

ATTENZIONE: IL PRESENTE STUDIO E' DI PROPRIETA' DEL DOTTOR GOLDBERG MD.

LA PRESENTE TRADUZIONE IN ITALIANO E' STATA EFFETTUATA CON PURO SCOPO INFORMATIVO E NON VUOLE IN NESSUN MODO SOSTITUIRE O INTEGRARE LA VERSIONE ORIGINALE PUBBLICATA SUL "JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY" CHE RIMANE LA BASE PER EVENTUALI RIFERIMENTI MEDICI E O CONTATTI DI QUALSIASI GENERE.

LA COPIA O LA RIPRODUZIONE ANCHE PARZIALE DI QUESTO DOCUMENTO NON E' CONSENTITA.

LA PRESENTE TRADUZIONE E' DI PROPRIETA' DELLA SMART TECHNOLOGIES WWW.SOLARIUMSMART.IT

Abstract

Obiettivi: valutare l'efficacia clinica e le variazioni ultrastrutturali in pelle fotodanneggiata, dopo trattamento combinato con luce a 633 nm e 830 nm con luce LED.

Metodi: Trentasei i soggetti hanno ricevuto 9 trattamenti LED nel corso di 5 settimane e sono stati successivamente valutati per il definitivo miglioramento clinico dopo 12 settimane di trattamento. Cinque soggetti sono stati anche sottoposti a biopsia per determinare i cambiamenti ultrastrutturali nelle fibre di collagene.

Risultati: un miglioramento statisticamente significativo nelle rughe è stato osservato dopo l'analisi profilometrica. La maggior parte dei soggetti hanno riportato miglioramenti nella morbidezza, levigatezza e compattezza della pelle in tutti i controlli effettuati. L'analisi al microscopio elettronico ha mostrato l'evidenza del trattamento LED per la maggior presenza di fibre collagene.

Conclusioni: 633-nm e 830 nm trattamenti LED svolgono un ruolo nel trattamento della pelle foto danneggiata. I trattamenti possono essere utilizzati sia come modalità primaria o aggiuntiva di trattamento.

Introduzione

Alterazioni morfologiche comunemente associate con l'invecchiamento della pelle comprendono lo sviluppo di rughe, solchi, e teleangectasie. Il risultato composito di queste caratteristiche deriva in maniera intrinseca o estrinseca, in gran parte dal fotodanneggiamento e dalle sue connesse influenze. (1) Le caratteristiche di età clinicamente importanti sono per lo più attribuibili al foto invecchiamento piuttosto che all'invecchiamento in sé stesso (2) e sono particolarmente notabili nella pelle del viso. (3-10)

Approcci di tipo non invasivo di ringiovanimento stanno rapidamente diventando la preferenza nel trattamento delle rughe, e complessivamente, nel trattamento per una pelle più tonica. I trattamenti LED (fototerapia), sono uno dei trattamenti di questo genere.

Il meccanismo della terapia LED (fototerapia) comporta l'assorbimento di una specifica lunghezza d'onda della luce da una molecola fotoaccettore, che può essere di produzione endogena o di sintesi e / o applicati in maniera esogena per l'ospite. L'irradiazione del fotoaccettore genera la produzione di ossigeno singoletto citotossica. Una cascata di reazioni cellulari è così innescata, con conseguente modulazione della funzione delle cellule, la proliferazione cellulare, e la riparazione delle cellule compromesse. Questo processo di "aumento di funzione cellulare" è chiamato fotobiomodulazione. (11,12)

La selezione di un adeguata lunghezza d'onda è fondamentale nella fototerapia in quanto le reazioni cellulari sono legate alla specificità di irradiazione della lunghezze d'onda. (13) Lam et al (14) ha dimostrato che l'irradiazione in vitro di fibroblasti con luce a 633-nm di lunghezza d'onda incrementa la sintesi di procollagene di quattro volte rispetto al

valore basale, mentre non mostra alcun effetto sull'attività della regolazione collagene degli enzimi proteolitici collagenasi e gelatinase. L'irradiazione con questa luce rossa incrementa la sintesi e la crescita fibroblastica attivata dai macrofagi fotoattivati e accelera la degenerazione delle cellule mastocita. (15)

