

**Studio clinico, in doppio cieco di un preparato topico *versus*
placebo in donne con panniculopatia edematofibrosa
localizzata alle cosce**

G. GALBIATI, V. RIGHINI, D. RENZETTI, M. BEVILACQUA

Estratto da GIORNALE ITALIANO DI DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA
Vol. 137 - N. 3 - Pag. 217-224 (Giugno 2002)

EDIZIONI MINERVA MEDICA - TORINO

Studio clinico, in doppio cieco di un preparato topico *versus* placebo in donne con panniculopatia edematofibrosa localizzata alle cosce

G. GALBIATI¹, V. RIGHINI², D. RENZETTI³, M. BEVILACQUA²

DOUBLE-BLIND CLINICAL STUDY OF A TOPICAL PREPARATION *VERSUS* PLACEBO IN WOMEN WITH EDEMATOFIBROUS PANNICULOPATHY LOCALIZED IN THE THIGHS

Background. To test in a randomized, parallel double-blind study *versus* placebo, the tolerability and the anticellulitic efficacy of a commercially available drug for topical use containing l-thyroxine as active ingredient, in compliance with the Good Clinical Practice and the principles of Helsinki Declaration.

Methods. The trial was carried-out in two study centers on 114 women with edematofibrous panniculopathy localized in the thighs, who met the criteria of selection and who gave their free informed consent to take part in the study. The trial lasted 17 weeks, including two periods of treatment of 4 weeks each, 1 week of pre-treatment (run-in), 4 weeks of wash-out between the two periods of treatment and 4 weeks of follow-up. In the steps of treatment, the study drugs were applied on the thighs once daily, in the evening, with a naked-hand massage of 10-15 minutes. The drug efficacy was assessed basing on the patient's evaluation of the anticellulitic activity and on the variation of the circumference in cm of the thighs, measured at a prefixed level. The above detections were carried-out during the 12 next out-patient visits. Tolerability was evaluated on the basis of biohumoral routine data, serum hormonal examinations (T₃, T₄, FT₃, FT₄, TSH), vital signs (Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, Heart Rate), the onset of adverse events and the patient's evaluation.

Results. The drug was found to be clinically and statistically more active than the placebo ($p < 0.01$) on the main parameter

¹Azienda Ospedaliera S. Gerardo dei Tintori, Monza
U.O. di Dermosifilopatia

²Azienda Ospedaliera L. Sacco, Milano
U. O. di Endocrinologia

³Pulsar sas, Studi Clinici e Biometrici, Monza

of activity (subjective evaluation) as well as on the secondary parameter of activity (thigh circumference). The mean activity showed a progressive pattern in time in both the first and second periods of treatment, with a maximum at the end of the second period. In the wash-out and follow-up steps a mild trend towards the regression of the results was found in both groups. Drug tolerability was good and not different from the one of the placebo in all the evaluated variables, included the serum hormonal levels. Only 4 cases (3.5%) exhibited moderate irritative skin reactions on the treated area, which were evaluated as correlated with the treatment and resolved spontaneously at the discontinuation of the topical administration of the preparations. Three cases were treated with the drug and one with the placebo.

Conclusions. Topical application of the drug showed a higher efficacy than with placebo ($p < 0.01$) and a good local and systemic tolerability even in long-term treatments with repeated cycles, without remarkable differences *versus* placebo.

KEY WORDS: Thyroxine, therapeutic use - Cellulitis, drug therapy - Thyroxine, administration and dosage.

La presente indagine è stata eseguita per verificare, con metodiche aggiornate, in linea con le Good Clinical Practice ¹ e in rispetto ai principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki e successivi aggiornamenti, la tollerabilità e la reale efficacia anticellu-

Accettato il 10 maggio 2002.

Indirizzo per la richiesta degli estratti: D. Renzetti - c/o Pulsar sas, Studi clinici e biometrici - Via Giuliani, 5 - 20052 Monza (MI).

litica di un noto OTC topico ^{a)}, contenente l-tiroxina come principio attivo, in confronto randomizzato, parallelo e in doppio cieco con placebo.

La l-tiroxina agirebbe nel derma e nel sottocutaneo essenzialmente inibendo l'eccessiva produzione da parte dei fibroblasti della matrice extracellulare -costituita principalmente di acido ialuronico- nella patologia del sottocute. Infatti, la relazione intercorrente tra l-tiroxina ed accumulo di acido ialuronico nel derma e nel sottocutaneo può essere spiegata alla luce dell'identificazione di un elevato contenuto di acido ialuronico nelle zone di mixedema ipotiroideo nell'animale ² e grazie all'identificazione di un modello sperimentale *in vitro* che permette lo studio diretto della produzione di acido ialuronico da parte di fibroblasti di soggetti dis-tiroidei ^{3,4}.

In condizioni di carenza di l-T₄, la deposizione dell'acido ialuronico sarebbe determinata da un'eccessiva produzione del complesso acido ialuronico-SHPA (Serum Derived Hyaluronan Associated Protein), operata dai fibroblasti degli strati superiori del derma ⁵.

