diventano quindi substrati per le ciclossigenasi e le lipossigenasi, da cui si originano derivati prostanoidei e lipossine ad azione pro-infiammatoria o anti-infiammatoria a seconda della classe di appartenenza dei precursori (omega-6 o omega-3).

La pelle umana è priva delle desaturasi ($\Delta 4$, $\Delta 5$ e $\Delta 6$) necessarie per l'elaborazione di ALA negli acidi omega-3 a lunga catena noti come EPA e DHA (4), ma è l'unico organo per il quale è stata dimostrata un'azione specifica dell'ALA, dove cioè questo acido ha un ruolo diverso da quello di semplice precursore di acidi omega-3 a lunga catena. Sia LA che ALA sono infatti implicati nella funzione di barriera dell'epidermide (5), svolgendo un'azione regolatoria sulla fisiologia cutanea, il primo organo a risultare colpito dalla loro assenza (6).

Psoriasi

La psoriasi è un disturbo dermatologico infiammatorio, autoimmune, cronico, non infettivo, recidivante ed estremamente diffuso nel mondo. Viene riscontrata nel 1.5-3.0% della popolazione generale, nel 2% circa della popolazione europea, nel 2.5% della popolazione statunitense e, in percentuali minori, nei paesi dell'Africa occidentale e del Giappone. Le manifestazioni dermatologiche più comuni sono papule e placche eritematose ben delimitate ricoperte di scaglie color argento o opalescenti. Le lesioni sono di varie dimensioni e la severità può variare da pochi punti di desquamazione di tipo forforoso a dermatosi generali con artrite ed esfoliazioni/eruzioni debilitanti. Le lesioni psoriasiche si presentano a livello istologico come zone cutanee con aspetti di proliferazione e *turnover* epidermico accelerato di circa 5-10 volte rispetto alla pelle normale, con incompleta maturazione dei cheratinociti e mantenimento dei nuclei nello strato corneo (paracherosi), con neo-vascularizzazione, aumento del flusso ematico, essudato proteico e vasi linfatici compromessi in termini di funzionalità. Evidentissimo è anche il fenomeno infiammatorio sostenuto dall'infiltrazione di neutrofilo polimorfo nell'epidermide (7,8).

L'eziologia della psoriasi è ancora sconosciuta e i dati a disposizione sembrano indicare una origine multi-fattoriale nella quale coesistono fattori genetici, epigenetici, autoimmunitari ed infiammatori. Questi ultimi in particolare sarebbero il risultato finale di aspetti di proliferazione dei cheratinociti, di loro incompleta maturazione, e di neo-vascularizzazione. In particolare i cheratinociti, rilasciando chemochine stimolanti ulteriormente la risposta T-mediata, creerebbero un circolo vizioso di flogosi autoindotta. È stato recentemente proposto che a questo meccanismo, che spiega la flogosi cronica e diffusa, ne debba essere aggiunto un altro, legato ad esso ma peculiare delle lesioni acute infiltrate. Questo meccanismo implica un ruolo attivo delle infiltrazioni di neutrofilo, riscontrabili appunto a livello delle lesioni più acute e attive. Esse vengono stimulate dalle chemochine e dalle linfocine rilasciate rispettivamente da cheratinociti e linfociti T e a loro volta stimolano l'attività di linfociti e cheratinociti. Si verrebbe quindi a creare un secondo circolo vizioso limitato alle lesioni

acute, ma legato comunque alla flogosi di sottofondo (9-12). La terapia per la psoriasi include, come farmaci di prima scelta nelle forme ad estensione limitata, preparazioni topiche cortisoniche e/o con agenti riduttori (catrame o ditranolo), agenti cheratolitici (acido salicilico e/o urea) e analoghi della vitamina D; nelle forme più gravi, metotrexate, anti-TNF-alfa ed analoghi e farmaci biologici (anticorpi monoclonali) (13-17).