La luce di 830 nm (vicino infrarosso) lunghezza d'onda è assorbita nella membrana cellulare, piuttosto che negli organelli cellulari, che restano l'obiettivo quando si utilizza la luce nello spettro visibile. Questa lunghezza d'onda della radiazione porta ad accelerare i fibroblasti nella trasformazione dei miofibroblasti e nella degranolazione dei mastociti. Inoltre, la chemiotassi e l'attività fagocitaria di leucociti e macrofagi sono valorizzate attraverso la stimolazione cellulare da questa lunghezza d'onda. (16,17)

È probabile che la sinergia di 633 nm e 830 nm di lunghezza d'onda di luce aumenterà la proliferazione dei fibroblasti e quindi l'aumento della sintesi di collagene così come la stimolazione delle cellule infiammatorie come mastociti e macrofagi. Ciò può migliorare il risultato nel ringiovanimento cutaneo. L'obiettivo di questo studio era di valutare gli effetti di ringiovanimento cutaneo di una combinazione di 633 nm e 830 nm-terapia della luce su un periodo di 12 settimane, in soggetti che presentano le caratteristiche classiche di invecchiamento della pelle.

Materiali e Metodi

Soggetti

Cinquantacinque soggetti sono stati scelti negli Stati Uniti e nel Regno Unito. Trentotto i soggetti da questo gruppo (24 femminile [77%] e 7 maschi [23%], con una fascia d'età di 35-57 anni [età media 46,2 anni]) sono stati selezionati per valutazione profilometrica e valutazione clinica. Cinque ulteriori soggetti casuali sono stati valutati non solo per la prova clinica di miglioramento, ma anche per la prova al microscopio elettronico per controllare la formazione di nuovo collagene. I criteri di inclusione erano la presentazione di rughe o zampe di gallina nella regione periorbitale e fotodanneggiamento di grado I-III (18) sulla scala Glogau.

Soggetti che avevano subito un trattamento laser ablativo o di qualsiasi altro tipo non ablativo con natura cosmetica nei 6 mesi precedenti, inclusi interventi di iniezione o filler, sono stati esclusi. Soggetti con una storia di trattamento laser o un trauma ai siti di trattamento, con tipo di pelle Fitzpatrick VI (19) o quelli che assumevano farmaci fotosensibilizzanti sono stati esclusi anch'essi.

Lo studio è stato fatto con l'approvazione del comitato etico locale della ricerca sia nel Regno Unito e sia negli Stati Uniti. Tutti i soggetti hanno dato consenso scritto al trattamento.

Sorgenti luminose

Due distinte matrici piane di LED sono stati utilizzate: Omnilux Revive [TM] e Omnilux Plus [TM] (Foto Therapeutics Ltd, Altringham, Manchester, UK). Una con luce quasi monocromatica rossa di lunghezza d'onda di 633 [+ o -] 3 nm e un'intensità di 105 mW / [cm.sup.2], per una dose totale di 126 J / [cm.sup.2] dopo 20 minuti di esposizione. L'altra

fonte di luce alla lunghezza d'onda di 830 [+ o -] 5 nm e 55 mW / [cm.sup.2] intensità, per una dose totale di 66 J / [cm.sup.2] dopo 20 minuti di esposizione.

Trattamento

Tutti i soggetti hanno ricevuto un totale di 9 trattamenti di terapia con la luce nel corso di un periodo di 5 settimane. I soggetti sono stati irradiati con luce a 830 nm per 20 minuti (55 mW / [cm.sup.2], 66 J / [cm.sup.2]) nei giorni 1, 3, 5, 15, 22 e 29. Con luce a 633-nm e sedute di 20 minuti (105 mW / [cm.sup.2], 126 J / [cm.sup.2]), con durata anche di 20 nei giorni 8, 10 e 12.

La sorgente luminosa è stata posizionata a circa 1 cm dal viso dei soggetti '(punta del naso) per la durata di tutti i trattamenti.