A livello dei fibroblasti cutanei, l'aumentato livello di acido ialuronico provocherebbe un potenziamento dell'attività elastica ⁶ e ciò comporterebbe una perdita di integrità delle fibre elastiche con riduzione della plastoelasticità cutanea ⁷; a questo si aggiunge un'iperidratazione, strettamente connessa alle proprietà di ritenzione idrica dell'acido ialuronico ⁸.

Da un punto di vista farmacologico molecolare, l'attivazione della protein-chinasi C (PKC) favorisce la sintesi di acido ialuronico, mentre la protein-chinasi A (PKA) ha un ruolo inibitorio ⁹.

Lin *et al.* nel 1996 hanno dimostrato che l-tiroxina è un potente attivatore della PKA (dipendente da c-AMP), con conseguenti effetti inibitori sulla produzione di acido ialuronico da parte dei fibroblasti ¹⁰. È inoltre necessario precisare che queste cellule possiedono specifici recettori nucleari per l-tiroxina ¹¹, in grado di regolare diverse funzioni intracellulari, ed un proprio sistema di regolazione del contenuto endocellulare di l-T₄ ¹².

Norbiato *et al.* hanno dimostrato che fibroblasti in coltura, espianati da aree cutanee affette da panniculopatia-degenerativo-sclerotica, sono caratterizzati da un'alterazione del recettore per l'ormone tiroideo, con diminuzione dell'affinità recettoriale ¹³.

Sulla base della documentazione bibliografica e dei dati di farmacovigilanza relativi agli oltre 25 anni di impiego terapeutico, il farmaco si è dimostrato sicuro, maneggevole e privo di effetti collaterali, sia topici che sistemici. A seguito della sua applicazione topica, i dati cinetico-metabolici non hanno evidenziato assorbimento sistemico di l-tiroxina né apprezzabili variazioni dei livelli plasmatici degli ormoni dell'asse ipofisi-tiroide ¹⁴⁻¹⁶.

Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta su 114 donne con panniculopatia edematofibrotica localizzata alle cosce, che soddisfacevano i seguenti *criteri di selezione*:

di inclusione:

- età: ≥18 e ≤60 anni;
- razza caucasica;
- sottoscrizione spontanea del consenso informato allo studio;
- BMI (Body Mass Index) <30;
- esame obiettivo, ECG, esami bioumorali di routine nella norma;
- valori di PAS/PAD ≤140/≤90 mmHg e frequenza cardiaca di 50-90 b/min in clinostatismo dopo 5' di riposo;
- garanzia di praticare durante l'intero periodo dello studio protezione contraccettiva, se in età fertile;
- affidabili e collaborative;

di esclusione:

- storia di ipersensibilità o di eventi avversi alla l-tiroxina e/o all'escina;
- concomitanza di gravi patologie;
- intolleranza accertata allo iodio;
- impiego, nelle due settimane precedenti, di farmaci potenzialmente interferenti con lo studio;
- uso nelle 2 settimane precedenti l'inizio dello studio di colluttori, dentifrici, detergenti, sali da cucina, contenenti iodio;
- abuso di bevande alcoliche, xantiniche, di tabacco;
- donazioni di sangue nei 3 mesi precedenti l'inizio dello studio;
- gravidanza in atto o allattamento al seno.

^{a)} Somatoline®, Società Italo-Britannica L. Manetti-H. Roberts & C, Firenze.

TABELLA I. — Piano dello studio.

Rilevazioni	Visite											
	Pre-tratt.	I periodo di trattamento 4 settimane				Wash-out 4 settimane (da T ₂₉ T ₅₇)	II periodo di trattamento 4 settimane				Follow-up 4 settimane (da T ₈₅ T ₁₁₃)	
	T ₇ (screening)	T ₁ (inizio)	T ₈	T ₁₅	T ₂₉	T ₃₆	T ₅₇ * (inizio)	T ₆₄	T ₇₁	T ₈₅	T ₉₂	T ₁₁₃
Criteri di selezione	X											
Consenso informato	X											
Dati demografici	X											
Anamnesi clinica	X											
Esame obiettivo	X				X ^a		X			X ^a		X ^a
Regime alimentare	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X											
P.A. sistemica e F.C. in clinostatismo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Patologie e trattamenti concomitanti	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esami biomorali di routine	X				X	X	X			X	X	
Esami ormonali sierici **	X				X	X	X			X	X	
Urine del mattino	X				X	X	X			X	X	
Giudizio efficacia			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Circonferenza cosce	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Eventi avversi			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Giudizio tollerabilità			X	X	X			X	X	X		

(*) T₅₇: fine delle 4 settimane di wash out e inizio del 2° periodo di trattamento; (**) T₃, T₄, FT₃, FT₄, TSH; (a) limitatamente al peso corporeo.

L'ampiezza numerica del campione è stata determinata con l'uso del programma validato «N» 2.0, IDV Gauting, assumendo una differenza minima di effetti dei 2 trattamenti sul parametro principale pari al 30%, errore $\alpha=0,05$, errore $\beta=0,10$.

