



# FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

## Nutracéuticos para la piel

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2021

**Autor: Eva Sánchez Gutiérrez**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez y María Isabel González Álvarez

# ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
ABREVIATURAS .....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	6
2. OBJETIVOS.....	11
3. MATERIALES Y MÉTODOS .....	12
3.1. Diseño.....	12
3.2. Código de investigación responsable (COIR).....	12
3.3. Estrategia de búsqueda.....	12
3.4. Criterios de selección.....	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	15
4.1. Clasificación, resultados y discusión de los nutraceuticos revisados.....	15
4.1.1. Ceramidas.....	15
4.1.2. Extractos de origen animal.....	15
4.1.3. Extractos botánicos.....	17
4.1.4. Carotenoides.....	18
4.1.5. Glicosaminoglicanos.....	20
4.1.6. Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA).....	23
4.1.7. Suplementos de colágeno.....	25
4.1.8. Prebióticos y probióticos.....	29
4.1.9. Coenzima Q10 (CoQ10).....	30
4.2. Discusión general.....	31
5. CONCLUSIONES.....	35
6. BIBLIOGRAFÍA .....	36

## RESUMEN

**Introducción:** El término nutracéutico se puede definir como “alimento, o partes de alimentos, que proporcionan beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades”. En relación a la piel, el consumo de nutracéuticos puede aliviar ciertos trastornos cutáneos, además de prevenir, retrasar o amenizar el envejecimiento extrínseco de la piel.

**Objetivos:** Revisar la documentación científica disponible sobre nutracéuticos con la finalidad de conocer qué beneficios aportan para el cuidado de la piel.

**Métodología:** Revisión sistemática de los artículos obtenidos en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed) y Scopus. Mediante los descriptores “skin care”, “skin aging”, “dietary supplements” y “therapeutic use” se formuló la ecuación de búsqueda. Se aplicaron los filtros: “5 years”, “Humans”, “English” y, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se escogieron 29 artículos.

**Resultados y discusión:** En la mayoría de los artículos revisados se han evidenciado que el consumo de nutracéuticos pueden aportar beneficios en la piel como aumento de la hidratación, reducción de arrugas, mejoras en la elasticidad, densidad y textura cutánea; acción antioxidante y antiinflamatoria inducida por la radiación UV; disminución de los signos de la dermatitis, además de la prevención frente algunos cáncer de piel. Por otro lado, un escaso número de los suplementos estudiados no han demostrado evidencias en la mejora o salud de la piel. Además se han presentado varias limitaciones a la hora de la realización de algunos estudios.

**Conclusión:** Se ha demostrado que con la administración de nutracéuticos se puede acceder a las capas más profundas de la piel para ejercer su acción beneficiosa de una manera más fácil y económica que si se hiciese de forma tópica. Pero aún se sabe muy poco sobre nutracéuticos, por lo que son necesarios más estudios para seguir comprobando su efectividad y seguridad.

**Palabras clave:** cuidado piel, envejecimiento piel, nutracéuticos, uso terapéutico.

## ABSTRACT

**Introduction:** The term nutraceutical can be defined as "food, or food portions, which provide medical or health benefits, including the prevention and treatment of diseases." In relation to the skin, the consumption of nutraceuticals can alleviate certain skin disorders, as well as prevent, delay or lessen the extrinsic aging of the skin.

**Objectives:** Review the available scientific literature on nutraceuticals to know the provided benefits for the skin care.

**Methodology:** Systematic review of articles obtained from the MEDLINE (via PubMed) and Scopus databases. The research equation was formulated using the descriptors "skin care", "skin aging", "dietary supplements" and "therapeutic use". The following filters were applied: "5 years", "Humans", "English" and, after applying the inclusion and exclusion criteria, 29 articles were selected.

