

**In corso di pubblicazione: Lasers in Medical Sciences - USA**

LUCI AD ALTA E BASSA INTENSITA' E BIOSTIMOLAZIONE MULTIFARMACO: UNA NUOVA TECNICA PER PREVENIRE E TRATTARE IL FOTOINVECCHIAMENTO.

DR. Paolo MEZZANA

Specialista in Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica - Roma,

Docente Fondazione Fatebenefratelli - Roma

Docente Master II Livello Università di S.Marino

## INTRODUZIONE

I CAMBIAMENTI DELLA PELLE negli anziani sono sempre stati considerati una parte inevitabile ed irreversibile del processo di invecchiamento, in cui la consistenza epidermica ed un aspetto indesiderabile venivano mascherati dall'uso dei cosmetici. Tuttavia di recente è emersa più chiaramente la consapevolezza che l'invecchiamento della pelle è dovuto principalmente a due processi: cambiamenti intrinseci associati all'invecchiamento e danni estrinseci, in particolare gli effetti cumulativi dell'esposizione ripetuta alle radiazioni ultraviolette, comunemente noti come fotoinvecchiamento.<sup>1</sup> Nel fotoinvecchiamento da un punto di vista clinico, il paziente si presenta con una pelle di colorito giallastro, con screziature superficiali ed una consistenza ruvida ed ispessita. La pelle spesso ricade flaccidamente o si infossa a causa della perdita di integrità del tessuto elastico. Le rughe sono la preoccupazione estetica maggiore per i pazienti, e la causa principale delle rughe si può ricondurre all'esposizione solare.<sup>2</sup> Questi cambiamenti strutturali sono spesso accompagnati da altre stigmati del danno solare comprese le iperpigmentazioni (lentiggini solari), le teleangectasie, nonché le cheratosi attiniche e seborroiche. L'elastosi solare è l'equivalente istologico del fotoinvecchiamento clinico, e i due termini vengono spesso usati come sinonimi. L'elastosi solare consiste nella sedimentazione di quantità massicce di materiale elastico anormale nel derma reticolare superiore.<sup>3</sup> Le fibre elastiche anormali che vengono depositate sono accompagnate da quantità massicce di molecole di solfato di condroitina (versicano). Questo aumento del versicano e delle fibre elastiche anormali è accompagnato da una diminuzione corrispondente delle quantità di collagene e di proteoglicano associato al collagene (decorina).<sup>4</sup> Qual è il meccanismo di formazione dell'elastosi solare? Fino ad ora il mutageno principale sembra essere la luce ultravioletta. Le radiazioni UVB e UVA differiscono nelle loro proprietà foto-fisiche e penetrano nella cute umana in misura diversa. Infatti la radiazione UVB a lunghezza d'onda più corta viene assorbita per lo più nell'epidermide e interessa prevalentemente le cellule epidermiche, i cheratinociti e le cellule di Langerhans., mentre la radiazione UVA a lunghezza d'onda maggiore penetra più in profondità e può interagire sia con le cellule epidermiche che con i fibroblasti dermici.

Studi recenti indicano che una diretta interazione della radiazione UVA con quest'ultima popolazione cellulare è di enorme rilevanza per il fotoinvecchiamento della pelle umana. Questo percorso identificato recentemente attraverso il quale la radiazione UVA scatena il fotoinvecchiamento della pelle umana ha il suo inizio nei fibroblasti dermici con l'alterazione a livello del DNA mitocondriale (mt).

Le prove del ruolo critico delle mutazioni dell'mtDNA nel fotoinvecchiamento della pelle umana derivano da studi che dimostrano che la pelle esposta cronicamente al sole che mostra segni clinici di fotoinvecchiamento ha una frequenza di mutazione più alta dell'mtDNA rispetto alla pelle protetta dal sole.