Dermatiti

Più ancora della malattia psoriasica, le dermatiti eritematose, o eczemi, sono sempre più comuni in clinica dermatologica (18). Pur presentando aspetti di patologia senza dubbio meno grave della malattia psoriasica, queste possono generalmente definirsi come infiammazioni cutanee superficiali, caratterizzate istologicamente da edema dell'epidermide e clinicamente da lesioni vescicolose, presenti nella fase acuta, eritema scarsamente delimitato, edema, trasudato, croste, squame, solitamente pruriginose e, a volte, lichenificazione (19). Il quadro infiammatorio è, come nella malattia psoriasica, sempre presente. Il termine eczema può ovviamente sottendere a quadri di dermatite diversa, da contatto, atopica, seborroica, nummulare, cronica palmo-plantare, esfoliativa generalizzata, o di *lichen simplex* cronico, ma nello studio in oggetto sono stati presi in considerazione soltanto soggetti ascrivibili alle prime tre categorie citate.

L'armamentario terapeutico a disposizione del dermatologo, efficace nel contrastare le dermatiti eritematose e gli eczemi, è essenzialmente composto da corticosteroidi ed antistaminici, salicilati, antibiotici, antimicotici, paste all'ossido di zinco e terapia con ultravioletti (20).

Scopo dello studio

In relazione al fatto che sia la malattia psoriasica che la dermatite eczematosa presentano una evidente componente infiammatoria, abbiamo messo a punto un formulato che, almeno da un punto di vista razionale, potesse risultare efficace nelle dermatiti croniche e infiammatorie in genere, avendo al tempo stesso il pregio di non presentare effetti indesiderati e/o collaterali fortemente evidenti. Questo formulato, a base di acidi grassi polinsaturi derivati da semi di mirtillo nero, sempre da un punto di vista teorico-razionale, potrebbe essere in grado di interagire con



la produzione locale di prostaglandine, diminuendo l'infiammazione, il bruciore e il prurito. Con la finalità di validare oggettivamente gli aspetti teorico-razionali fin qui discussi, abbiamo valutato clinicamente il preparato sopra descritto nella riduzione di sintomi e segni di malattia psoriasica o di dermatite eczematosa.

Materiali e Metodi

Caratteristiche dei materiali

Omegablue® (Indena SpA, Milano) è un olio naturale ottenuto per estrazione in CO₂ supercritica dai semi di *Vaccinium myrtillus* L. (INCI: *Vaccinium myrtillus seed oil*). Il processo richiede la separazione dei semi dalla polpa e dalla buccia dei frutti di mirtillo, semi che vengono poi estratti in CO₂ supercritica. Dopo evaporazione dell'anidride carbonica, la frazione lipidica viene privata del residuo acquoso sotto vuoto (cfr (21) per le specifiche tecniche).

L'olio di semi di mirtillo ha un contenuto di acidi grassi superiore all'80% (Tab 1), oltre il 50% dei quali sono insaturi. I principali componenti sono l'acido oleico (omega-9), l'acido linoleico (LA, omega-6) e l'acido alfa-linolenico (ALA, omega-3). Questi acidi, analogamente a tocoferoli e tocotrienoli, sono regolarmente analizzati nel prodotto; come esempio, la composizione del lotto 522-10/4 è riportata in Tabella 1. La presenza di tocotrienoli e tocoferoli (500-1000 ppm) è importante per la stabilità dell'olio all'ossidazione.

Sono state realizzate due formulazioni topiche (emulsioni O/A), l'una contenente olio di semi di mirtillo e l'altra placebo (Tab 2).

Tabella 1 Esempio di composizione dell'olio di semi di mirtillo (lotto 30694/B)

Componenti	% (p/p)
Acidi grassi totali (metodo GLC)	87.7
Acido oleico totale (metodo GLC)	20.02
Acido linoleico totale (omega-6)	32.4
Acido alfa-linolenico totale (omega-3)	30.07
Acidi grassi polinsaturi totali	62.5
Acqua	0.41
	ppm
Tocoferoli totali	19.3
Tocotrienoli totali	56.63
Perossidi (according to Ph. Eur., 2.5.5)	10.7