La casistica è stata ripartita con criterio casuale in due gruppi numericamente bilanciati (Rancode-IDV 2.2) assegnati ai due preparati in confronto: 57 casi sono stati trattati con il farmaco e 57 con il placebo.

Dopo l'approvazione dei Comitati Etici dei due Centri sperimentali coinvolti nello studio, l'indagine è stata condotta presso:

— Unità Operativa di Dermosifilopatia dell'Azienda Ospedaliera S. Gerardo dei Tintori di Monza;

— Unità Operativa di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera L. Sacco di Milano.

L'indagine ha avuto una durata complessiva di 17 settimane, così suddivise:

- una settimana di pretrattamento o run-in,
- I periodo di trattamento di 4 settimane,
- wash out di 4 settimane,
- II periodo di trattamento di 4 settimane,
- follow-up di 4 settimane.

L'applicazione dei preparati è stata effettuata ogni sera, sulla superficie di entrambe le cosce, nella sede concordata con lo sperimentatore. Nei primi 2 giorni

di ciascuno dei due periodi di trattamento, è stato utilizzato il contenuto di una bustina/coscia; nei successivi 26 giorni il contenuto della bustina/die è stato suddiviso tra le due cosce in parti eguali. L'emulsione è stata spalmata uniformemente sulla cute integra, quindi è stata massaggiata a mano nuda dal basso verso l'alto per 10'-15'.

L'attività e la tollerabilità dei due preparati in confronto sono state valutate con la rilevazione, nel corso di 12 visite successive, dei parametri riportati nella Tabella I; il giudizio di efficacia della paziente, assunto come «parametro principale» di attività, è stato graduato con la seguente scala: *buono, discreto, scarso, insoddisfacente*.

I dosaggi ormonali dei campioni ematici provenienti dai 2 Centri sperimentali sono stati effettuati presso il Laboratorio di analisi dell'U.O. di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera L. Sacco di Milano.

I dati raccolti nel corso dello studio sono stati valutati con statistica descrittiva e inferenziale. Per le analisi inferenziali sono stati utilizzati i test non parametrici (Wilcoxon, Mann-Whitney, χ^2 , Mantel-Haenszel) e parametrici (correlazione e Manova).

Sul parametro principale, l'analisi è stata eseguita sia per ITT (Intention to Treat) che per PP (per protocollo). Sui parametri secondari è stata eseguita solo per PP.

TABELLA II. — *Generalità della casistica.*

Parametri	Ospedale Monza		Ospedale Milano		Entrambi gli Ospedali				
	Farmaco (25 casi)	Placebo (27 casi)	Farmaco (32 casi)	Placebo (30 casi)	Farmaco (57 casi)	Placebo (57 casi)	Totale (114 casi)		
	media±ds	media±ds	media±ds	media±ds	media±ds	media±ds	media±ds	min	max
Età (anni)	42,8±12,6	38,1±13,0	33,4±7,6	36,2±6,4	37,5±11,1	37,1±10,0	37,3±10,5	18,2	60,3
Altezza (m)	1,66±0,06	1,65±0,05	1,62±0,04	1,61±0,06	1,64±0,05	1,63±0,06	1,63±0,06	1,5	1,8
Peso corporeo (kg)	64,5±10,5	61,9±9,1	58,4±8,1	58,8±8,0	61,1±9,7	60,3±8,6	60,7±9,1	44,0	92,0
BMI	23,5±3,5	22,7±3,6	22,3±2,8	22,6±2,7	22,8±3,2	22,7±3,1	22,7±3,1	17,2	29,7
Circonferenza media cosce (cm)	55,7±5,4	54,8±6,3	56,8±6,4	57,5±4,8	56,4±5,9	56,2±5,7	56,3±5,8	40,8	77,0

I confronti tra i gruppi con il test di Mann Whitney non hanno evidenziato differenze significative ($p > 0,05$).

Gli sperimentatori si sono impegnati a mantenere l'anonimato delle pazienti. Sulla scheda clinica individuale per la raccolta dei dati e su tutta la documentazione utilizzata, sono state infatti riportate le sole iniziali e il codice di randomizzazione.

Gli originali dei consensi informati, sottoscritti dalle pazienti, sono di esclusiva pertinenza dei Centri sperimentali, dove sono conservati. Nessuna copia di questi è stata, e sarà, fornita al monitor, allo sponsor o ad altre persone non autorizzate per legge.

Risultati

Delle 114 pazienti idonee e consenzienti, 108 hanno completato regolarmente l'indagine e 6 hanno interrotto anticipatamente per eventi avversi (n. 4) o per mancato ritorno alle visite (n. 2).

I due gruppi sono risultati tra di loro omogenei, sia entro che tra i Centri sperimentali (Tabella II), per dati demografici, segni vitali (PAS, PAD, frequenza cardiaca) e indici bioumorali.