Miyachi<sup>5</sup> ha notato l'esistenza di prove che i danni cumulativi da luce ultravioletta conducono alla produzione di specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi) e che la presenza di queste specie è associata con cambiamenti strutturali collegati al fotoinvecchiamento. Wlaschek, et al.<sup>6</sup> hanno notato che l'esposizione alla luce di tipo ultravioletto A (UVA 320-360 nanometri) porta ad un aumento delle specie reattive dell'ossigeno, che a sua volta determinano una aumentata sintesi della

collagenasi interstiziale. Un incremento dell'attività della collagenasi interstiziale sarebbe correlata ad un aumento del degrado del collagene e ad un danneggiamento del tessuto connettivo. Un altro tipo di danno causato dalla radiazione solare UV sulla pelle è l'immunosoppressione<sup>7-9</sup>, che è caratterizzata da un danno sulle cellule di Langerhans<sup>10-11</sup> e da una inibizione dell'ipersensibilità da contatto.<sup>12-13</sup>

Il ringiovanimento della pelle non ablativo mediante laser, luci pulsate intense o tecniche a radiofrequenza sta diventando sempre più popolare grazie al desiderio della popolazione senescente di avere una pelle più fresca e dall'aspetto più giovane.<sup>14-19</sup> Sempre più pazienti cercano tecniche non invasive, senza convalescenza, per ottenere una pelle più liscia, diminuire le macchie ed eliminare i capillari. Ho sviluppato un nuovo protocollo che integra le sessioni a luce pulsata intensa, luce a bassa intensità (diodo Young Again<sup>®</sup> di Espansione Marketing s.p.a., Italia) e biorivitalizzazione con vitamina C, acido ialuronico a basso peso molecolare e betaglucano (HCG 2000<sup>®</sup> Mavi Cosmetics s.p.a, Italia). Si tratta di una strategia globale per trattare e prevenire i segni del fotoinvecchiamento. La luce pulsata intensa è una luce non coerente prodotta da una lampada lampeggiante, che è stata introdotta negli ultimi anni per migliorare l'aspetto della pelle fotodanneggiata. L'uso di diversi filtri di taglio permette la selezione delle lunghezze d'onda desiderate.

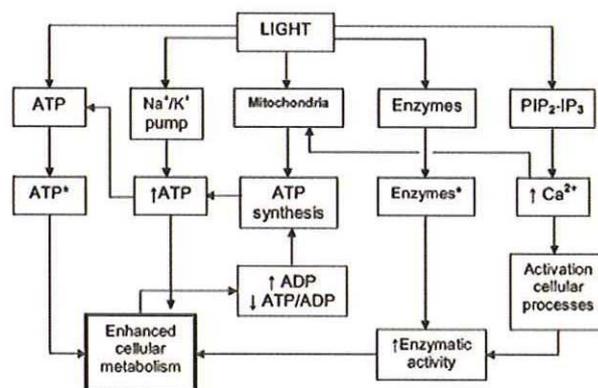
Le tecniche di fotoringiovanimento recentemente sviluppate correggono tutti gli elementi che partecipano al fotoinvecchiamento della pelle, che comprendono rughe, ruvidità della pelle, pori dilatati, teleangectasie, rossore, discromie e lentiggini solari. Contrariamente al resurfacing cutaneo mediante laser o peeling chimico, il fotoringiovanimento permette la riduzione significativa dei segni del fotoinvecchiamento su viso, collo, décolletè o mani con un tempo di convalescenza assente o quasi e con un rischio minimo di reazioni avverse<sup>20</sup>.

La base teorica del fotoringiovanimento risiede nella teoria della fototermolisi selettiva<sup>21</sup> combinata con i fenomeni di neocollagenasi che si verifica in risposta ad una lesione termica lieve nel derma reticolare e papillare.<sup>22-23</sup> L'effetto sulla densità cutanea e sull'aspetto generale è ottenuto mediante onde lunghe che riscaldano il collagene nelle profondità del derma, con il risultato di un aumento di compattezza della pelle.

L'effetto sulle lesioni vascolari e pigmentate è ottenuto mediante danno fototermico o ai vasi sanguigni attraverso l'assorbimento da parte dell'emoglobina o nelle lesioni pigmentate all'assorbimento da parte della melanina. Gli impulsi di luce e gli intervalli fra questi, più brevi del tempo di rilassamento termico dell'epidermide, la preservano dal danno da calore.

I diodi ad emissione di luce (LEDs) sono un'altra forma di terapia a base di luce, uno sviluppo relativamente recente dell'industria dei laser. I LEDs sono simili ai laser in quanto hanno gli stessi effetti ma differiscono nel metodo di emissione dell'energia della luce. Il LED sparge su una grande superficie un'energia a bassa intensità che dà il via al processo di biostimolazione delle cellule.