Tabella 2 Formulazioni (emulsioni O/A) utilizzate nello studio

Componenti	% (p/p)	
	Placebo	Olio di semi di mirtillo
(Nome INCI)		
Aqua (Water)	83.4	83.4
Glycerin	2	2
Disodium EDTA	0.1	0.1
Imidazolidinyl urea	0.3	0.3
Polyacrylamide, C13-14 Isoparaffin, Laureth-7	3	3
<i>Vaccinium myrtillus</i> seed oil	0	2
Hydrogenated polydecene	8.5	6.5
Caprylic/capric triglyceride	2	2
Lecithin, Tocopherol, Ascorbyl palmitate, Citric acid	0.1	0.1
Phenoxyethanol	0.6	0.6
	100	100

Le formulazioni sono state progettate in accordo alle indicazioni dell'istituto clinico che ha eseguito la sperimentazione, ottimizzando la tollerabilità in relazione agli endpoint dello studio. Il modello formulativo è stato progettato in modo da evidenziare l'efficacia oggettiva del principio attivo di origine estrattiva. A questo scopo, sono stati adottati i seguenti criteri:

- 1 uso di componenti che non interferissero con l'attività idratante (per es: basso dosaggio di glicerina);
- 2 uso di un ingrediente ad azione chelante, utile ad evitare la deposizione di ioni sul tessuto epidermico;
- 3 conservanti ad alta tollerabilità con azione sinergica per coprire il più ampio spettro di stabilità ossidativa e microbiologica;
- 4 fase olio a lieve e moderata attività di ripristino lipidico.

Il dosaggio della fase olio tra la formulazione placebo e la formula attiva in esame è stato rispettato e misurato in maniera equivalente per fornire, sia all'area trattata sia all'area placebo, una formulazione con lo stesso tenore lipidico.

Disegno sperimentale

Uno studio in singolo cieco contro placebo è stato condotto su 40 soggetti suddivisi per randomizzazione in base all'ordine numerico di arruolamento secondo il quale tutti i numeri dispari (il 1°, il 3°, il 5°, etc. paziente) sono stati trattati con placebo e tutti i numeri pari sono stati trattati con il preparato in studio. Ogni gruppo era quindi costituito di 20 unità ciascuno, 10 dei quali psoriasici e 10 con cute caratte-

rizzata da presenza di eczema. Le diagnosi erano eseguite all'arruolamento dal clinico responsabile del Dipartimento di Dermatologia della ASL coinvolta nello studio. Tra i pazienti psoriasici venivano esclusi i soggetti con psoriasi severa e psoriasi artrosica, o che nel corso dell'ultimo anno erano stati sottoposti a terapie con farmaci immunosoppressori o anticorpi monoclonali. Pur tenendo in considerazione gli aspetti di minor gravità della cute eczematosa rispetto a quella psoriasica, sono stati esclusi dall'arruolamento soggetti con diagnosi di dermatite eritematosa grave che negli ultimi 20 giorni erano stati in terapia con cortisonici locali o orali. Tutti e 40 i soggetti arruolati hanno firmato il consenso informato allo studio. Il primo gruppo è stato trattato con crema placebo, il secondo con crema contenente l'olio di semi di mirtillo, per un mese, due volte al giorno sulle zone interessate in quantità sufficiente da coprire l'area cutanea coinvolta. Nel corso della giornata precedente al primo trattamento tutti i formulati venivano applicati su un'area della cute non coinvolta da reazione psoriasica o eczematosa e si procedeva alla prima applicazione se nelle 12-24 ore successive alla applicazione test non si visualizzava alcuna reazione al prodotto. Nessuno dei 40 soggetti dimostrava reattività in prima giornata al composto relativo e quindi tutti e 40 i soggetti sono stati considerati trattabili.