La casistica ha un'età media di 37,3 anni (range: 18,2-60,3 anni), con prevalenza dell'età ≤ 40 anni che costituisce il 65,8% della popolazione; l'incidenza dell'età tra i 40 e i 50 anni è del 15,8%, quella tra i 50 e i 60 anni del 18,4%.

La compliance è stata del 100% e i tempi delle visite, dei prelievi ematici e della raccolta delle urine sono risultati sempre entro i limiti stabiliti dal protocollo.

Nessun caso nel corso dello studio ha utilizzato colluttori, dentifrici, detergenti, sali da cucina, contenenti iodio, né ha fatto ricorso a diete dimagranti o modificato sistematicamente l'abituale regime alimentare e/o di vita, né effettuato donazioni di sangue.

Durante lo studio 5 pazienti hanno fatto ricorso occasionale a FANS (per dismenorrea, cefalea, rinite acuta) e 4 ipertese, da tempo sotto controllo farmacologico, hanno continuato l'abituale terapia anti-ipertensiva. La maggior parte delle donne in età fertile ha praticato la contraccezione.

Parametri di efficacia

End point (giudizio soggettivo di efficacia). — In entrambi i gruppi si rileva un progressivo aumento nel corso di ciascuno dei 2 periodi di trattamento del giudizio francamente positivo (buono), che tende a regredire nei periodi senza trattamento (wash out e follow-up). La massima frequenza del giudizio buono si osserva al termine del II periodo di trattamento.

Come si rileva dalla Figura 1, l'incidenza del giudizio positivo è maggiore nel gruppo trattato con il farmaco. Le differenze diventano statisticamente rilevanti ($p < 0,01$ sia per ITT che per PP) al termine del II periodo di trattamento e, seppur in flessione, restano significativamente a favore del farmaco ($p < 0,05$) anche alla fine del follow-up, dopo 4 settimane dalla sospensione del trattamento.

Un'ulteriore conferma dell'attendibilità dei risultati si ricava dall'andamento concorde delle frequenze dei giudizi positivi di efficacia osservati nelle pazienti dei due Centri sperimentali per ciascuno dei due gruppi di trattamento (Figura 2).

Circonferenza delle cosce. — I risultati si riferiscono alla circonferenza media delle due cosce di ogni paziente.

Nella settimana di run-in, durante la quale le pazienti non si sono sottoposte a trattamenti topici e/o sistemici, che avrebbero potuto agire sulle adiposità localizzate, e non hanno variato il loro abituale regime ali-

mentare e di vita, la circonferenza media delle cosce si è mantenuta stabile.

Nel corso del trattamento, entrambi i preparati si

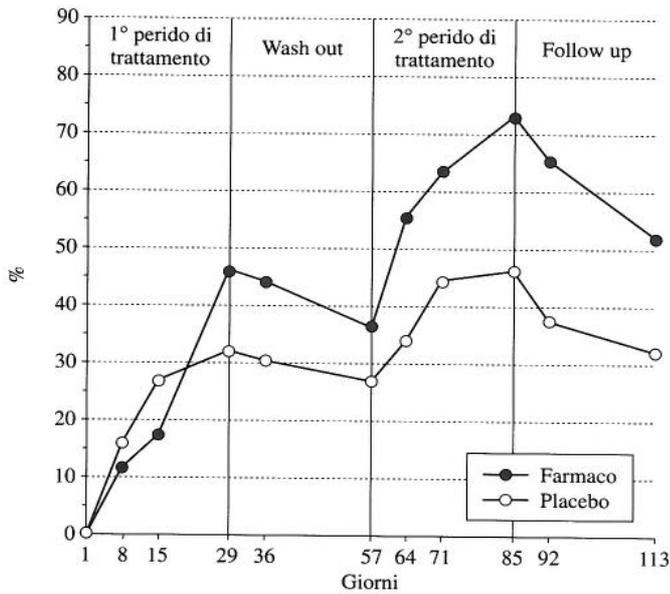


Fig. 1. — End point: frequenza del giudizio soggettivo di efficacia «buono» (totale casistica).

sono dimostrati progressivamente attivi, con maggior efficacia nel II periodo rispetto al I. Nelle 4 settimane di wash out e di follow-up, successive al I e al II periodo di trattamento, si è riscontrata una perdita parziale dei risultati ottenuti (Figura 3).

La riduzione della circonferenza media delle cosce è apparsa correlata direttamente, non solo con il numero dei giorni di applicazione dei preparati, ma anche con il numero dei periodi di trattamento: gli effetti anticellulitici ottenuti nel secondo periodo sono infatti risultati sensibilmente più marcati rispetto a quelli del primo periodo (Figura 4).

Comparando i due gruppi, risulta evidente che la riduzione della circonferenza delle cosce nelle pazienti trattate con il farmaco è maggiore, sino a raggiungere un calo massimo al termine del II periodo pari in media a 2,34 cm (-4,17%), contro 1,52 cm (-2,70%) nelle pazienti trattate con placebo. Le differenze sono statisticamente assai significative ($p=0,011$).