Il LED sparge su una grande superficie un'energia a bassa intensità che dà il via al processo di biostimolazione delle cellule. L'energia luminosa a bassa intensità viene assorbita dagli strati sottocutanei e stimola l'attività delle cellule ed il metabolismo. Il fenomeno dell'assorbimento della luce per produrre l'eccitazione elettronica degli



atomi e delle molecole è stato già da tempo accettata dai fotochimici e dai fotobiologi. Quando le molecole vengono eccitate dalla luce e partecipano immediatamente alle reazioni chimiche, viene osservato un miglioramento nella cinetica delle reazioni<sup>24</sup>. È stato dimostrato che l'irradiazione di luce del fotodiodo a potenza relativamente bassa influenza la proliferazione di fibroblasti<sup>25-26</sup> nelle colture *in vitro* con diversi meccanismi quali l'attivazione del metabolismo cellulare.<sup>7</sup> (Fig.1)

Fig.1 Percorsi cellulari che possono venire attivati quando un campo elettrico indotto dalla luce interagisce con ATP, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, mitocondri, enzimi e fosfolipidi della membrana che regolano il segnale Ca<sup>2+</sup> signal (legenda: ATP\*, ATP eccitati dalla luce; enzimi\*, enzimi eccitati dalla luce). Da A. Amat et al. / Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 82 (2006) 152–160

Inoltre è riportato in Letteratura che differenti lunghezze d'onda sono in grado di aumentare la secrezione di fattori di crescita da parte dei macrofagi in coltura<sup>27</sup>.

La biostimolazione mediante l'iniezione dermica di diversi farmaci è una procedura ben nota per ristabilire il normale equilibrio nella sintesi e riassorbimento del collagene, per controllare la melanogenesi e contrastare gli effetti ossidanti dell'esposizione ai raggi UV.

I derivati dell'ascorbato (vitamina C) sopprimono gli effetti degli UV sui cheratinociti e sui fibroblasti umani<sup>28</sup>, regolano l'epidermizzazione<sup>29</sup>, decontaminano dai radicali liberi e stimolano la costruzione della matrice extracellulare<sup>30</sup>, stimolano la sintesi del collagene<sup>31</sup>, inibiscono la melanogenesi in vitro e in vivo<sup>32-33</sup>.

L'acido ialuronico a basso peso modula la proliferazione, la sintesi del collagene e delle proteine dei fibroblasti<sup>34</sup>, protegge il collagene dall'inibizione della biosintesi indotta da IL-1<sup>35</sup>, rappresenta un carboidrato multifunzione mediatore di processi immunitari.<sup>36</sup>

Sembra che il betaglucano stimoli l'azione dei grandi globuli bianchi chiamati macrofagi. Queste cellule sono un sistema primario di difesa del nostro corpo, in quanto identificano le condizioni di anormalità ed attivano la risposta terapeutica appropriata. I macrofagi divorano letteralmente i batteri, le cellule estranee, le cellule morte e morenti, le cellule mutate, le cellule cancerose ed altri invasori negativi. La stimolazione con betaglucano delle cellule macrofagiche produce una cascata di eventi immunitari, promuovendo la risposta immunitaria, stimolando la produzione di cellule immunitarie e migliorando la resistenza agli invasori. Oltre agli effetti immunomodulatori, ha delle ulteriori proprietà antiossidanti<sup>37</sup>, e stimola la biosintesi del collagene dei fibroblasti dermici umani.<sup>38</sup>

Questo studio si propone l'analisi della mia esperienza con l'utilizzo di una nuova tecnica che integra due sistemi di esposizione della pelle alla luce (Luce pulsata intensa, Diodo luminoso a bassa intensità) alla biostimolazione dermica con vitamina C, acido ialuronico a basso peso molecolare e betaglucano per il trattamento e la prevenzione del fotoinvecchiamento del viso in contrapposizione alle sessioni di sola luce pulsata intensa.