Non sono state modificate le terapie in atto (farmaci per terapie croniche pre-stabilite o somministrabili al bisogno, ad esempio gli analgesici), fatta eccezione per l'uso di qualunque preparazione dermatologica diversa dalla semplice crema



Tabella 3 Caratteristiche demografiche dei partecipanti allo studio (Età= M±DS)

		Sesso	
		f	m
Gruppo	Patologia	Età (anni)	Età (anni)
Placebo	eczema	26.4±4.9	29.4±11.8
	psoriasi	40.3±15.4	38.2±9.2
Olio di semi di mirtillo	eczema	22.2±5.6	26.0±14.1
	psoriasi	33.0±21.2	45.6±16.6

idratante o per preparazioni, anche orali, ma comunque finalizzate ad un'efficacia anti-psoriasica o anti-eritematosa. Le caratteristiche dei partecipanti allo studio sono riportate in *Tabella 3*.

Le valutazioni cliniche sono state effettuate al tempo 0 (T0) ed al termine dello studio (T30), e comprendevano:

- per la psoriasi, la valutazione delle squame e dell'eritema;
- per l'eczema, la valutazione del prurito e dell'eritema.

L'entità della sintomatologia, valutata dal dermatologo responsabile dello studio tramite visita dermatologica, era classificata come: assente, lieve, forte, molto forte (*score* da 0 a 3 per una valutazione numerica della gravità dei sintomi).

Analisi statistica

Per la valutazione statistica dell'efficacia è stata adottata la procedura della 'permanenza' o 'migrazione di stato' del soggetto, a seconda della rilevanza del punteggio dedicato al sintomo a T30 rispetto al basale (T0) (M Recchia: metodo non pubblicato). Il 'passaggio di condizione' ha generato le seguenti categorie di pazienti:

In remissione: soggetti con punteggio > 0 a T0 e = 0 a T30;

Migliorati: soggetti con uno *score* a T30 inferiore a quello ottenuto a T0;

Immutati: soggetti senza variazioni di punteggio tra T0 e T30;

Peggiorati: soggetti con punteggio a T30 superiore al basale.

Il confronto tra gruppi è stato realizzato col test del *Chi quadrato secondo Pearson*.

Risultati

Dei 40 soggetti arruolati, 39 hanno portato a termine lo studio. Un paziente af-

fetto da eczema e trattato con olio di semi di mirtillo ha sospeso il trattamento, ma è stato incluso nel calcolo statistico con *score* 'molto forte'.

Nella *Tabella 4* sono riportati i risultati ottenuti nei soggetti affetti da *psoriasi*. Per quanto riguarda il sintomo 'eritema' il trattamento con olio di semi di mirtillo ha prodotto tre remissioni e un miglioramento, mentre non si è osservata alcuna remissione e alcun miglioramento nel gruppo placebo. Anche per la valutazione delle 'squame' il trattamento ha prodotto miglioramenti in 8 pazienti, mentre nel gruppo placebo tutti i sintomi sono rimasti immutati.

In *Tabella 5* sono riportati i risultati ottenuti nei soggetti affetti da *eczema*. Pur non essendoci soggetti in remissione clinica in nessuno dei due gruppi, il trat-

tamento con olio di semi di mirtillo ha determinato un miglioramento dei sintomi nella maggior parte dei soggetti. Al contrario, nei soggetti trattati con placebo, la sintomatologia è rimasta immutata o peggiorata.

Gli *score* medi relativi ai soggetti affetti da psoriasi o da eczema sono riportati in *Figura 1* e *2*, rispettivamente.

Anche dall'analisi degli *score* medi appare evidente l'effetto lenitivo della preparazione con olio di semi di mirtillo rispetto all'assenza di azione della preparazione placebo. In particolare l'azione lenitiva del formulato nel soggetto psoriasico mostra una diminuzione, rispetto al T0, intorno al 15-20%; nel soggetto eczematoso tale diminuzione appare essere ancora più evidente (30-40% circa rispetto a T0).