Occhiali di protezione sono stati usati per tutti i trattamenti.

Valutazione

Una classificazione clinica di rughe e fotodanneggiamento secondo la tabella di classificazione di fotodanneggiamento Glogau è stata condotta all'inizio. La valutazione clinica di levigatezza della pelle è stata fatta utilizzando la scala di classificazione tattile della rugosità (20) e Tipo di pelle su scala Fitzpatrick.

Situazione iniziale registrata con fotografia digitale (Canon [R] 300D fotocamera digitale), effettuata su tutti i soggetti: 2 foto della regione periorbitale (occhi aperti e chiusi) e 2 foto del viso intero (occhi aperti e chiusi). Questo è stato ripetuto 6, 9, e 12 settimane dopo il trattamento. L'illuminazione e le condizioni ambientali per la fotografia sono stati standardizzati in tutto il processo.

L'analisi delle immagini e la valutazione del fotoinvecchiamento sono stati condotti da un ricercatore indipendente e non informato. I calchi bilaterali delle regioni periorbitale e temporale sono stati condotti ad inizio test e alla settimana 6, 9, e 12 con Provil

Novo [TM] materiale da impronta dentale. Il calco è stato standardizzato a tutti i punti del processo. L'analisi del calco è stata

condotto con profilometria da Taylor Hobson, Leicestershire, Regno Unito con un TALYSURF [R] CLI 2.000 strumento con 10 mm calibro e laser a triangolazione. L'analisi del calco è stata eseguita all'inizio e alla settimana 9 e 12. Cinque altri soggetti trattati hanno subito biopsie di 3 mm prima e al termine dello studio. Tutte le biopsie, sono state collocate in glutaraldeide, e sono state analizzate per i cambiamenti ultrastrutturali nelle fibre di collagene.

Metodi statistici

L'analisi parametrica di covarianza (ANCOVA) è stato utilizzata per valutare i cambiamenti dall'inizio ad ogni profilometria, il parametro massimo di solchi, densità media di solchi e superfici di sviluppo. Il modello include informazioni sul soggetto, sul tempo, sulla posizione (destra o sinistra regione periorbitale), e sul valore iniziale. Le ipotesi alla base della normalità statistica sono stati esaminati usando protocolli di probabilità.

Risultati

Cinquantacinque soggetti sono stati controllati e 43 sono stati inclusi nella prova. Trentasei i soggetti che hanno completato lo studio. Sei soggetti si sono volontariamente ritirati dallo studio: 4 non sono riusciti a tornare per il

follow-up e 2 si sono ritirati per motivi personali. Un soggetto ha rinunciato a causa di un lieve herpes simplex. I dati di tali soggetti sono stati esclusi dall'analisi.

I parametri delle profilometrie studiate sono elencati qui di seguito nella tabella 1. La misura Sq della rugosità media della superficie ha mostrato una riduzione statisticamente significativa rispetto al valore iniziale e in entrambi gli esami a 9 e 12 settimane ($P < .001$). La misurazione Sa ha mostrato una riduzione statisticamente significativa rispetto al valore iniziale solo alla settimana 12 ($P < .001$).

I parametri Sp ($P = .008$) e St ($P = .007$) hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa dei valori di base alla settimana 12. Le misure Sz e Sv non hanno mostrato miglioramenti.

Nella valutazione dei solchi della pelle, la profondità massima del solco non è cambiata significativamente rispetto al valore iniziale.

Tuttavia, la densità media di solchi, come determinato da profilometria è stata significativamente ridotta a 9 settimane di follow-up ($P = .008$) (Tabella 2). I punteggi di valutazione del foto invecchiamento hanno mostrato un miglioramento significativo in tutti i punti di follow-up (Tabella 3).

Nel 51,6% delle persone sotto studio, c'è stato una percentuale del 25-50% di miglioramento nei punteggi di fotoinvecchiamento a 12 settimane di follow-up e un miglioramento del 12,9% nel 50-75% (figure da 1 a 4).