## PAZIENTI E METODI

I dati sono stati raccolti durante un periodo di 6 mesi (da gennaio 2005 a giugno 2005). 30 pazienti (21 donne e 9 uomini) di età compresa tra i 35 e i 60 anni hanno compilato un questionario e permesso di scattare foto digitali, immagini UV ed impronte su silicone delle loro rughe prima del ciclo di trattamenti ed un mese dopo l'ultima sessione, e sono stati inclusi nello studio. I pazienti studiati avevano tipi di pelle compresi tra il tipo II e il IV della scala Fitzpatrick: il 20% aveva il tipo II, il 45% il tipo III, e il 35% il tipo IV. Tutte le procedure sono state eseguite da un solo medico. Sono stati esclusi tutti i pazienti con un sospetto cancro o altre patologie della pelle o donne possibilmente in gravidanza. I pazienti hanno firmato un dettagliato consenso informato.

Lo strumento usato è Epi C<sup>®</sup> (Espansione Marketing s.p.a., Italy). Ho usato prevalentemente i parametri già preimpostati nella macchina, cioè lunghezza d'onda, fluenza e configurazione dell'impulso variabili a seconda del tipo di lesione e del colore della pelle. In base alla risposta individuale della pelle dopo il trattamento è stata poi eseguita un'ottimizzazione dei parametri, ma si sono resi necessari solo aggiustamenti minimi. Il mix di sostanze per la biorivitalizzazione (vitamina C, acido ialuronico a basso peso, betaglucano) è HCG 2000<sup>®</sup> (Mavi Cosmetics s.p.a., Italy)

I pazienti hanno subito 7 sedute di luce pulsata intensa per il viso, ogni volta passaggi multipli (2-3 passaggi), con un intervallo di 14 giorni: 12 pazienti hanno avuto la luce pulsata intensa come unico trattamento, 18 pazienti (60%) hanno subito anche sedute di diodo luminoso (Young Again® Espansione Marketing s.p.a) a bassa intensità (623nm 120mW/cm<sup>2</sup>, 590nm 85mW/cm<sup>2</sup>, ) e biostimolazione a base farmacologia, nelle settimane a cavallo delle sessioni di luce pulsata ad alta intensità. Le iniezioni e l'esposizione alla luce diodiaca a bassa intensità sono state inoltre ripetute anche in estate dopo la fine del protocollo della luce pulsata intensa..

La pelle è stata esposta al diodo luminoso per 20 minuti, 10 in modalità continua e 10 in modalità pulsata. In ogni seduta è stata cambiata la lunghezza d'onda del diodo luminoso per la stimolazione multicolore della cute. Dopo l'esposizione della pelle al diodo luminoso sono stati iniettati nel derma in superficie ed in profondità 2/5 ml di un mix di vitamina C, acido ialuronico a basso peso molecolare e betaglucano (HCG 2000®).

La quantità di energia usata per le sedute di luce pulsata intensa variava da 22 a 30 J/cm<sup>2</sup>. Il taglio del filtro usato è stato 550nm in tutte le sessioni. La durata dell'impulso variava da 10 a 15 msec in base alla preselezione del computer. I parametri erano basati sulle caratteristiche della pelle e sulla diagnosi della lesione e in seguito ritoccati in base alla risposta.

La durata media del trattamento era di 10 minuti per la luce pulsata intensa e di 30 minuti per il diodo a bassa intensità e la biostimolazione con farmaci. Alla fine della seduta sono state applicate sulla pelle delle garze bagnate fredde per alcuni minuti. Dopo la procedura non sono state usate creme né unguenti, ed ai pazienti è stato permesso di usare un trucco ipoallergenico. Dopo ogni trattamento è stata evitata l'esposizione al sole per quanto possibile, ed una crema solare ad alto fattore di protezione è stata applicata durante la normale vita quotidiana.

Un mese dopo l'ultimo trattamento i pazienti hanno compilato un questionario dettagliato riguardo il loro grado di soddisfazione, eventuali effetti collaterali o complicanze riscontrate.

Un medico estraneo all'esperimento ha giudicato i risultati usando gli stessi parametri. Il medico ha compiuto un'accurata analisi delle immagini prima e dopo i trattamenti, sia con luce normale che con luce UV (che rende evidenti le alterazioni del colore della pelle), e delle impronte di silicone, usando la stessa scala del questionario.

