

JPD

JOURNAL of **PLASTIC** *and Pathology* DERMATOLOGY

Official Journal of ISPLAD

Indexed in EMBASE/SCOPUS - ISSN 2035-0686

EDITOR in CHIEF
Antonino Di Pietro

Imaging in the dermocosmesis of aging: a multicentric study on the anti-aging effects of a dermocosmetics combination

Mariuccia Bucci, Alda Malasoma, Rossana Moroni, Elisabetta Perosino, Marina Romagnoli,
Andrea Fernando Romani, Giuseppe Scarcella

Children and Vitiligo

Claudio Comacchi

Sail to the wind... dermatology is on board!

Adele Sparavigna

The Cyrano nose (giant rhinophyma)

Michela Brena, Matteo Tretti Clementoni, Stefano Veraldi

Neurogenic Rosacea: A case report and review of the literature

Mauro Barbareschi, Valentina Benzecry, Stefano Veraldi

Study on the clinical efficacy of a new gel based on "Piper longum extract and Resveratrol" in 20 patients with generalized vitiligo during stationary phase

Claudio Comacchi

Adipose and dermis tissue-derived stem cells in regenerative and aesthetic medicine: certainties and perspective after seven working years of personal practice

Fabiano Svolacchia, Nicola Roberto Pepe, Lorenzo Svolacchia

Imaging in the dermocosmesis of aging: a multicentric study on the anti-aging effects of a dermocosmetics combination



MARIUCCIA BUCCI

L'imaging nella dermocosmesi dell'aging: studio multicentrico sugli effetti anti-età di una combinazione dermocosmetica

• Mariuccia Bucci¹ • Alda Malasoma² • Rossana Moroni³ • Elisabetta Perosino⁴ • Marina Romagnoli⁵
Andrea Fernando Romani⁶ • Giuseppe Scarcella⁷

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate, through VISIA Complexion Analysis System, the effectiveness of Pierre Fabre anti-aging dermocosmetics in reducing the signs of skin aging. This specially designed combination has been applied on the face of 39 healthy volunteers (mean age 50 years) every day twice, in the morning and in the evening, for 2 months. After 2 months of application, brown spots, enlarged pores, red areas and skin irregularities were reduced by: 6.16% ($p = 0.015$), 7.7% ($p = 0.012$), 8.6% ($p = 0.008$) and 10.7% ($p = 0.007$), respectively. The analysis of the trueskin age® (TSA) parameter (real age of the skin which is configured as the sum of all skin, pathological and non-pathological signs characteristic of skin aging) showed a reduction of the mean difference between TSA calculated in T2 and the subjects' age of 2.38 years. In conclusion, Pierre Fabre anti-aging dermocosmetics tested in this study showed an effective, safe and significant reduction of skin aging signs that was statistically significant in the short period.

KEYWORDS

Skin aging, dermocosmetics, skin imaging analysis

¹ Dermatologo,
Sesto San Giovanni (MI);
² Dermatologo, Pisa;
³ Statistico, Roma;
⁴ Dermatologo, Roma;
⁵ Dermatologo, Genova;
⁶ Dermatologo,
Montecatini Terme (PT);
⁷ Dermatologo, Verona.

Abbreviazioni:

DS: deviazione standard; EA: evento avverso; OGG: oleamide di glicilglicina; SPF: Sun Protection Factor; TSA: trueskin age®; T₀: basale; T₂: 2 mesi; UV: ultravioletto; UVA: ultravioletto prossimo (3000-4000 Å); UVB: ultravioletto lontano (2000-3000 Å).

Introduzione

L'invecchiamento cutaneo si manifesta attraverso delle alterazioni della pelle che possono essere classificate in 4 categorie principali: rughe, perdita di tono, disturbi vascolari, eterogeneità della pigmentazione [1]. I processi che sottendono il prodursi dei segni visibili dell'invecchiamento cutaneo sono complessi e dipendono sia da fattori di tipo cronologico/genetico (intrinseci) che ambientali (estrinseci) [2-4]. Alla base dell'invecchiamento di tipo ambientale/estrinseci stanno lo stato di salute e lo stile di vita del singolo individuo, con particolare riferimento alle modalità di esposizione al sole e all'abitudine al fumo [5]. L'esposizione eccessiva e/o senza filtri alle radiazioni UV è uno dei principali fattori che contribuisce ai cambiamenti dello stato fisiologico e dell'aspetto cutaneo (invecchiamento fotoindotto), in quanto promuove la sintesi di mediatori dell'infiammazione [3,4,6]. L'infiammazione può causare, in primo luogo, irritazione ed arrossamento, in secondo luogo, down regolazione degli attori molecolari responsabili dell'integrità strutturale dello strato corneo e, in terzo luogo, alterazioni della pigmentazione cutanea [6]. La ricerca dermocosmetica Pierre Fabre, da oltre 25 anni, si impegna per soddisfare l'esigenza sempre più sentita, in particolare dalle donne, di combattere i segni dell'invecchiamento cutaneo in maniera rapida, efficace e sicura. A questo scopo i prodotti delle linee anti-età Pierre Fabre sono formulati con principi attivi innovativi e specificatamente testati quali:

- la retinaldeide un precursore naturale dell'acido retinoico che ha un ruolo dimostrato nel miglioramento dell'uniformità, dell'idratazione e dell'indice di melanina cutanei [7];

- l'ascofillina un polisaccaride solforato naturale estratto dalle alghe brune [8] che, testato sui fibroblasti, ha dimostrato di aumentare dell'80% la sintesi del collagene

di tipo I e di essere quindi potenzialmente utile per correggere la perdita di tonicità cutanea;

- il delta-tocopherol glucoside (Pré-tocophéryl® [Pierre Fabre Médicament, Gailac, France]), un precursore della vitamina E, potente antiossidante naturale con attività di scavenger dei radicali lipoperossidici, che si è dimostrato più stabile della vitamina E stessa e in grado di rilasciarla gradualmente nella cute [9-11];

- l'oleamide di glicilglicina (OGG) una piccola molecola anfifilica che *in vitro* ed *ex vivo* ha dimostrato di proteggere le proteine strutturali della cute dalla glicazione e di essere, quindi, potenzialmente funzionale a mantenere l'elasticità e la flessibilità tipiche dei tessuti giovani e sani [12];

- i mono-oligomeri di acido ialuronico, dei frammenti di acido ialuronico a basso peso molecolare (120 KDa) che, studi clinici, hanno dimostrato essere in grado di stimolare la rigenerazione tissutale [13,14].