Una maggiore morbidezza delle rughe periorbitali è stata riportata dall'83,9% dei soggetti a 9 settimane e dall'80,6% a 12 settimane (Tabella 4). A 9 settimane il 66,8% dei soggetti ha riferito personalmente l'effetto del trattamento di essere "eccellente" o "buona" in termini di morbidezza delle rughe periorbitali. A 12 settimane di follow-up, il 58% ha segnalato questo effetto. In una valutazione di carattere generale, la morbidezza, levigatezza, la chiarezza, elasticità e compattezza della pelle nella zona da trattare (tabella 5), la maggior parte dei soggetti hanno segnalato miglioramenti nella sua morbidezza, dolcezza e fermezza in tutti i momenti dello studio.

[Figura 1 omessa]

[Figura 2 omessa]

[Figura 3 omessa]

[Figura 4 omessa]

[Figura 5 omessa]

[Figura 6 omessa]

Nel corso del follow-up, nella valutazione delle reazioni avverse non ci sono state segnalazioni per il dolore, vesciche, ulcerazioni, o cicatrici.

Un leggero eritema è stato registrato in un soggetto (3,2%) al giorno 8 e da 7 soggetti (23%) al follow-up il giorno 15.

L'analisi al microscopio elettronico ha mostrato sempre la prova di una maggiore concentrazione di fibrille di nuovo collagene dopo il trattamento

(Figure 5 e 6).

Discussione

La pelle fotoinvecchiata presenta distintive caratteristiche istologiche. Questi includono una riduzione complessiva della quantità e della qualità di collagene e un ispessimento e la degradazione del collagene dermico e fibre elastiche, (4-6) che produce scarsa elasticità e architettura con maggiore spazi interfibrillari visti in campioni istologici di pelle fotoinvecchiata. Il collagene Le fibre collagene inoltre diventano fragili e facilmente frammentabili. (5) le fibre di elastina del derma crescono abbondanti e tortuose. (7)

Si ipotizza che questi effetti derivano da una combinazione di fattori a livello cellulare, che includono una riduzione sia dell'apporto e della capacità di biosintesi dei fibroblasti, ridotta capacità proliferativa delle cellule derivate della pelle e aumentata attività di enzimi-degradanti del collagene. (8)

Anche se molto efficaci, gli svantaggi delle metodologie ablative per il ringiovanimento cutaneo, come peeling chimici e laser resurfacing, sono ampiamente documentati. La spaccatura epidermica associata a questi trattamenti aumenta la suscettibilità alle infezioni del paziente, e l'anormale o ritardata guarigione della ferita può provocare cicatrici o pigmentazione alterata. (7) I pazienti possono trovare il tempo di inattività notevole e gli eritemi persistenti associati a questi trattamenti (ablativi ndr) inaccettabili. (9) Approcci di tipo non invasivo di ringiovanimento stanno rapidamente diventando un popolari alla per il trattamento di un fotodanneggiamento medio. (10) La fototerapia è un trattamento del genere.

La misurazione profilometrica Sq (Rugosità media su quadrato analizzato) ha mostrato un significativo miglioramento di oltre il 13% alla settimana 9 e il 27% alla settimana 12. La misura Sa (rugosità media) mostrava un calo significativo rispetto al valore iniziale del 14% alla settimana 12. Entrambi le misurazioni Sp (l'altezza massima dei picchi) e St (altezza massima del profilo) hanno statisticamente visualizzato miglioramenti significativi con diminuzioni alla 12^a settimana del 3% e del 1,2%, rispettivamente. Le analisi delle misurazioni con i calchi hanno evidenziato in genere miglioramenti sia a 9 settimane che a 12, anche se il valore P associato non ha mostrato risultati statisticamente significativi.

I punteggi di foto invecchiamento hanno visualizzato un generale miglioramento nelle caratteristiche visibili di invecchiamento della pelle a tutti i punti di follow-up. Alle 9 e 12 settimane di follow-up, il 58,1% e 51,6% dei soggetti, rispettivamente, ha presentato un miglioramento dal 25% al 50%. Miglioramenti percepiti al 50% al 75% sono stati osservati nel 16,1% e 12,9% dei soggetti a 9 e 12 settimane, rispettivamente.