Nel questionario la soddisfazione del paziente è stata valutata e classificata su una scala da 0 a 5, con 5 □ eccellente, 4 □ molto buono, 3 □ buono, 2 □ miglioramento moderato, 1 □ lieve miglioramento, e 0 □ nessun miglioramento. Un'infermiera ha raccolto i giudizi dei pazienti durante la visita in ambulatorio.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

Il tasso di soddisfazione è mostrato nella tabella I. I giudizi dati dal medico neutrale non hanno differito in modo significativo dai giudizi dei pazienti.

Per entrambi i gruppi di pazienti l'effetto collaterale più comune è stato il rossore.

Sicuramente il ringiovanimento facciale è un'arte e al tempo stesso una scienza in evoluzione. Il vantaggio principale dell'uso della luce pulsata intensa non ablativa è che permette un tempo di ristabilimento breve con percentuali di complicanze più basse rispetto ad altri metodi quali il resurfacing con laser ed il peeling chimico. Il metodo a luce intensa pulsata va a colpire simultaneamente le lesioni di natura sia vascolare che pigmentata. Tra i metodi non ablativi, il neodmium:yttrium-aluminum-garnet secondo Bitter<sup>39</sup> è meno efficace per le lesioni dell'epidermide rispetto alla luce pulsata intensa. Il rossore che compare dopo il trattamento di solito dura non più di qualche ora ed i pazienti possono tornare al lavoro dopo poco usando un pò di trucco. Questa procedura può essere considerata da "pausa pranzo". Viene eseguita senza alcuna somministrazione di sedativi ed è facile da eseguire. Il tempo richiesto per completare la zona facciale è di soli 20 minuti.

Sfortunatamente il fotoinvecchiamento è un processo complesso, quindi i trattamenti coinvolti nella sua correzione devono venire fatti a diversi livelli. Con le luci pulsate intense la maggior parte del miglioramento è stata notata in relazione alle lesioni pigmentate e alle teleangectasie, e molto meno

per la consistenza della pelle, diversamente da Weiss et al., che nel loro studio<sup>40</sup> hanno notato un miglioramento nella consistenza della pelle nell' 83% dei pazienti. Dobbiamo ricordare che la pelle non è uno strato uniforme e che le teleangectasie, le lesioni pigmentate e le fibre di collagene sono localizzate a diversi livelli ed hanno coefficienti di assorbimento diversi. Questa è la ragione per cui è necessaria più di una seduta, più di una lunghezza d'onda e l'integrazione dei farmaci che correggono le specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi) stimolando nel contempo la neocollagenasi.

La nuova tecnica descritta sopra mostra risultati eccellenti sia nella correzione delle teleangectasie facciali e delle lesioni pigmentate che nei cambiamenti della densità cutanea, se comparata all'uso della luce pulsata intensa da sola, che nel presente studio mostra buoni risultati solo nelle teleangectasie e nelle lesioni pigmentate. L'uso congiunto dei diodi luminosi a bassa intensità e della biostimolazione multifarmaco ci ha permesso di estendere le sedute anche durante l'estate e potenziare i risultati relativi alla consistenza e al rassodamento della pelle. E' stato dimostrato che l'irradiazione di luce del fotodiodo a livelli di potenza relativamente bassi influenza la proliferazione di fibroblasti<sup>25-26</sup> nelle colture *in vitro* con numerosi meccanismi quali l'attivazione del metabolismo cellulare. L'uso del diodo luminoso a bassa intensità con differenti lunghezze d'onda ha permesso anche di stimolare la proliferazione endoteliale e l'attivazione dei macrofagi<sup>27</sup>. Inoltre, in aggiunta alla stimolazione dei fibroblasti, l'ascorbato, l'acido ialuronico a basso peso e il betaglucano inibiscono la melanogenesi *in vitro* e *in vivo*<sup>32-33</sup>, attivano i grandi globuli bianchi chiamati macrofagi e possiedono proprietà antiossidanti<sup>37</sup>.