Nell'ambito della dermocosmesi dell'aging i dermatologi si avvalgono sempre più dell'utilizzo della moderna tecnologia dello skin imaging che consente loro di quantificare in modo oggettivo ed efficace le caratteristiche della pelle dei pazienti e di monitorare gli esiti dei trattamenti che somministrano. Tra le tecnologie di skin imaging di ultima generazione il VISIA Complexion Analysis System si è dimostrato uno strumento di valutazione altamente sensibile e utile nel guidare le decisioni terapeutiche in dermatologia e dermatologia estetica [15,16]. Questo studio si pone l'obiettivo di valutare, attraverso VISIA Complexion Analysis System, l'efficacia nel ridurre i segni dell'invecchiamento cutaneo di una combinazione appositamente studiata di prodotti anti-età Pierre Fabre che è stata applicata sul viso di volontari sani tutti i giorni, al mattino e alla sera, per 2 mesi.

Materiali e metodi

Studio multicentrico, prospettico, osservazionale, condotto su 42 soggetti indipendenti (39 donne e 3 uomini) trattati con un analogo protocollo dermoscosmetico anti-aging. Lo studio è iniziato nel settembre del 2017 ed è terminato nel maggio del 2018. Protocollo dermoscosmetico anti-aging, applicato per due mesi consecutivi a tutti i soggetti: • Di giorno: PhysioLift giorno emulsione (per i soggetti con pelle normale) o crema (per i soggetti con pelle secca) + PhysioLift contorno occhi + Avène Solare anti-età SPF 50+; • Di sera: YsthéAl emulsione + YsthéAl intense + PhysioLift contorno occhi (principi attivi contenuti nei dermoscosmetici del

protocollo in studio: Linea PhysioLift = ascofillina, mono-oligomeri di acido ialuronico, pré-tocophéryl®, acqua termale avène, solfato di destrano; linea YsthéAl = retinaldeide, OGG, pré-tocophéryl®, acqua termale avène; solare anti-età SFP 50+ = filtri UVB-UVA, ascofillina, pré-tocophéryl®, acqua termale avène). Si segnala il fatto che il protocollo dermoscosmetico somministrato differisce da quanto riportato nel modo d'uso dei singoli prodotti, per questo, tutti i pazienti sono stati sottoposti a stretto e costante controllo dermatologico. Alcuni pazienti hanno subito una variazione del trattamento per motivi di safety (**Tabella 1 - Variazioni del protocollo di trattamento**). Tutti i pazienti arruolati hanno prestato

Tabella 1.

VARIAZIONI DEL PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO			
Pazienti sottoposti a variazione (n)	Motivo della variazione	Descrizione della variazione	Note
1	Dopo 5-6 giorni dall'inizio del trattamento il paziente ha riportato una sensazione di secchezza cutanea di moderata intensità	Dalla seconda settimana di trattamento fino al termine dello studio è stato variato il protocollo serale: Tolérance Extrême emulsione (anziché YsthéAl emulsione) + YsthéAl intense + PhysioLift contorno occhi	In seguito alla variazione di protocollo l'EA si è risolto è il paziente non ha più manifestato problemi di tollerabilità
1	Dopo 4-5 giorni dall'inizio del trattamento il paziente ha riportato una sensazione di calore, gonfiore e secchezza cutanea di moderata intensità	L'applicazione di YsthéAl intense e PhysioLift contorno occhi è stata sospesa e sostituita dall'applicazione di Tolérance Extrême emulsione una volta al di per 1 settimana. Successivamente è stato ripristinato il protocollo di trattamento iniziale con un'unica variazione rappresentata dalla somministrazione di PhysioLift contorno occhi, solo una volta al di, il giorno (anziché 2 volte al di: il giorno e la sera)	In seguito alla variazione di protocollo l'EA si è risolto è il paziente non ha più manifestato problemi di tollerabilità

EA = evento avverso

il proprio consenso informato (in accordo con la dichiarazione di Helsinki sull'eticità della ricerca clinica) a sottoporsi al trattamento. All'inizio dello studio sono state raccolte informazioni relativamente allo stile di vita dei pazienti: abitudine al fumo e tipo di occupazione lavorativa indoor/outdoor (**Tabella 2 – Stile di vita**).

Allo scopo di valutare l'efficacia del protocollo dermocosmetico utilizzato la cute del viso di ogni soggetto è stata analizzata, al basale (T₀) e dopo circa 2 mesi di trattamento (T₂), tramite VISIA (7th Generation VISIA® Complexion Analysis System [38 pazienti] e 6th Generation VISIA® Complexion Analysis System [4 pazienti]). Allo scopo di eliminare eventuali problemi di correlazione, l'analisi statistica è stata effettuata solamente sulla parte destra del volto (right view). La VISIA sfrutta le tecnologie brevettate IntelliFlash® e RBX® di Canfield. L'IntelliFlash®, attraverso la polarizzazione incrociata e l'illuminazione UV, misura e registra le condizioni della pelle, sia in superficie che in profondità, fornendo un'analisi dei danni causati dalla radiazione solare; l'RBX® di Canfield è in grado di separare le componenti cromatiche della pelle di colore rosso e marrone permettendo di visualizzare situazioni patologiche quali teleangectasie, iperpigmentazione, in-

fiammazione ecc. Gli endpoint primari di efficacia valutati sono i seguenti (confronto tra T₀ e T₂): variazione del trueskin age® (età reale della pelle che si configura come la sommatoria di tutti i segni cutanei, patologici e non patologici caratteristici dell'invecchiamento cutaneo); variazione del numero delle aree rosse (red spot count); variazione del numero delle macchie marroni (brown spot count); variazione del numero dei pori dilatati (pore count); e variazione del grado di disomogeneità cutanea (texture count). La variazione della numerosità delle rughe (wrinkle count) rappresenta l'endpoint secondario di efficacia ed è stata oggetto di una sottoanalisi ad hoc.