Discussione

Oggetto del presente studio è stata la valutazione clinica dell'efficacia di un preparato topico particolarmente arricchito in acido grassi polinsaturi, ottenuti per estrazione ipercritica da semi di mirtillo nero. In relazione alla loro capacità di determinare sulla cute, dopo applicazione topica, la sintesi di mediatori antinfiammatori, abbiamo deciso di verificarne

Tabella 4 Effetto del trattamento con olio di semi di mirtillo in soggetti affetti da psoriasi

Soggetti affetti da Psoriasi				
Categorie	Eritema		Squame	
	Placebo	Olio di semi di mirtillo*	Placebo	Olio di semi di mirtillo*
In remissione	0	3	0	0
Migliorati	0	1	0	8
Immutati	9	6	10	2
Peggiorati	1	0	0	0

*p< 0.02; ** p< 0.0003 (Chi quadrato)

Tabella 5 Effetto del trattamento con olio di semi di mirtillo in soggetti affetti da eczema

Soggetti affetti da Eczema				
Categorie	Eritema		Prurito	
	Placebo	Olio di semi di mirtillo*	Placebo	Olio di semi di mirtillo*
In remissione	0	0	0	0
Migliorati	0	6	0	7
Immutati	9	3	9	2
Peggiorati	1	0	1	0

*p< 0.07; **p< 0.002 (Chi quadrato)

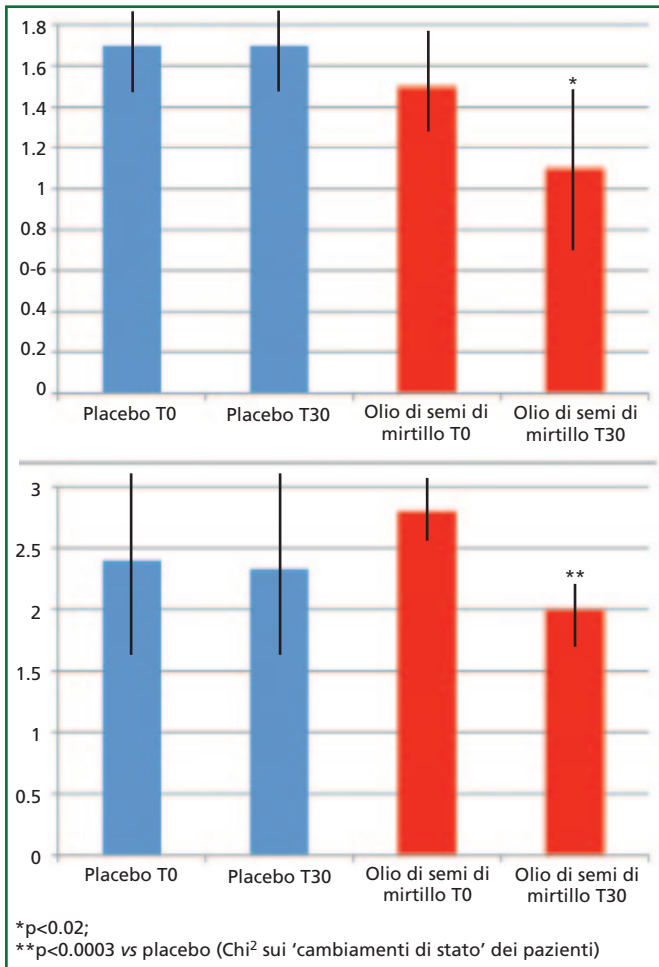


Figura 1 Valutazione di eritema (in alto) o squame (in basso) (M±SD) in pazienti affetti da **psoriasi** a T0 e T30, trattati con crema placebo o con 2% di olio di semi di mirtillo