## CONCLUSIONI

Sulla base dei dati presentati in questo articolo, e dalla mia esperienza che copre circa 200 casi, posso concludere che la nuova tecnica descritta sopra della luce pulsata intensa, diodo luminoso a bassa intensità e biostimolazione multifarmaco appare un metodo sicuro ed efficace per il ringiovanimento della pelle. L'assenza di convalescenza rende questa procedura adatta per la persone che lavorano. Questo è un metodo di cura globale della pelle e ci ha fatto ottenere risultati migliori nella consistenza e rassodamento della pelle rispetto all'uso della luce pulsata intensa come singola procedura. Inoltre la possibilità di trattare pazienti anche d'estate ci ha permesso di continuare con la stimolazione dei fibroblasti e con la correzione delle specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi) in un periodo dell'anno di massiccia esposizione ai raggi UV. Uno studio di controllo a lungo termine determinerà la durata dei risultati.

## REFERENCES

1. Kligman LH - Photoaging. Manifestations, prevention and treatment - *Clin Geriatr Med* 1989;5:235-251
2. Glogau RG. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg.* 1996; 15:134-138.
3. Bernstein EF, Brown DB, Urbach F, et al. Ultraviolet radiation activates the human elastin promoter in transgenic mice: A novel *in vivo* and *in vitro* model of cutaneous photoaging. *Journ Investigative Dermatology.* 1995; 105:269-273.
4. Bernstein EF, Fisher LW, Li K et al. Differential expression of the versican and decorin genes in photoaged and sun protected skin: comparison by immunohistochemical and northern analysis. *Lab Investigation.* 1995; 72:662-669.
5. Miyachi Y. Photoaging from an oxidative viewpoint. *Journal Dermatological Science.* 1995; 9:79-86.
6. Wlaschek M, Briviba K, Stricklin GP, et al. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. *Journal Investigative Dermatology.* 1995; 104:194-198.

7. Kripke MI, Fisher MS. Immunologic parameters of ultraviolet carcinogenesis. *JNCI* 1976; 57:211-15.
8. de Gruji FR, van der Leun JC. Systemic influence of pre-irradiation of a limited skin area on UV-tumorigenesis. *Photochem Photobiol* 1992; 35:379-83.
9. Fisher MS, Kripke ML. Suppressor T lymphocytes control the development of primary skin cancers in ultraviolet-irradiated mice. *Science* 1982; 216:1133-34.
10. Aberer W, Schuler G, Sting G, et al. Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1981; 76:202-10.
11. Czernielewski JM, Masouye I, Pisani A, et al. Effects of chronic sun exposure on human Langerhans cell densities. *Photodermatology* 1988; 5:116-20.
12. Hersey P, Bradley M, Hasic E, et al. Immunological effects of solarium exposure. *Lancet* 1983; 1:545-48.
13. Kalimo K, Koulu L, Jansen CP. Effect of single UVB or PUVA exposure on immediate and delayed skin hypersensitivity reactions in humans. *Arch Dermatol Res* 1983; 275:374-78.
14. Goldberg DJ. Non-ablative subsurface remodeling :clinical and histologic evaluation of a 1320 nm NdYag laser. *J. Cutan Laser Ther* 1999 Sept; 1(3):153-7
15. Bitter PH. Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatments. *Dermatol Surg.* 2000 Sep;26(9):835-42; discussion 843.
16. Goldberg DJ, Cutler KB. Nonablative treatment of rhytids with intense pulsed light. *Lasers Surg Med.* 2000;26(2):196-200.
17. Goldberg DJ, Samady JA. Intense pulsed light and Nd:YAG laser non-ablative treatment of facial rhytids. *Lasers Surg Med.* 2001;28(2):141-4.
18. Kelly KM, Majaron B, Nelson JS. Nonablative laser and light rejuvenation: the newest approach to photodamaged skin. *Arch Facial Plast Surg.* 2001 Oct-Dec; 3(4):230-5
19. Negishi K, et al. Photorejuvenation for Asian skin by intense pulsed light. *Dermatol Surg.* 2001 Jul;27(7):627-31; discussion 632.
20. Sadick NS, Weiss R. Intense pulsed-light photorejuvenation. *Semin Cutan Med Surg.* 2002 Dec; 21(4):280-7. Review
21. Anderson RR, Parish JA. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulse radiation. *Science* 1983;220: 524-7.
22. Goldberg DJ. New collagen formation after dermal remodelling with an intense pulsed light source. *J. Cutan Laser Ther.* 2000 Jun;2(2):59-61
23. Ross EV, Zelickson BD. Biophysics of nonablative dermal remodeling. *Semin Cutan Med Surg.* 2002 Dec; 21(4):251-65. Review.
24. I.N. Levine, *Physical Chemistry*, fifth ed., Mc Graw-Hill Inc., New York, 2001 (Chapter 18).
25. Elke M, Vinck, Barbara J, Cagne, Maria J, Cornelissen, Heidi A, Declercq, Dirk C, Cambier. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers Med Sci* (2003) 18: 95–99
26. Pereira AN, Eduardo Cde P, Matson E, Marques MM. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2002;31(4):263-7.
27. A. Amat et al. The electric field induced by light can explain cellular responses to electromagnetic energy: A hypothesis of mechanism. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 82 (2006) 152–160
28. Yasuda S, Tada M, Yamada K, Takahata K. Suppressive effects of ascorbate derivatives on ultraviolet-B-induced injury in HaCaT human keratinocytes. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2004 Mar-Apr;40(3-4):71-3.
29. Wha Kim S, Lee IW, Cho HJ, Cho KH, Han Kim K, Chung JH, Song PI, Chan Park K. Fibroblasts and ascorbate regulate epidermalization in reconstructed human epidermis. *J Dermatol Sci.* 2002 Dec;30(3):215-23.