Se si valutano i due gruppi per i casi che al termine dei due periodi non hanno mostrato alcun beneficio dal trattamento (circonferenza media delle cosce invariata o aumentata rispetto alla base), si rileva che questi sono limitati al 9,6% per il farmaco contro il 26,8% per il placebo. Anche questa differenza è statisticamente significativa ($p=0,022$), (Figura 5).

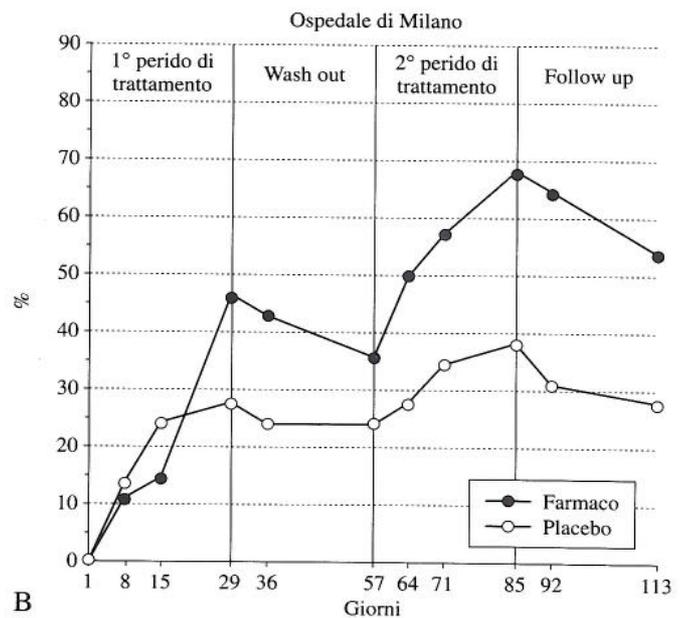
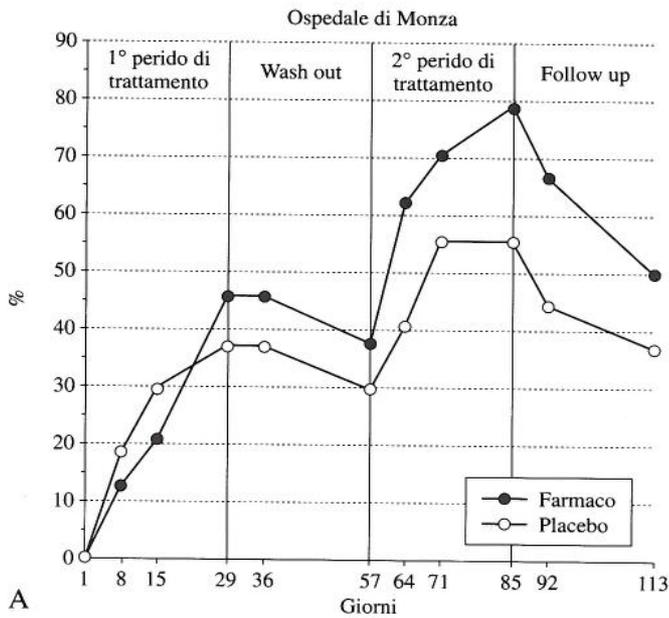


Fig. 2. — A, B) End point: frequenza del giudizio di efficacia «buono».

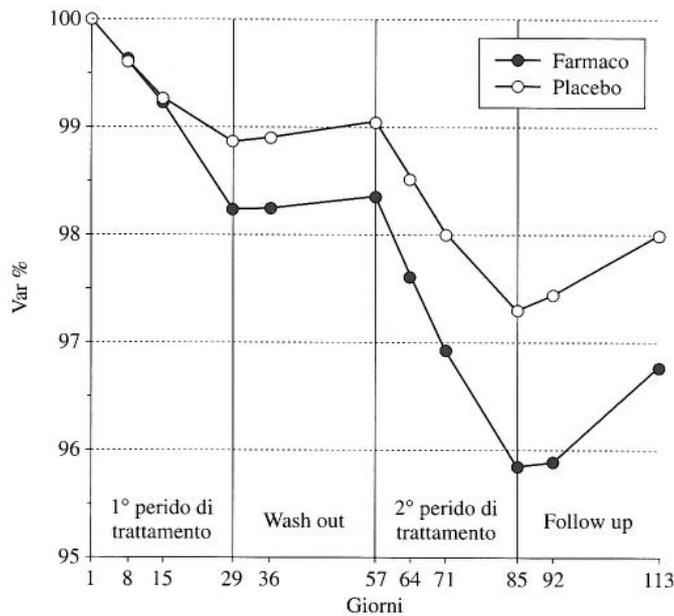


Fig. 3. — Variazione % della circonferenza media delle cosce (totale casistica).