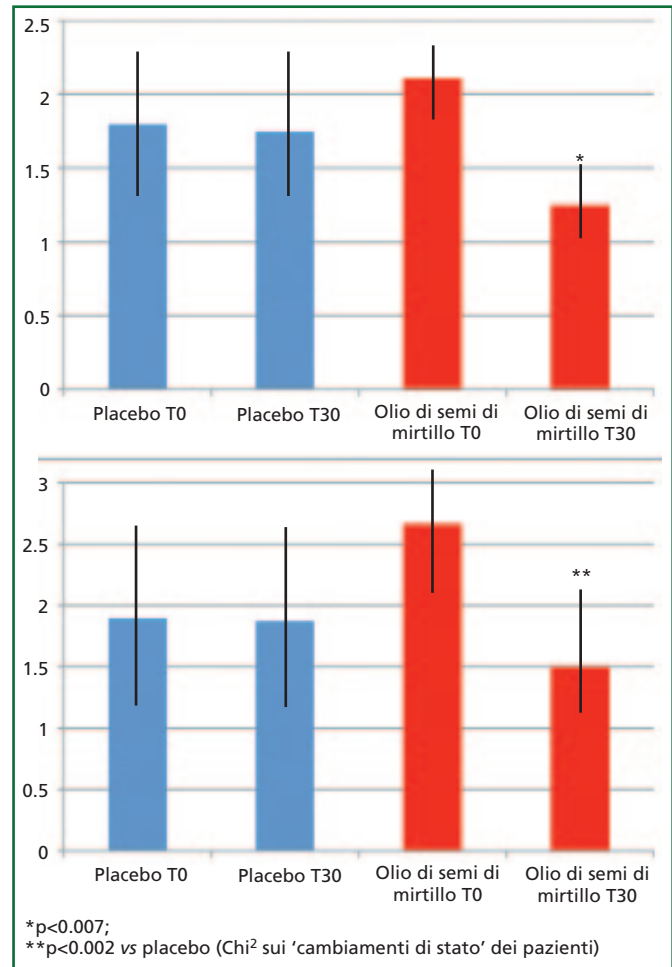


Figura 2 Valutazione di eritema (in alto) o prurito (in basso) (M±SD) in pazienti affetti da **eczema** a T0 e T30, trattati con crema placebo o con 2% di olio di semi di mirtillo

l'azione in soggetti con diagnosi di psoriasi o dermatite eczematosa. Entrambe le condizioni infatti sono caratterizzate da una evidente componente di infiammazione cutanea. I risultati ottenuti hanno validato l'ipotesi formulativa mostrando, contro placebo, la capacità del formulato di ridurre segni e sintomi di psoriasi e di eczema. Grazie ad una doppia applicazione giornaliera della durata di 30 giorni, il formulato ha determinato evidenti miglioramenti nel quadro sintomatologico dei soggetti con diagnosi di psoriasi sia per quanto concerne gli aspetti di eritema, con 3 soggetti in remissione completa, che per quanto concerne la presenza di placche, parametro migliorato in 8 pazienti su 10.

Risultati non dissimili si sono avuti nei soggetti con diagnosi di dermatite eczematosa nei quali il quadro sintomatologico è migliorato in maniera significativa senza che nel gruppo placebo potessero essere osservate variazioni similari. I risultati di questo studio preliminare di-

mostrano come l'applicazione locale di precursori di molecole antinfiammatorie, ottenute per estrazione da semi di mirtillo, possa realmente generare una risposta lenitiva misurabile. Lo stesso razionale potrebbe essere ovviamente perseguito verificando la risposta, nei soggetti psoriasici o con cute eczematosa, dopo somministrazione orale del preparato. Sicuramente questo approccio obbligherebbe però ad una maggiore attenzione in relazione al profilo di sicurezza del prodotto che, non meno importante, necessiterebbe inoltre di un impiego probabilmente più considerevole in termini di dosaggio.

L'applicazione locale, sicuramente più 'cosmetica' e meno 'farmaceutica', avrebbe potuto generare dati di minor rilievo se la cute dei soggetti considerati fosse stata meno o poco in grado di operare la necessaria commutazione dal *pro-drug* somministrato, gli acidi grassi polinsaturi applicati, all'effettore della risposta locale cercata, le prostaglandine antinfiamma-

torie. Seppur in maniera assolutamente indiretta, questo studio potrebbe rappresentare una prima dimostrazione della capacità cutanea di ottenere sostanze lenitive partendo da particolari precursori come gli acidi grassi polinsaturi, quando questi siano ottenuti dai semi di mirtillo. Questo studio, seppur preliminare, indica quindi che i derivati polinsaturi ottenibili per estrazione ipercritica da semi di mirtillo nero potrebbero essere ingredienti candidati per la formulazione di preparazioni ad azione topico-antinfiammatoria da impiegarsi nel trattamento complementare di disturbi cutanei ad evidente componente infiammatoria, come la malattia psoriasica o le dermatiti da contatto, atopiche, seborroiche, nummulari, cronica palmo-plantari, esfoliative generalizzate e nel *lichen simplex* cronico.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano Martino Recchia (Consulente di Statistica Medica, Università di Lugano) per l'analisi statistica dei dati.