L'esperienza soggettiva della maggioranza dei soggetti è stato un miglioramento globale della morbidezza della pelle, levigatezza, e tonicità nella zona di trattamento. I risultati al microscopio elettronico sono stati coerenti con i risultati clinici. Un soggettivo ammorbidimento delle rughe è stata segnalata con coerenza dei dati nella regione periorbitale (80,6% a 12 settimane). La tolleranza locale del trattamento è stata buona per tutto il gruppo, con la maggioranza dei soggetti della sperimentazione che hanno valutato il trattamento come "buono-ecellente. "

I rapporti recenti hanno dimostrato l'efficacia di un sistema a LED di colore giallo chiaro a circa 595 nm. (21,22) Non vi è alcun dubbio che il citocromo c ossidasi, obiettivo primario nei mitocondri dei fibroblasti per la luce visibile, ha la sua massima azione con picco a 595 nm. Tuttavia, a causa dell'elevato numero di melanina epidermica e la grande quantità di sangue presente nella superficiale del plesso vascolare, che sono entrambi fotoaccettori molto forti per la luce a 595-nm, il fotone a 595-nm non è abbastanza forte per arrivare nella parte superiore e media reticolare a livello cutaneo e indurre una risposta ottimale clinicamente utile nei fibroblasti a quei livelli del derma. La luce rossa a 633 nm, d'altra parte, penetra diversi strati dei tessuti umani –molto meglio della luce a 595 nm-, ed è anche assorbita dal citocromo c ossidasi. (23)

La parte bassa della curva di assorbimento dell'acqua è tra 830 nm e 840 nm, e ha ad 830 nm la sua penetrazione più profonda in ogni tessuto umano. (23) la grande penetrazione sia della luce a 633-nm che a 830-nm, come pure le loro

caratteristiche di assorbimento, dovrebbe garantire una densità clinicamente utile di fotoni nei fibroblasti e cellule della pelle nella zona papillare e media reticolare della pelle.

Anche se i risultati clinici ottenuti con luce 633-nm/830-nm combinata con irradiazione a LED può essere poco evidente, sia l'analisi profilometrica che gli esami con microscopio elettronico confermano i benefici di questo trattamento LED. Nella pratica clinica, i trattamenti LED sono spesso combinati con altre modalità di trattamento per un miglioramento sinergico di pelle fotodanneggiata, ma il nostro studio suggerisce che la combinazione di luce a 633-nm/830-nm può essere usata come trattamento primario.

Questo studio rappresenta il primo studio pubblicato che documenta l'efficacia di luce a 633 nm e 830 nm con LED per il trattamento della pelle fotodanneggiata. Come spesso accade per gli studi di nuove tecnologie, i nostri dati pongono tanti interrogativi.

Qual è il ruolo rispettivo della luce a 633 nm e 830 nm? Come funziona il trattamento 633-nm e 830 nm a LED confronto al trattamento LED a 595-nm? Studi futuri saranno effettuati per determinare se tutte e 3 le lunghezze d'onda possono svolgere un ruolo sinergico per il trattamento ideale dei parametri. E' tuttavia chiaro che i trattamenti a LED (Quindi ancora di più dei trattamenti con tubi fluorescenti, che hanno una intensità molto maggiore *nota del traduttore*) hanno un ruolo nel trattamento della pelle fotodanneggiata.