**Results and discussion:** Most of the reviewed papers have shown that the consumption of nutraceuticals can provide benefits to the skin such as hydration increased, wrinkles reduction, improvements in elasticity, density and skin texture; antioxidant and anti-inflammatory action induced by UV radiation; reduction of dermatitis signs, as well as prevention of some skin cancer. On the other hand, a small number of the studied supplements have not shown evidence of skin or health improvement. In addition, there have been several limitations at the time of conducting some researches.

**Conclusion:** It has been demonstrated that the nutraceuticals administration can access to the deeper layers of the skin to exert their beneficial action in an easier and more economical way than topically. However, very little is known about nutraceuticals, so more studies are needed to further prove their effectiveness and safeness.

**Keywords:** skin care, skin aging, dietary supplements, therapeutic use.

## ABREVIATURAS

**TEWL:** Pérdida de agua transepidérmica.

**SMI:** Índice menopáusico simplificado.

**WHS:** Extracto de agua caliente de hojas de *Hydrangea serrata*.

**GAG:** Glicosaminoglicanos.

**IGF-1:** Factor de crecimiento insulínico tipo 1.

**HA:** Ácido hialurónico.

**SOD:** Superóxido dismutasa.

**PUFA:** Ácidos grasos poliinsaturados.

**DHA:** Ácido docosahexaenoico.

**EPA:** Ácido eicosapentaenoico.

**COX-2:** Ciclooxygenasa 2.

**MMP:** Metaloproteinasas.

**ROS:** Especies reactivas de oxígeno.

**CoQ10:** Coenzima Q10.

**HD:** Dosis altas.

**LD:** Dosis bajas.

**LMWCP:** Péptido de colágeno de bajo peso molecular.

**MNS:** Suplemento nutricional oral multicomponente.

**DPPH:** 2,2-difenil-1-picrilhidracilo.

**MAPK:** Proteínas quinasas activadas por mitógenos.

**IL:** Interleucina.

## 1. INTRODUCCIÓN.

La piel representa aproximadamente el 15% del peso corporal total en los seres humanos adultos, siendo de esta manera el órgano más grande del cuerpo<sup>(1)</sup>. El conjunto de la piel y sus anexos (uñas, pelo y glándulas subcutáneas) constituyen el sistema tegumentario. Sirve como barrera entre el mundo exterior y el entorno interno. Además desempeña las siguientes funciones: mantenimiento de temperatura, percepción sensorial, vigilancia inmunológica, regulación homeostática y prevención de la pérdida percutánea de líquidos, electrolitos y proteínas<sup>(2)</sup>. La piel humana se compone de 3 capas distintas: epidermis, dermis e hipodermis.

La epidermis es la capa más externa y la más fina, está formada por epitelio estratificado o plano, se compone principalmente de queratinocitos, también contiene melanocitos, células de Langerhans, y células de Merkel<sup>(3)</sup>:

- Queratinocitos: células que se unen entre sí por uniones intercelulares denominadas desmosomas. Producen la queratina, que se trata de una proteína fibrosa<sup>(4)</sup>.
- Melanocitos: células que migran a la epidermis distribuyéndose entre los queratinocitos basales para la producción de melanina<sup>(5)</sup>. La actividad enzimática de la tirosinasa produce melanina que se almacena en los melanosomas. Los melanosomas se transportan a los queratinocitos adyacentes formando una cubierta sobre el núcleo, de esta manera protegen a la piel de los efectos nocivos de la luz UV<sup>(1)</sup>. Con la edad y con la exposición solar la densidad de melanocitos va disminuyendo, lo que conlleva al envejecimiento<sup>(5)</sup>.
- Células de Langerhans: son células presentadoras de antígenos, captan los antígenos depositados en la piel (a través de los procesos dendríticos) los procesan y los presentan a los linfocitos T para activar la respuesta inmune. Cuando se produce una reacción alérgica en la piel las células de Langerhans aumentan. Por otro lado, con la exposición crónica al sol y el envejecimiento de la piel el número de células de

Langerhans disminuyen, pudiéndose incluso llegar a desarrollar carcinoma cutáneo<sup>(6)</sup>.