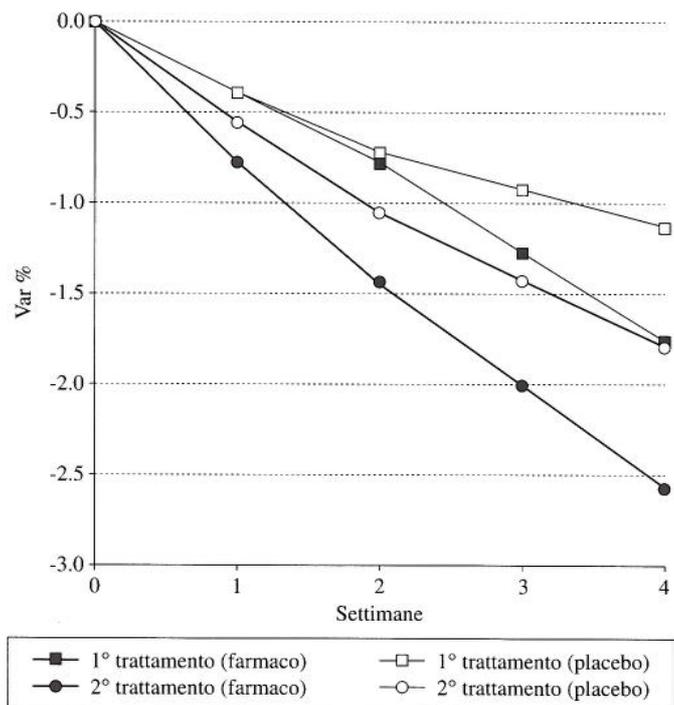


Fig. 4. — Confronto effetti medi sulla circonferenza delle cosce tra I e II periodo di trattamento (totale casistica).

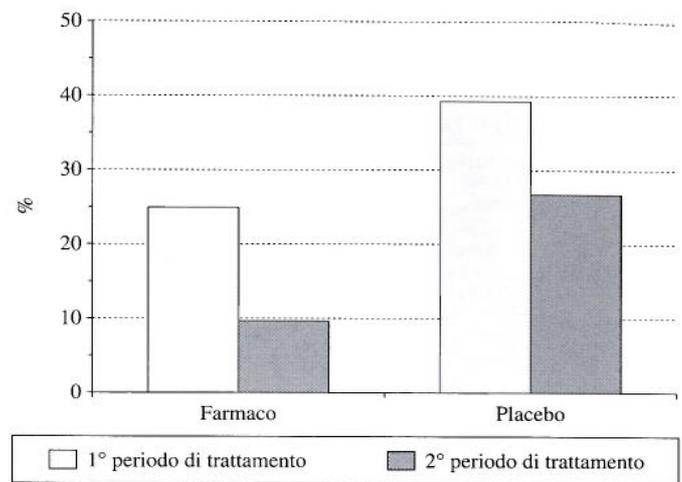


Fig. 5. — % casi con circonferenza media cosce invariata o aumentata al termine dei due periodi di trattamento.

Il confronto dei risultati ottenuti nei due Centri sperimentali permette di rilevare un uguale trend di comportamento.

Una ulteriore prova della superiorità del farmaco è data dal fatto che l'entità della riduzione media della circonferenza delle cosce alla fine dei due periodi di trattamento è correlata significativamente al BMI nelle pazienti trattate con Somatoline ($p < 0,01$), ma non in quelle trattate con placebo ($p > 0,05$).

Peso corporeo (kg). — Nel corso del periodo sperimentale, le pazienti non hanno modificato la loro abituale alimentazione e stile di vita e non hanno presentato variazioni apprezzabili del peso corporeo basale. Pertanto la riduzione della circonferenza media delle cosce, riscontrata al termine dei periodi di trattamento, non è attribuibile, neppure in minima parte, al peso corporeo che è rimasto immutato.

Parametri di tollerabilità

Segni vitali. — Durante i due periodi di trattamento con i preparati in confronto non si sono avute variazioni apprezzabili dei valori pressori e/o della frequenza cardiaca, rispetto ai valori dei periodi senza trattamento.

Eventi avversi (EA). — Quattro pazienti (3,5%) hanno presentato reazioni cutanee in sede di applicazione. Di queste, 3 (5,5%) erano state trattate con il farmaco e 1 (1,8%) con il placebo. Dette pazienti

hanno sospeso il trattamento su consiglio dello sperimentatore nello stesso giorno della comparsa della dermatite. L'entità delle lesioni è stata giudicata lieve in 1 caso (farmaco) e moderata nei restanti 3 (2 farmaco e 1 placebo). La correlazione al trattamento è stata sempre giudicata «probabile». Con la sospensione del trattamento le lesioni si sono risolte spontaneamente in 2-3 giorni.

Esami di laboratorio. — La valutazione dei singoli esami bioumorali di routine ^{b)} è stata effettuata considerando i casi con valori «entro» e «fuori» range. Comparando gli spostamenti osservati al termine del I e del II periodo di trattamento rispetto alla base non si sono riscontrate differenze significative tra le pazienti trattate col farmaco e quelle trattate col placebo ($p > 0,05$).