I risultati relativi agli endpoint di interesse sono stati ulteriormente avvalorati attraverso una raccolta di immagini, nelle quali si vede un confronto, T₀ - T₂, delle maschere generate dalla tecnologia VISIA® Complexion Analysis System. Ad ogni immagine di confronto è associato un grafico che riporta un punteggio percentile o tot. aspetto (esplicativo dello status della pelle del paziente in esame per confronto con un valore di riferimento, per quella fascia di età e quella tipologia di pelle, stabilito sulla base dei dati raccolti in un database di popolazione molto ampio). La tollerabilità del proto-

Tabella 2.

STILE DI VITA			
PAZIENTI CHE HANNO PORTATO A TERMINE LO STUDIO (n = 39)			
Fumatori (n/n tot)*	Non fumatori (n/n tot)*	Occupazione indoor (n/n tot) [§]	Occupazione outdoor (n/n tot) [§]
7/33	27/33	30/32	2/32

* 6/39 pazienti intervistati non hanno risposto

§ 7/39 pazienti intervistati non hanno risposto

collo è stata valutata con questionari di cosmetovigilanza forniti da Pierre Fabre e compilati dal medico in accordo col paziente. Dal punto di vista statistico la correttezza e la pulizia del dato sono state accuratamente verificate calcolando, preventivamente, su ognuna delle 5 variabili considerate, le principali misure di statistica descrittiva (valore minimo, valore massimo, media e deviazione standard). Successivamente è stata testata la normalità delle distribuzioni delle variabili in studio, in T_0 ed in T_2 , attraverso il test di Shapiro-Wilk (più adatto, rispetto al test di Kolmogorov-Smirnov, ai piccoli campioni). Solamente alcune distribuzioni sono risultate normali quindi per testare l'esistenza di una differenza significativa per le distribuzioni in T_0 e in T_2 si è applicato il test (non parametrico) di Wilcoxon. Per ogni variabile sono state poi calcolate le differenze assolute fra T_2 e T_0 e le rispettive differenze percentuali. Il test di normalità di Shapiro-Wilk è stato applicato alle distribuzioni di differenze assolute. Queste sono risultate tutte normali tranne quella relativa alla differenza fra numerosità delle rughe in T_2 e T_0 . L'analisi del parametro trueSkinAge®, effettuata anch'essa sul solo lato destro del viso, è stata condotta calcolando il valore medio del TSA al tempo T_0 ed al tempo T_2 , la

media delle differenze (assolute e percentuali) $TSA_{(T_2)} - TSA_{(T_0)}$ e la media delle differenze (assolute e percentuali) fra la $TSA_{(T_2)}$ e l'età reale dei soggetti: $TSA_{(T_2)} - \text{età}$. Una analisi ad hoc è stata effettuata sulla variabile "numerosità delle rughe" in quanto la verifica della correttezza del dato (sempre solo lato destro del viso) ha evidenziato la presenza di valori non accettabili e di valori estremi. I soggetti che presentavano questo tipo di valori sono stati eliminati dal campione solo per questa variabile. L'analisi è proseguita, quindi, su 32 soggetti. È stato applicato il test di Shapiro-Wilk sulla variabile "numerosità delle rughe" al tempo T_2 ed al tempo T_0 e sulla variabile ottenuta dalla differenza fra queste due. Tutte e tre le distribuzioni sono risultate normali. Il confronto tra le misurazioni in T_0 e in T_2 è stato effettuato con un T test per dati appaiati.

Risultati

Sono stati analizzati i dati relativi a 39 pazienti (36 donne e 3 uomini) di età compresa tra i 34 e i 66 anni (età media 50 anni) (Tabella 3 – Statistiche descrittive della variabile dell'età), che hanno portato a termine lo studio. L'analisi degli endpoint primari di efficacia ha eviden-

Tabella 3.

STATISTICHE DESCRITTIVE DELLA VARIABILE DELL'ETÀ						
Numero di pazienti (n)	Età (anni)	Intervallo	Minima	Massima	Media	DS
39		32,0	34,0	66,0	50,154	8,1710
Record validi – listwise (n)						
39						

DS=deviazione standard

ziato una riduzione significativa di tutti i segni dell'invecchiamento cutaneo sul volto dei pazienti trattati. In particolare, a 2 mesi di trattamento, è stata registrata una riduzione percentuale: delle macchie marroni pari al 6,16% ($p = 0,015$), dei pori dilatati pari al 7,7% ($p = 0,012$), delle aree rosse pari al 8,6% ($p = 0,008$) e, delle disomogeneità cutanee globali pari al 10,7% ($p = 0,007$) (Tabella 4 - Variazione degli endpoint primari -).

Nel corso dello studio macchie marroni, pori dilatati, aree rosse e disomogeneità cutanee hanno mostrato un andamento rapidamente decrescente (Figura 1 a - d). L'analisi del parametro trueskin age® (Tabella 5 - Analisi del trueskin age® -; Figura 2) ha evidenziato che, in 2 mesi di trattamento, l'età dimostrata dai pazienti si è ridotta mediamente di oltre 2 anni (- 2,38 anni) rispetto alla reale età anagrafica. Le immagini di confronto, T₀

Tabella 4.