- Células de Merkel: están ligadas a los queratinocitos por desmosomas en el estrato basal. Están asociadas con terminaciones nerviosas, pudiendo actuar como mecanorreceptores de la piel<sup>(5)</sup>.

Los queratinocitos, se eliminan en el proceso de renovación epidérmica, y se mueven progresivamente desde su unión a la membrana basal hasta la superficie de la piel formando distintas capas epidérmicas<sup>(5)</sup>:

- Estrato germinativo o estrato basal: monocapa compuesta por células cuboidales o columnares y melanocitos<sup>(4)</sup>. Las células madre de la epidermis presentan actividad mitótica formando queratinocitos que migran a la superficie. En este estrato también hay células de Merkel, además de otras células madre que llegan a la dermis dando lugar a las glándulas sudoríparas y sebáceas<sup>(4) (7)</sup>.
- Estrato espinoso: contiene de 8 a 10 capas de células de forma irregular ricas en ARN unidas entre sí por desmosomas, dichas células sintetizan melanina entre los queratinocitos<sup>(4)</sup>.
- Estrato granuloso: formado por 3-5 capas de células aplanadas. Las células de esta capa contienen gránulos que se tiñen intensamente, están rellenos de queratohialina, de esta manera comienza el proceso de queratinización. Las células empiezan a degenerarse, faltando ocasionalmente el núcleo y por tanto mueren<sup>(7)</sup>.
- Estrato córneo: se trata del más externo de la epidermis, formado por 25-30 capas de células queratinizadas que se desprenden al exterior y son sustituidas por otras continuamente, este proceso se denomina queratinización. El citoplasma de estas células ha sido sustituido por la queratina, una proteína hidrófoba que hace a la epidermis impermeable al agua y a otros peligros ambientales. Los desmosomas se refuerzan ejerciendo resistencia a la erosión<sup>(5) (7)</sup>.

En la planta de los pies y en las palmas de las manos se encuentra el estrato lúcido, una capa epidérmica adicional<sup>(5)</sup>. La epidermis carece de vasos

sanguíneos, se nutre por los capilares presentes en el tejido conjuntivo de la dermis subyacente<sup>(4)</sup>.

La dermis, es la capa intermedia y la más densa, está compuesta principalmente por tejido conectivo y vasos sanguíneos, también se encuentran dentro de ella los nervios, las glándulas subcutáneas y los folículos pilosos. La dermis contiene diferentes células como fibroblastos (producen colágeno y elastina), macrófagos, mastocitos y adipocitos<sup>(8)</sup>. El componente principal de la dermis es el colágeno, que ofrece volumen y tracción a la piel, dicho componente forma más del 90% de las fibras dérmicas. Además está compuesta por fibras elásticas, constituidas por elastina. El ácido hialurónico y los glicosaminoglicanos también se incluyen en la dermis<sup>(2)</sup>. La dermis tiene dos regiones distintas: la dermis papilar superficial y la dermis reticular más profunda.

La dermis papilar consiste en un tejido conjuntivo laxo ubicado debajo de la epidermis. Presenta en la superficie unas crestas características llamadas papilas dérmicas dando lugar a las huellas dactilares, que es un patrón único en cada individuo. Contiene finos haces de colágeno entrelazados, principalmente de colágeno tipo I y III. Las fibras elásticas contribuyen a la elasticidad y resistencia de la piel. Las terminaciones nerviosas detectan el picor, el dolor y la temperatura. Los vasos sanguíneos irrigan pero no penetran la epidermis, se encuentran muy concentrados lo que hace que se vean muy visibles en las papilas dérmicas <sup>(4) (5) (7)</sup>.