I due gruppi sono risultati tra loro omogenei anche per i valori sierici basali ormonali considerati: TSH, T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4 . Le oscillazioni osservate al termine del I e del II periodo di trattamento con il farmaco rispetto alla base sono risultate trascurabili e comunque statisticamente non diverse rispetto alle corrispondenti riscontrate nel gruppo omogeneo di riferimento ($p > 0,05$).

Due donne appartenenti al gruppo placebo, una del Centro sperimentale di Milano e una del Centro di Monza, alla fine del II periodo di trattamento presentavano TSH alterato: $< 0,04 \mu\text{U/mL}$ (ipertiroidismo) nel primo caso e $9,9 \mu\text{U/mL}$ (ipotiroidismo) nel secondo caso. La prima paziente aveva alterato anche l' FT_3 : $8,2 \text{ pg/mL}$. Il controllo effettuato nella settimana successiva ha evidenziato la normalizzazione di entrambi gli indici nella prima paziente, che evidentemente aveva avuto uno stato di ipertiroidismo transitorio da screezio tiroiditico, mentre ha confermato l'alterazione del TSH della seconda paziente, alla quale è stata consigliata una visita endocrinologica.

L'aumento dei valori di T_3 e T_4 totali riscontrato in alcune donne, nelle quali erano normali i livelli delle corrispondenti frazioni libere FT_3 e FT_4 , è stato attribuito alla terapia estroprogestinica.

Nessun dato significativamente anomalo è stato infine osservato all'analisi fisico-chimica e macroscopica delle urine.

^{b)} Ematocrito, emoglobina, globuli rossi, MCV, MCH, MCHC, RDW, globuli bianchi, neutrofilii, eosinofili, basofili, monociti, linfociti, piastrine, MPV, PCT, PDW, glicemia, azotemia, creatinina, acido urico, colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo HDL, colesterolo LDL, bilirubina totale, ASAT, ALAT, fosfatasi alcalina, γ -GT, CPK, proteine totali.

Giudizi di tollerabilità. — Il 96,5% delle pazienti ha definito «buona» la tollerabilità, contro il 3,5% che l'ha definita «discreta» per la comparsa di eventi avversi (reazioni cutanee), senza significative differenze tra farmaco e placebo. Il giudizio espresso dal medico ha sempre concordato con quello della paziente.

Discussione e conclusioni

Valutando in dettaglio i risultati emersi dall'analisi delle 114 donne ammesse allo studio, si rileva un miglioramento in entrambi i gruppi, con risposte positive che si sono dimostrate clinicamente e statisticamente superiori per le pazienti trattate col farmaco rispetto a quelle omogenee trattate col placebo.

Gli effetti ottenuti sono progressivi nel corso di ciascuno dei due periodi di trattamento — più evidenti nel II rispetto al I — e si mantengono, sia pur con una tendenza alla riduzione, nelle 4 settimane successive di follow-up.

Questi risultati si sono riscontrati a carico del parametro principale, ossia del giudizio «buono» espresso dalle pazienti sull'efficacia del trattamento, giudizio che peraltro è concorde e correlato con la riduzione media della circonferenza delle cosce, cioè con il parametro secondario di attività, a testimonianza della coerenza interna dei dati.

L'effetto del farmaco è spiegabile in base alle premesse sperimentali: attività di membrana della sintesi endogena di acido ialuronico (2÷13). La possibilità di una penetrazione topica per via percutanea della l-tiroxina è legata al suo $\log P = 4,12$, che è tipico di sostanze che posseggono proprietà di penetrazione transcutanea senza risultare in biodisponibilità sistemica ^{17, 18}.

Per quanto riguarda la tollerabilità, nessuna differenza tra i due gruppi si è rilevata a carico dei valori sistolici e diastolici della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, degli indici bioumorali di routine, dei livelli sierici ormonali T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4 , TSH e degli effetti secondari, soggettivi e obiettivi. Questi ultimi si sono manifestati unicamente in sede di applicazione sottoforma di dermatite irritativa nel 3,5% delle donne.

Si può pertanto concludere che questo studio controllato, randomizzato, condotto in doppio cieco su un ampio campione di pazienti con panniculopatia edematofibrosa localizzata alle cosce, ha evidenziato

e confermato la superiore efficacia clinica e statistica del farmaco rispetto al placebo e la sua buona tollerabilità locale e sistemica anche in trattamenti protratti con cicli ripetuti.

Riassunto

Obiettivo. Valutare la tollerabilità e l'efficacia anticellulitica di un farmaco topico in commercio, contenente l-tiroxina, con uno studio randomizzato, parallelo e in doppio cieco verso placebo.

Metodi. L'indagine bicentrica è stata condotta su 114 donne con panniculopatia edematofibrosa alle cosce. La durata è stata di 17 settimane: 1 di run in, 4 del I periodo di trattamento, 4 di wash out, 4 del II periodo di trattamento, 4 di follow-up. Nel corso dei due periodi di trattamento i preparati sono stati applicati alle cosce, 1/die, con massaggio di 10'-15'. L'efficacia è stata valutata sul giudizio delle pazienti e sulla variazione della circonferenza delle cosce. La tollerabilità è stata valutata rilevando gli esami biochimici di routine, alcuni dati ormonali sierici, i segni vitali e la comparsa di effetti avversi.