VARIAZIONE DEGLI ENDPOINT PRIMARI			
Endpoint	Differenze assolute medie (T ₀ vs T ₂)	Differenze percentuali medie (T ₀ vs T ₂)	Valore p*
Conta delle macchie marroni	-22,4872	-6,16	0,015
Conta dei pori dilatati	-71,5	-7,7	0,012
Conta delle macchie rosse	-10,3	-8,6	0,008
Conta delle disomogeneità cutanee	-279,15	-10,7	0,007

I valori negativi indicano che si è verificata una riduzione del parametro in esame.

* valori p ottenuti dal test di Wilcoxon

T₀ = basale; T₂ = 2 mesi

Tabella 5.

ANALISI DEL TRUESKIN AGE®						
Età media (anni)	TSA medio al T ₀ (anni)	TSA medio al T ₂ (anni)	Δ (TSA_T ₂ - TSA_T ₀) (anni)	Δ (TSA_T ₂ - TSA_T ₀) (%)	Δ (TSA_T ₂ - età) (anni)	Δ (TSA_T ₂ - età) (%)
50,15	49,26	47,77	-1,49	-2,83	-2,38	-4,88

TSA = trueskin age®; T₀ = basale; T₂ = 2 mesi

Figura 1

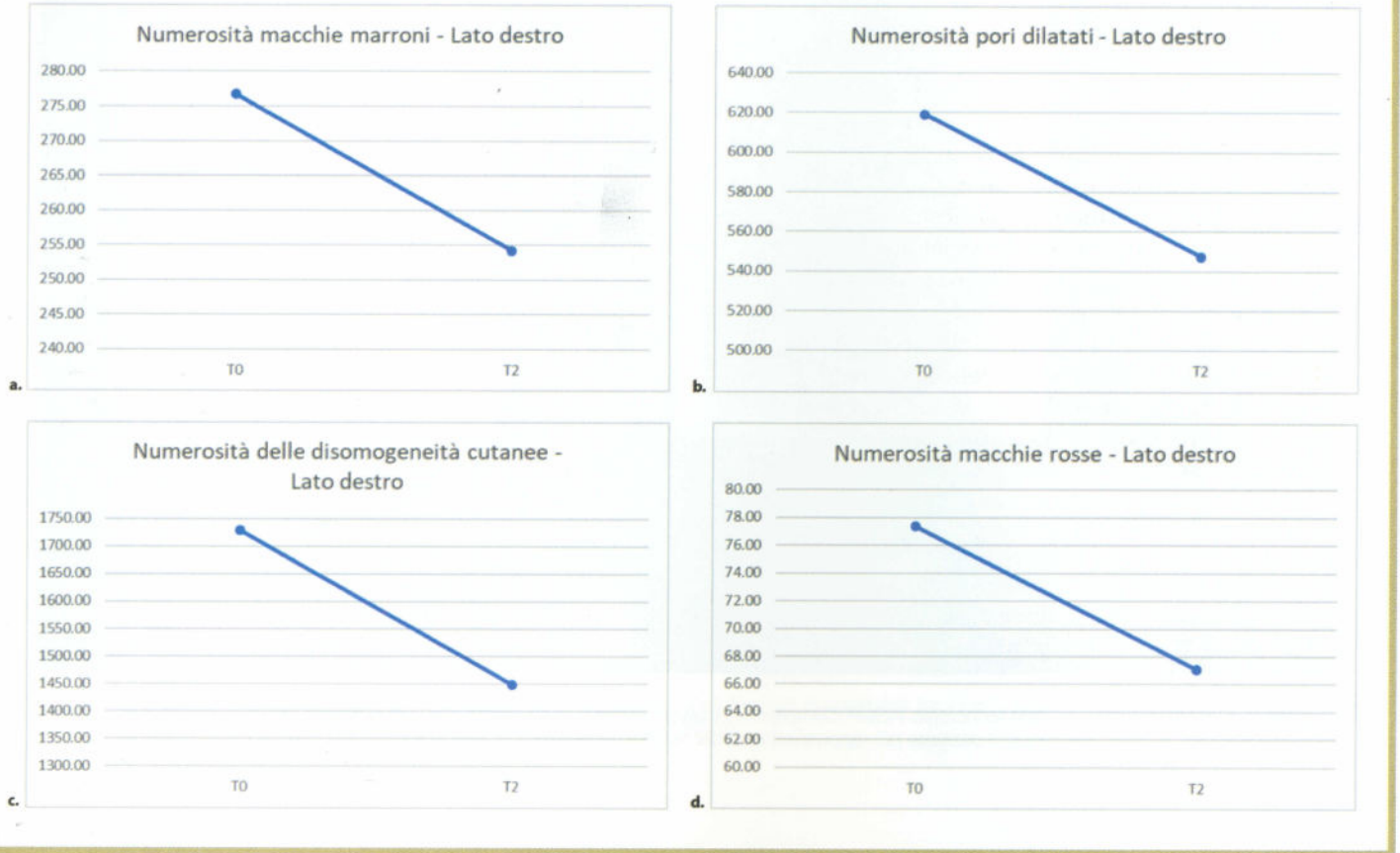
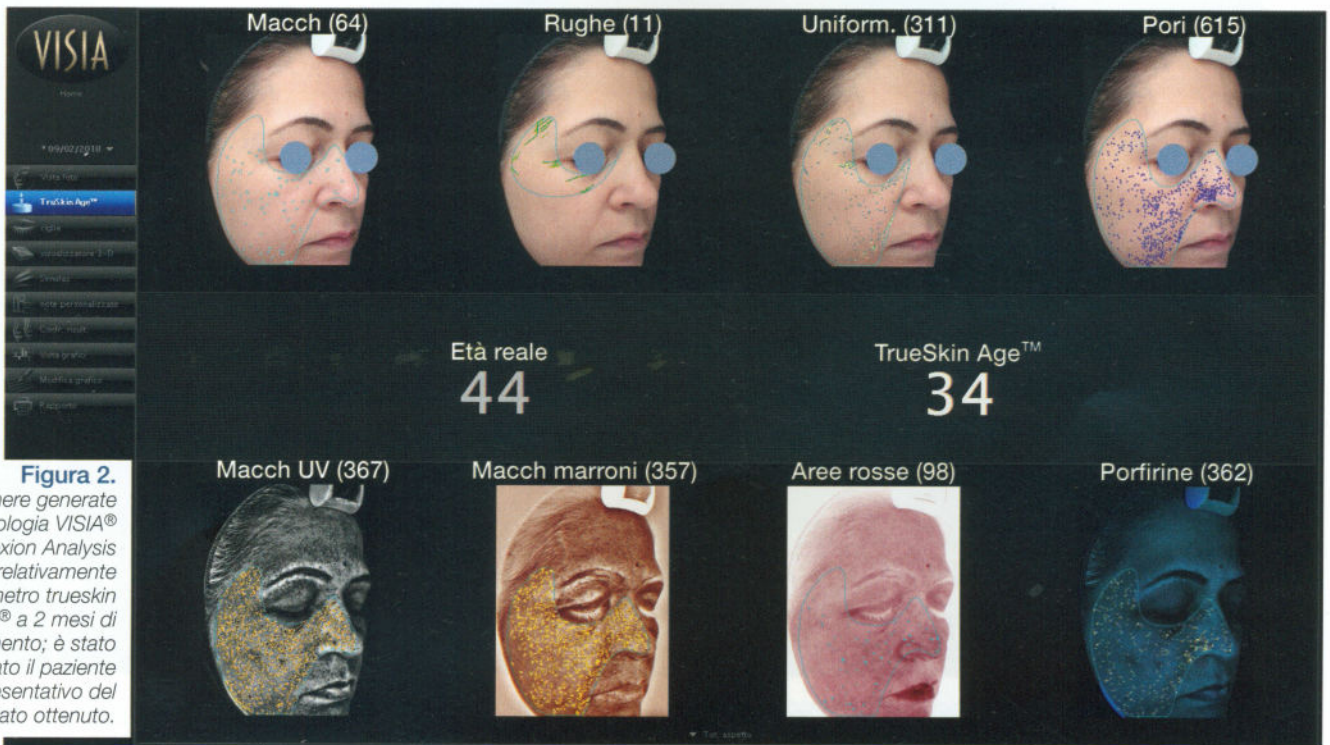