Bibliografia

- 1 **Morazzoni P, Bombardelli E (1996)**
Vaccinium myrtillus
Fitoterapia LXVII(suppl 1) 3-29
- 2 **Bere E (2007)**
Wild berries: a good source of omega-3
Eur J Clin Nutr 61(3) 431-433
- 3 **Mead JF (1958)**
The metabolism of the essential fatty acids
Am J Clin Nutr 6(6) 656-661
- 4 **Ziboh VC (1988)**
Metabolism and function of skin lipids
Prog Lipid Res 27(2) 81-105
- 5 **Simopoulos AP (2002) T**
The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids
Biomed Pharmacother 56(8) 365-379
- 6 **Sinclair AJ, Attar-Bashi NM, Li D (2002)**
What is the role of alpha-linolenic acid for mammals?
Lipids 37(12) 1113-1123
- 7 **Conway P, Currie CJ (2008)**
Descriptive epidemiology of hospitalisation for psoriasis
Curr Med Res Opin 24(12) 3487-3491
- 8 **Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE et al (2009)**
Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study
J Am Acad Dermatol 60(3) 394-401
- 9 **Blauvelt A, Bickenbach JR, Kulesz-Martin MF, Bowcock AM (2009)**
Montagna symposium 2008: the biologic basis of psoriasis
J Invest Dermatol 129(2) 259-260
- 10 **Schmid-Ott G, Jaeger B et al (2009)**
Immunological effects of stress in psoriasis
Br J Dermatol 160(4) 782-785
- 11 **Tsuruta D (2009)**
NF-kappaB links keratinocytes and lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis
Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 3(1) 40-48
- 12 **Jain S, Kaur IR, Das S, Bhattacharya SN, Singh A (2009)**
T helper 1 to T helper 2 shift in cytokine expression: an autoregulatory process in superantigen-associated psoriasis progression?
J Med Microbiol 58(Pt 2) 180-184
- 13 **Zhang Z, Schmitt J, Wozel G et al (2009)**
Treatment of plaque psoriasis with biologics. A meta-analysis of randomized controlled trials
Med Klin (Munich) 104(2) 125-136
- 14 **Talpur R, Cox K, Duvic M (2009)**
Efficacy and safety of topical tazarotene: a review
Expert Opin Drug Metab Toxicol 5(3) 195-210
- 15 **Channual J, Wu JJ, Dann FJ (2009)**
Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis
Dermatol Ther 22(1) 61-73
- 16 **Castelo-Soccio L, Van Voorhees AS (2009)**
Long-term efficacy of biologics in dermatology
Dermatol Ther 22(1) 22-33
- 17 **Darabi K, Jaiswal R, Hostetler S, Bechtel M, Zirwas M (2009)**
Infectious complications in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis treated with antitumor necrosis factor agents and methotrexate
J Drugs Dermatol 8(2) 175-178
- 18 **Moore EJ, Williams A, Manias E, Varigos G, Donath S (2009)**
Eczema workshops reduce severity of childhood atopic eczema Australas
J Dermatol 50(2) 100-106
- 19 **Langner MD, Maibach HI (2009)**
Pruritus measurement and treatment
Clin Exp Dermatol 34(3) 285-288
- 20 **Perry AD, Trafeli JP (2009)**
Hand dermatitis: review of etiology, diagnosis, and treatment
J Am Board Fam Med 22(3) 325-330
- 21 **Indena (2010)**
Omegablue: Olio di semi di mirtillo con proprietà restitutive
Cosmet Technol 13(6) 66-67