30. Kaneko K, Nagao N, Miwa N. Vitamin C: structure-activity correlation and cytoprotective actions through free radical scavenging and extracellular matrix construction. *Nippon Rinsho*. 1999 Oct;57(10):2223-9.
31. Yamamoto I, Muto N, Murakami K, Akiyama J. Collagen synthesis in human skin fibroblasts is stimulated by a stable form of ascorbate, 2-O-alpha-D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid. *J Nutr*. 1992 Apr;122(4):871-7.
32. Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg*. 2005 Jul;31(7 Pt 2):814-7; discussion 818.
33. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, Yonemoto K, Nishiyama S, Tagawa M, Murata T, Ohnuma T, Quigley J, Dorsky A, Bucks D, Blanock K. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jan;34(1):29-33.
34. Mast BA, Diegelmann RF, Krummel TM, Cohen IK. Hyaluronic acid modulates proliferation, collagen and protein synthesis of cultured fetal fibroblasts. *Matrix*. 1993 Nov;13(6):441-6.
35. Nawrat P, Surazynski A, Karna E, Palka JA. The effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of collagen metabolism in cultured human skin fibroblasts. *Pharmacol Res*. 2005 May;51(5):473-7.
36. Mummert ME. Immunologic roles of hyaluronan. *Immunol Res*. 2005;31(3):189-206.
37. Toklu HZ, Sener G, Jahovic N, Uslu B, Arbak S, Yegen BC. Beta-glucan protects against burn-induced oxidative organ damage in rats. *Int Immunopharmacol*. 2006 Feb;6(2):156-69.
38. Wei D, Zhang L, Williams DL, Browder IW. Glucan stimulates human dermal fibroblast collagen biosynthesis through a nuclear factor-1 dependent mechanism. *Wound Repair Regen*. 2002 May-Jun;10(3):161-8.
39. Bitter, P. H. Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatments. *Dermatol. Surg*. 26: 835, 2000.
40. Weiss, R. A., Weiss, M. A., and Beasley, K. L. Rejuvenation of photoaged skin: 5 years results with intense pulsed light of the face, neck, and chest. *Dermatol. Surg*. 28: 1115, 2002.

TAB.I

	12 paz (solo luce pulsata ad alta intensità)	18 paz (protocollo integrato)
<b>Giudizio medio paziente</b>	4 (Teleangectasie/Iperpigmentazioni) 2 (Elasticità)	4 (Teleangectasie/Iperpigmentazioni) 4 (Elasticità)
<b>Giudizio medio medico esaminatore</b>	3 (Teleangectasie/Iperpigmentazioni) 1 (Elasticità)	4 (Teleangectasie/Iperpigmentazioni) 3 (Elasticità)
<b>Complicanze prevalenti</b>	Lieve rossore di breve durata (5 paz)	Lieve rossore/a volte piccole ecchimosi (8 paz)



Fig.2 donna di 49 anni Prima e Dopo (6 mesi) di trattamento per fotoinvecchiamento



Fig.3 Tessuto cutaneo prima e dopo 8 trattamenti per fotoinvecchiamento