Figura 1. Curva descrittiva dell'andamento nel corso del trattamento della a. numerosità delle macchie marroni, b. numerosità dei pori dilatati, c. numerosità delle disomogeneità cutanee, d. numerosità delle aree rosse.



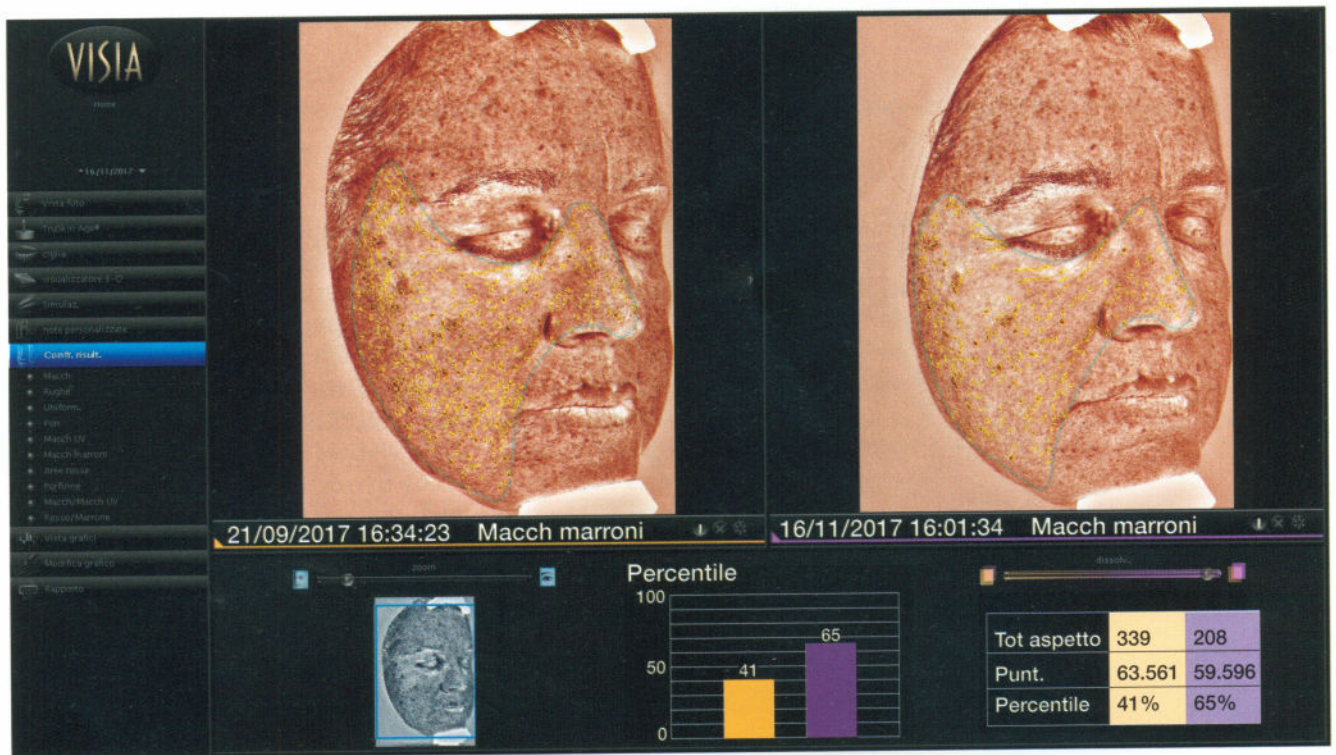


Figura 3. Maschere generate dalla tecnologia VISIA® Complexion Analysis System di confronto tra T_0 e T_2 relativamente al parametro macchie marroni; è stato selezionato il paziente più rappresentativo del risultato ottenuto.