ATTENZIONE: PER I DATI RIFERIRSI ALLA VERSIONE ORIGINALE

Riferimenti

1. Bologna JL. Aging skin. Am J Med. 1995;98(suppl 1A):99S-103S.
2. Griffiths CE. Drug treatment of photoaged skin. Drugs Aging. 1999;14:289-301.
3. Takema Y, Yorimoto Y, Kawai M, Imokawa G. Age-related changes in the elastic properties and thickness of human facial skin. Br J Dermatol. 1994;131:641-648.
4. Brinckman J, Puschel HU, Chang J, Muller PK. Collagen synthesis in aged human skin and in fibroblasts derived from sun-exposed and sun-protected body sites. J Photochem Photobiol B. 1995;27:33-38.
5. Wulf HC, Sandby-Moller J, Kobayasi T, Gniadecki R. Skin aging and natural photoprotection. Micron. 2004;35:185-191.
6. Roupe G. Skin of the aging human being [in Swedish]. Lakartidningen. 2001;98:1091-1095.
7. Kelly KM, Majaron B, Nelson JS. Nonablative laser and light rejuvenation: the newest approach to photodamaged skin. Arch Facial Plast Surg. 2001;3:230-235.
8. Jenkins G. Molecular mechanisms of skin ageing. Mech Ageing Dev. 2002;123:801-810.
9. Trelles M, Allones I, Levy JL, Calderhead RG, Moreno-Arias GA. Combined nonablative skin rejuvenation with the 595- and 1450-nm lasers. Dermatol Surg. 2004;30:1292-1296.
10. Lee MW. Combination 532-nm and 1064-nm lasers for noninvasive skin rejuvenation and toning. Arch Dermatol. 2003;139:1265-1276.
11. Karu T. Photobiological fundamentals of low power laser therapy. IEEE J Quantum Electron. 1987;QE23:1703-1717.
12. Karu T. Photobiology of low power laser effects. Health Phys. 1989;56:691-704.
13. Pratesi R, Sacchi CA, eds. Lasers in Photomedicine and Photobiology. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1980.
14. Lam TS, Abergel RP, Meeker CA, Castel JC, Dwyer RM, Uitto J. Laser stimulation of collagen synthesis in human skin fibroblast cultures. Lasers Life Sci. 1986;1:61-77.
15. Young S, Bolton P, Dyson M, Harvey W, Diamantopoulos C. Macrophage responsiveness to light therapy. Lasers Surg Med. 1989;9:497-505.
16. Osanai T, Shiroto C, Mikami Y. Measurement of Ga ALA diode laser action on phagocytic activity of human neutrophils as a possible therapeutic dosimetry determinant. Laser Ther. 1990;2:123-134.

17. Dima VF, Suzuko K, Liu Q. Effects of Ga AIs diode laser on serum opsonic activity assessed by neutrophil-associated chemiluminescence. *Laser Ther.* 1997; 9:153-158.
18. Glogau RG. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:134-138.
19. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Reversal of photodamage with topical growth factors: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther.* 2003;5:25-34.
20. Phillips TJ, Gottlieb AB, Leyden JJ et al. Efficacy of 0.1% tazarotene cream for the treatment of photodamage: a 12-month multicenter, randomized trial. *Arch Dermatol.* 2002;138:1486-93.
21. Weiss RA, McDaniel DH, Geronemus RG, Munavalli GM, Bellew SG. Clinical experience with light-emitting diode (LED) photomodulation. *Dermatol Surg.* 2005 31:1199-205.
22. Weiss RA, McDaniel DH, Geronemus RG, Weiss MA. Clinical trial of a novel non-thermal LED array for reversal of photoaging: clinical, histologic, and surface profilometric results. *Lasers Surg Med.* 2005;36:85-91.
23. Smith KC. *The Science of Photobiology.* New York, NY: Plenum Press; 1977:70.

Indirizzo per la corrispondenza

David J. Goldberg MD

Skin Laser & Surgery Specialists of NY/NJ

115 E. 57th Street, Suite 710

New York, NY 10022

e-mail: drdavidgoldberg@skinandlasers.com

David J. Goldberg MD, (a,b) Snehal Amin MD, (a) Bruce A. Russell MD, (c) Robert Phelps MD, (b) Norma Kellett MD, (d) Laurence A. Reilly MD (e)

a. Skin Laser & Surgery Specialists of NY/NJ, New York, NY

b. Department of Dermatology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

c. Advanced Laser and Dermatologic Surgery Clinics PC, Beaverton, OR

d. Inveresk CRU, Tranent, Edinburgh, Scotland

e. University of Liverpool Medical School, Liverpool, UK