La dermis reticular es más gruesa y contiene menos células que la papilar. Se trata de tejido conjuntivo irregular compuesto por fibras de colágeno (principalmente de tipo I) en haces entrelazados formando el tejido cicatricial y por fibras elásticas más densas permitiendo que la piel regrese a su lugar después de estirarse. Entre los espacios de las fibras se encuentran adipocitos, nervios, folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas<sup>(4) (5)</sup>. Las fibras de colágeno y elásticas tienden a orientarse a una dirección concreta formando las líneas regulares de la tensión de la piel, conocidas como líneas de Langer. A la hora de hacer una incisión cutánea, si

se hace de forma paralela a las líneas de Langer se curará con una cicatriz menos prominente, pero si por el contrario dicha incisión cruza las fibras, las heridas quedarán abiertas y terminaran curándose con una gruesa cicatriz<sup>(7)</sup>.

La hipodermis es la capa más profunda de la piel, cuenta con tejido conectivo laxo que une a la dermis con los órganos internos proporcionando amortiguación, termorregulación y estabilidad a la piel<sup>(2)</sup>. Es atravesada por vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas que forman los corpúsculos de Pacini respondiendo a las vibraciones y a las presiones<sup>(4)</sup>.

Por otra parte, existen dos tipos de factores que inducen al envejecimiento de la piel: intrínsecos y extrínsecos. El envejecimiento intrínseco es fisiológicamente inevitable, conduce a una piel delgada y seca, arrugas finas y atrofia dérmica gradual, mientras que el envejecimiento extrínseco es generado por factores externos como el tabaco, la contaminación del aire, la mala nutrición y la exposición solar, generando arrugas gruesas, pérdida de elasticidad, laxitud y una mala apariencia cutánea<sup>(9)</sup>.

En la piel intrínsecamente envejecida la proliferación de células va disminuyendo con la edad, incluyendo a los queratinocitos, los fibroblastos y los melanocitos, este proceso de disminución se denomina senescencia celular. Además se degeneran los componentes fibrosos de la matriz extracelular, como fibrilla, elastina y colágeno, también los oligosacáridos, esto dificulta la retención de agua por parte de la piel<sup>(10)</sup>.

La exposición a la radiación UV es el principal factor del envejecimiento extrínseco, representa aproximadamente el 80% del envejecimiento facial, pudiendo desencadenar en afecciones de la piel como carcinogénesis cutánea, inflamación, eritema solar y senescencia prematura<sup>(11)</sup>. Existen 3 tipos de radiación UV dependiendo de la longitud de onda: UVA (315-399 nm), UVB (280-314 nm) y UVC (100-279 nm), tanto UVA como UVB pueden afectar a la salud cutánea, aunque la radiación UVA sea más débil que la radiación UVB también es más constante durante todo el año y penetra de una forma más profunda en la piel<sup>(12)</sup>.

La epidermis irradiada por los rayos UV se engrosa, lo que conlleva a una alteración en la proliferación de los queratinocitos. En las áreas cutáneas irradiadas por rayos UV la expresión de colágeno tipo VII disminuye en los queratinocitos contribuyendo a la aparición de arrugas. La MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-12, serina proteasas de neutrófilos catepsina G y elastasa de leucocitos humanos descomponen las proteínas de la matriz extracelular como el colágeno, la fibronectina, los proteoglicanos y la elastina<sup>(9)</sup>. El aporte nutricional de estas proteínas podría frenar el efecto del envejecimiento. El fotoenvejecimiento contribuye a la generación de radicales libres y ROS que estimulan el proceso inflamatorio en la piel<sup>(12)</sup>, este estado de estrés oxidativo conlleva a importantes efectos en la homeostasis celular como la oxidación de lípidos y proteínas, la pérdida de potencial mitocondrial y el daño al ADN. La piel responde de manera espontánea a los altos niveles de ROS activando enzimas desintoxicantes como la superóxido dismutasa, catalasa, tioredoxina reductasa<sup>(13)</sup>, pero, en ocasiones se supera la capacidad de los sistemas enzimáticos y, en estos casos, el aporte externo de moléculas antioxidantes podría paliar los efectos nocivos de los radicales libres en la piel<sup>(14)</sup>.