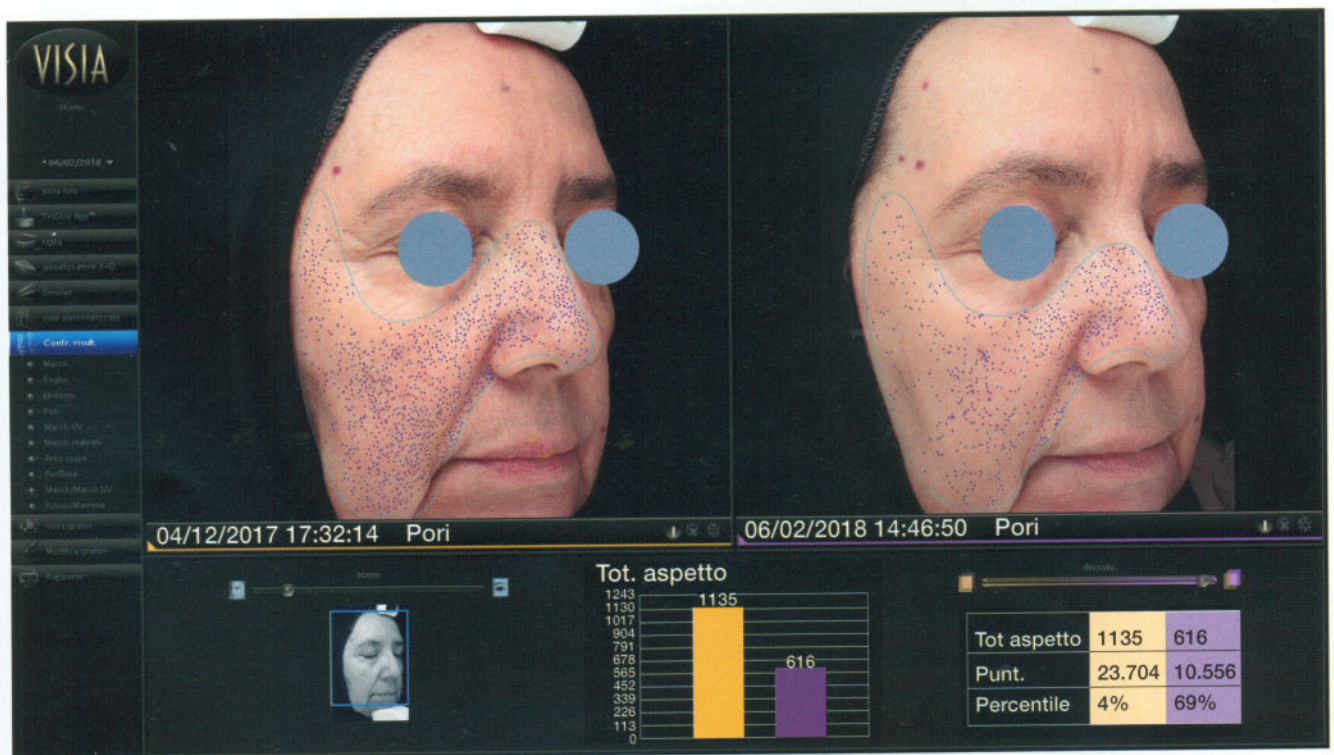


Figura 4. Maschere generate dalla tecnologia VISIA® Complexion Analysis System di confronto tra T_0 e T_2 relativamente al parametro pori dilatati; è stato selezionato il paziente più rappresentativo del risultato ottenuto.