Risultati. Il farmaco si è dimostrato clinicamente e statisticamente più attivo del placebo ($p < 0,01$) sui parametri di attività. L'efficacia è risultata progressiva nei due periodi di trattamento, con un massimo al termine. Nel wash out intermedio si è riscontrata una modesta perdita di effetti in entrambi i gruppi. La tollerabilità al farmaco è stata buona, senza differenze rispetto al placebo. Quattro pazienti, di cui 3 trattate col farmaco e 1 col placebo, hanno mostrato una moderata reazione irritativa cutanea nell'area trattata, che si è risolta spontaneamente con la sospensione del trattamento.

Conclusioni. L'applicazione topica del farmaco ha dimostrato un'efficacia significativamente superiore rispetto al placebo e una buona tollerabilità locale e sistemica, anche dopo trattamento prolungato a cicli ripetuti.

PAROLE CHIAVE: l-tiroxina, uso terapeutico - Panniculopatia edematofibrosa, terapia farmacologica - Cellulite.

Bibliografia

- Committee for Proprietary Medicinal Products. Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community. Good Clinical Practice Journal 1994; 1 Suppl:52.
- Doliger S, Delverdier M, More J, Longeart L, Regnier A, Magnol JP. Histochemical study of cutaneous mucins in hypothyroid dogs. Vet Pathol 1995;32:628-34.
- Imai Y, Ibaraki K, Odajima R, Shishiba Y. Effects of dibutyryl cyclic AMP on hyaluronan and proteoglycan synthesis by retroocular tissue fibroblasts in culture. Endocr J 1994;41:645-54.
- Priestley GC, Aldridge RD, Sime PJ, Wilson D. Skin fibroblast activity in pretibial myxoedema and the effect of octreotide *in vitro*. Br J Dermatol 1994;131:52-6.
- Shishido M, Kuroda K, Tsukifujii R, Fujita M, Shinkai H. A case of pretibial myxedema associated with Graves' disease: an immunohistochemical study of serum-derived hyaluronan-associated protein. J Dermatol 1995;22:948-52.
- Bernard E, Hornebeck W, Robert L. Effect of hyaluronan on the elastase-type activity of human fibroblasts. Cell Biol Int 1994;18:967-71.
- Kronick PL, Sacks MS. Matrix macromolecules that affect the viscoelasticity of calf skin. J Biomech Engl 1994;116:140-5.
- Nakamura M, Hikida M, Nakano T, Ito S, Hamano T, Kinoshita S. Characterization of water retentive properties of hyaluronan. Cornea 1993;12:433-6.
- Ito A, Shimada M, Mori Y. Regulation of hyaluronate production by interleukin 1 in cultured human chorionic cells. Biochim Biophys Acta 1993;1158:91-7.
- Lin HY, Thacore HR, Davis FB, Martino LJ, Davis PJ. Potentiation by thyroxine of interferon-gamma-induced HLA-DR expression is protein kinase A- and C-dependent. J Interferon Cytokine Res 1996; 16:17-24.
- Miyazaki T, Kanou Y, Murata Y, Ohmori S, Niwa T, Maeda K *et al*. Molecular cloning of a novel thyroid hormone-responsive gene, ZAKI-4, in human skin fibroblasts. J Biol Chem 1996;271:14567-71.
- Ribeiro RCJ, Cavalieri RR, Lomri N, Rahmaoui CM, Baxter JD, Schar Schmidt BF. Thyroid hormone export regulates cellular hormone content and response. J Biol Chem 1996;271:17147-51.
- Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T, Clerici M. Glucocorticoids and Th-1, Th-2 type cytokines in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, atopic dermatitis and AIDS. Clin Exp Rheumatol 1997;15:315-23.
- Vita F, Carlesimo M, Spignoli G, Isidori A. Parametri di funzionalità tiroidea durante trattamento ripetuto con una pomata contenente tiroxina ed escina. Clin Eur 1986;25:128-32.
- Buraglio M. Somatoline® Cream repeat topical application in women. Evaluation of absorption. LCG Bioscience Clinical Pharmacology Unit (LCG CPU), Cambridge UK. Rapporto interno non pubblicato.
- Norbiato G, Bevilacqua M, Righini V. Valutazione dell'eventuale biodisponibilità sistemica di l-T₄ esogena dopo ripetuta applicazione topica di Somatoline® bustine nel volontario sano — Confronto cross-over tra due formulazioni di emulsione. Rapporto interno non pubblicato e trasmesso al Ministero della Sanità nel maggio 2000.
- Singh P, Roberts MS. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. J Pharmacol Exp Ther 1994; 268:144-51.
- Dean FM. hP, the component of Log P controlling structure activity relationships amongst non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pharm Pharmacol 1996;48:233-9.