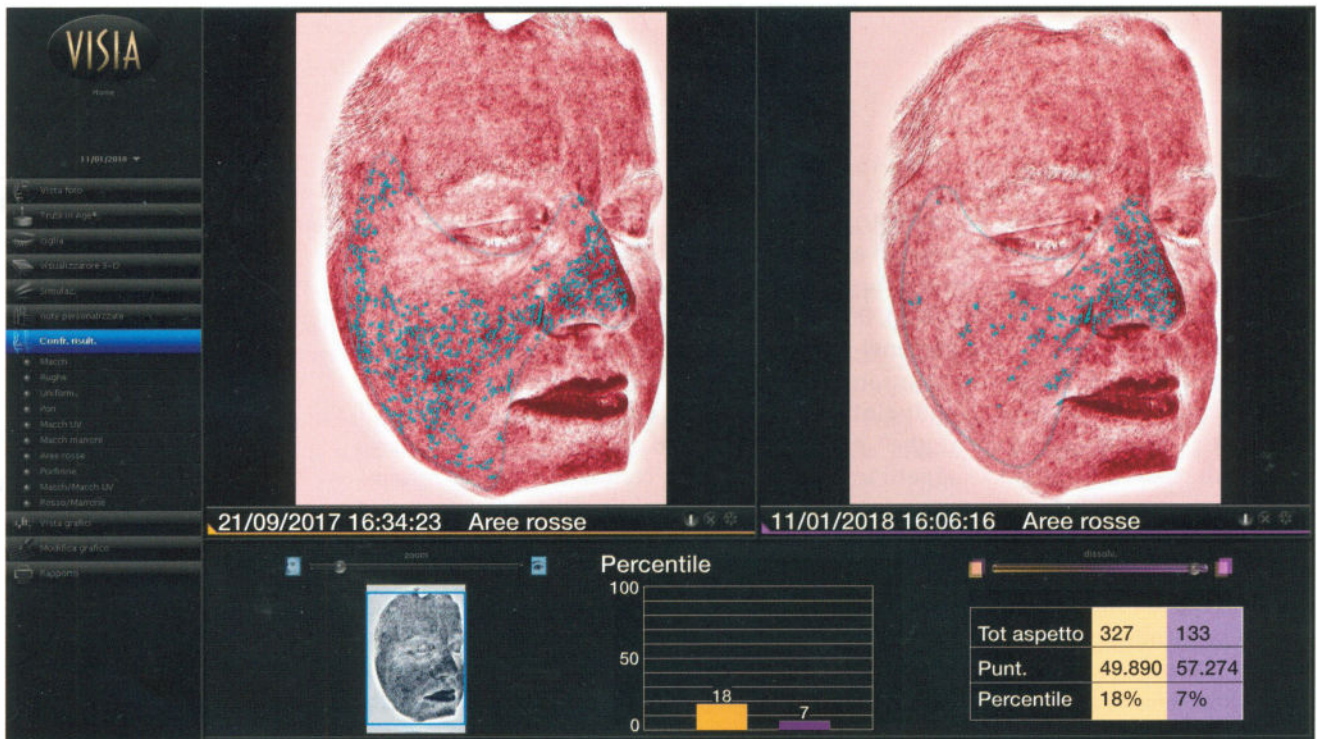


Figura 5. Maschere generate dalla tecnologia VISIA® Complexion Analysis System di confronto tra T_0 e T_2 relativamente al parametro aree rosse; è stato selezionato il paziente più rappresentativo del risultato ottenuto.

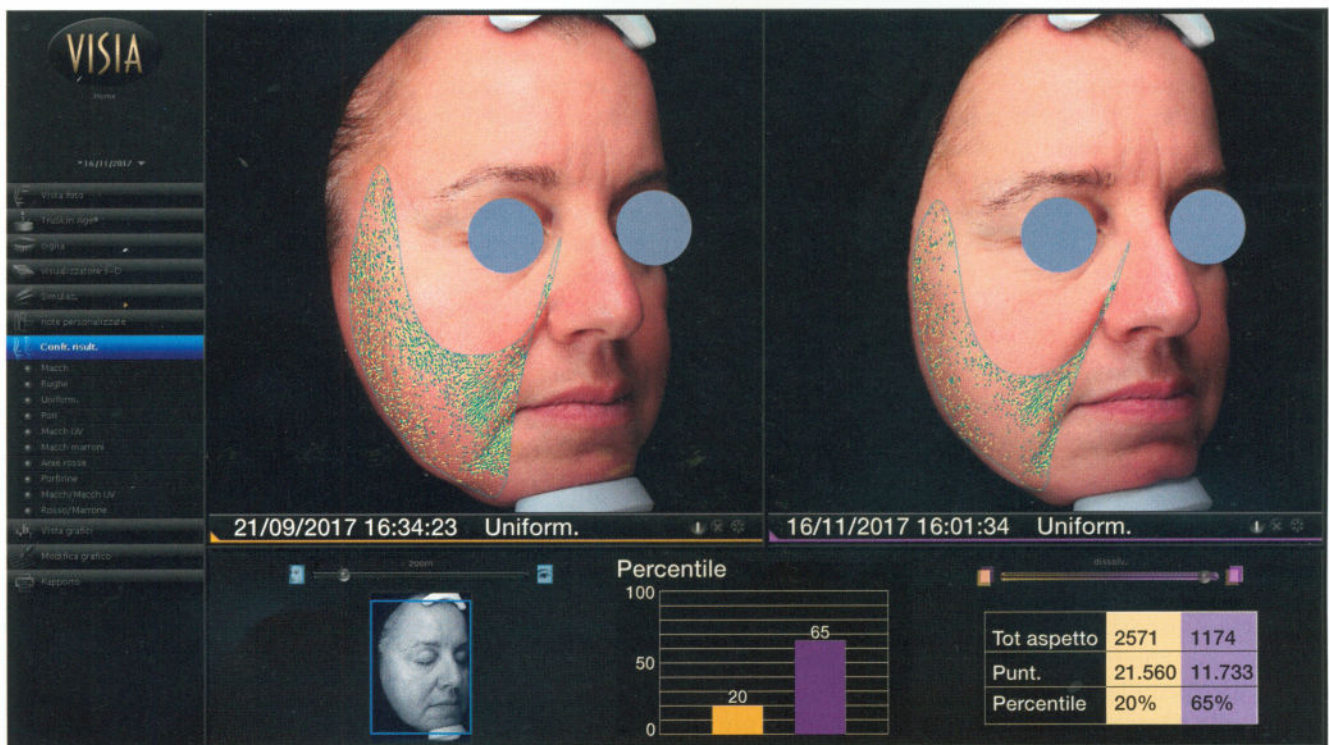


Figura 6. Maschere generate dalla tecnologia VISIA® Complexion Analysis System di confronto tra T_0 e T_2 relativamente al parametro disomogeneità cutanee; è stato selezionato il paziente più rappresentativo del risultato ottenuto.

- T₂, delle maschere relative ai parametri di interesse mostrano come, in seguito a 2 mesi di trattamento, le macchie marroni (Figura 3), i pori dilatati (Figura 4), le aree rosse (Figura 5) e le disomogeneità cutanee (Figura 6) siano migliorati in maniera visibile ed evidente. L'endpoint secondario "numerosità delle rughe" è stato analizzato escludendo 7 soggetti in quanto presentanti valori estremi o impossibili.

Dal tempo T₀ al T₂ si è avuta una riduzione media del numero di rughe pari a -4,5, in particolare, la numerosità media delle rughe in T₀ è stata di 98,5 (± 46,7) e l'analoga media in T₂ è stata di 94 (± 44,5). Nonostante questo risultato apparentemente significativo, il test T per dati appaiati ha rivelato un p-value pari a 0,490. 5 pazienti hanno riportato eventi avversi (EA), 3 di questi hanno abbandonato lo studio (cause del dropout: secchezza/arrossamento (n = 1), bruciore/arrossamento (n = 2); EA che, in seguito all'interruzione del trattamento, si sono tutti risolti in pochi giorni e senza alcuna conseguenza sulla salute dei pazienti), i restanti 2 sono rimasti in trattamento fino al termine dello studio risolvendo gli EA grazie a lievi variazioni del protocollo.

Discussione

Il viso rappresenta il biglietto da visita di ognuno di noi; prendersi cura e proteggere la pelle con trattamenti dermocosmetici appropriati è fondamentale per mantenerla sana ed arginare i fastidiosi inestetismi connessi al processo di invecchiamento fin dai suoi esordi.

La ricerca dermocosmetica Pierre Fabre mette a disposizione prodotti a base di attivi con comprovate proprietà anti-età e con formulazioni testate su tutti i tipi di pelle. Questo studio mostra come il protocollo di trattamento quotidiano a base di: PhysioLift giorno emulsione/crema, PhysioLift contorno occhi, Avène

Solare anti-età SPF 50+, YsthéAl emulsione e YsthéAl intense, abbia determinato risultati soddisfacenti sui principali segni dell'invecchiamento cutaneo. L'analisi di skin imaging ha evidenziato attenuazioni visibilmente evidenti con soli 2 mesi di applicazione. Da notare il miglioramento del parametro aree rosse, indicativo di condizioni quali infiammazione cutanea e teleangectasie, che, al termine di 2 mesi di applicazione, si sono ridotte del 8,6%.

In seguito all'utilizzo di questo protocollo dermocosmetico è stata evidenziata una riduzione dell'età dimostrata dalla pelle del viso (trueskin age®), definita come sommatoria di tutti i segni cutanei patologici e non patologici caratteristici dell'invecchiamento, di oltre 2 anni in 2 mesi di trattamento. Questo risultato incoraggia periodi di applicazione più prolungati rispetto ai soli 2 mesi valutati nell'ambito di questo studio. Nel corso del trattamento dermocosmetico la variabile "numerosità delle rughe" è l'unica che, pur avendo mostrato un evidente trend di riduzione, non ha raggiunto la significatività statistica, potenzialmente ottenibile con una numerosità del campione più ampia e una durata del trattamento dermocosmetico più prolungata. I soggetti in studio non hanno riportato eventi avversi dermatologicamente rilevanti ed il protocollo di trattamento dermocosmetico è stato, complessivamente, molto ben tollerato.

Conclusioni

I prodotti dermocosmetici valutati in questo studio si sono dimostrati efficaci e sicuri nel ridurre i principali segni dell'invecchiamento cutaneo. L'effetto anti-età è stato significativo e rapido per cui la pelle del viso è risultata visibilmente più giovane, uniforme e levigata in soli 2 mesi di applicazione.

REFERENCES

1. Flament F, Bazin R, Laquieze S, Rybert V, Simonpietri E, Piot B. Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013; 6:221.
2. Yaar M, Eller MS, Gilchrist BA. Fifty years of skin aging. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2002; 7:51.
3. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006; 1:327.
4. Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7:s12.
5. Vashi NA, de Castro Maymone MB, Kundu RV. Aging Differences in Ethnic Skin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9:31.
6. Costin GE, and Shrivanthi Pidathala A. Navigating the Claim Substantiation Maze. *Euro Cosmetics*. 2017; 6:26.
7. Kwon HS, Lee JH, Kim GM, Bae JM. Efficacy and safety of retinaldehyde 0.1% and 0.05% creams used to treat photoaged skin: A randomized double-blind controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17:471.
8. Zhang W, Okimura T, Xu L et al. Ascophyllan functions as an adjuvant to promote anti-cancer effect by dendritic cell activation. *Oncotarget*. 2016; 7:19284.
9. Jiang Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant and anti-inflammatory activities and the role in disease prevention and therapy. *Free Radic Biol Med*. 2014; 72:76.
10. Mavon A, Raufast V, Redoulès D. Skin absorption and metabolism of a new vitamin E prodrug, delta-tocopherol-glucoside: in vitro evaluation in human skin models. *J Control Release*. 2004; 100:221.
11. Rouvrais C, Raufast V, Redoulès D. A new dermoscosmetic containing retinaldehyde, delta tocopherol glucoside and glycyglycineoleamide for managing naturally aged skin: results from in vitro to clinical studies. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017; 10:35.
12. Bogdanowicz P, Haure MJ, Ceruti I, Bessou-Touya S, Castex-Rizzi N. Results from in vitro and ex vivo skin aging models assessing the antiglycation and anti-elastase MMP-12 potential of glycyglycine oleamide. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016; 9:143.
13. Ibrahim S, Kang QK, Ramamurthi A. The Impact of HA Oligomer Content on Physical, Mechanical, and Biologic Properties of Divinyl Sulfone-Crosslinked HA Hydrogels. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 94:355.
14. Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sánchez L, Coto G. Hyaluronic Acid and Wound Healing. *J Pharm Pharm Sci*. 2015; 18:53.
15. Goldsberry A, Hanke CW, Hanke KE. VISIA system: a possible tool in the cosmetic practice. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13:1312.
16. Wang X, Shu X, Li Z et al. Comparison of two kinds of skin imaging analysis software: VISIA® from Canfield and IPP® from Media Cybernetics. *Skin Res Technol*. 2018; 24:379.