El envejecimiento extrínseco se puede prevenir de varias formas, la principal es incluyendo en nuestras vidas hábitos saludables, además de aplicar diariamente formulaciones tópicas y aportar a nuestro organismo los nutrientes necesarios para permitir hacer frente a agresiones externas. Estos tipos de nutrientes se pueden encontrar en suplementos alimenticios que reciben el nombre de nutracéuticos.

El término global de nutracéutico fue definido en 1979 por Stephen DeFelice, presidente y fundador de la Fundación para la Innovación en Medicina. Según DeFelice su definición sería la siguiente “alimento, o partes de alimentos, que proporcionan beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades”<sup>(15)</sup>. El consumo de nutracéuticos puede aliviar ciertos trastornos de la piel, además de prevenir, retrasar o amenizar el envejecimiento cutáneo prematuro.

## 2. OBJETIVOS.

El objetivo general es realizar una revisión bibliográfica de los artículos científicos disponibles sobre nutraceuticos, con la finalidad de conocer qué beneficios aportan para la salud y el cuidado de la piel.

Por consiguiente, se procederá a:

1. Determinar qué compuestos o extractos son adecuados para el cuidado de nuestra piel.
2. Identificar las funciones que puede desempeñar en la piel cada tipo de compuesto.
3. Determinar las ventajas que proporciona la administración de los nutraceuticos para el cuidado de la piel.



### 3. MATERIALES Y MÉTODOS.

#### 3.1. Diseño.

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica referente a los usos terapéuticos de los nutraceuticos para el cuidado de la salud de la piel.

#### 3.2. Código de investigación responsable (COIR).

La Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández, revisó nuestra solicitud de evaluación del Trabajo Fin de Grado, asignándonos, como nuestro a continuación, nuestro COIR:

Tras revisar su solicitud de evaluación de TFG/TFM:

- Nombre del Tutor/a: Dña. Marta González Álvarez
- Nombre del estudiante: Eva Sánchez Gutiérrez
- Título de la actividad: " **Nutraceuticos para la piel**"
- Tipo de solicitud: TFG
- Tipo de actividad: Revisión bibliográfica

Le comunicamos que la evaluación de la misma es **CONFORME**. Se la ha asignado el Código de Investigación Responsable (COIR): **TFG.AUT.DI.MGA.04.20**

#### 3.3. Estrategia de búsqueda.

Una vez determinado el tema de estudio se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica. La fuente de información científica principal empleada fue la base de datos MEDLINE, a través de PubMed. También se utilizó la base de datos de Scopus.

Para comenzar con la búsqueda de información, en primer lugar, se escogieron las palabras claves para realizar la revisión a través de la página web de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). El uso de estos descriptores, que actúan como lenguaje exclusivo, permitió enfocar la búsqueda en un concepto concreto evitando incluir palabras similares pero con significados diferentes. Los DeCS empleados en este trabajo, con los que

posteriormente se delimitaron los Medical Subject Headings (MeSH), fueron los siguientes:

- Población→ skin care, skin aging.
- Intervención→ dietary supplements
- Resultados→ therapeutic use

De este modo, se empleó la siguiente ecuación booleana para la búsqueda final:

((("Skin Care"[Mesh]) OR "Skin Aging"[Mesh]) AND "Dietary Supplements"[Mesh]) AND "therapeutic use" [Subheading]

### **3.4. Criterios de selección.**

La búsqueda fue realizada a finales del mes de marzo del año 2021 incluyéndose en la búsqueda los artículos publicados en los últimos 5 años. Con el objetivo de obtener la información adecuada, se seleccionaron los siguientes filtros: "English" para excluir aquellos artículos publicados en otro idioma diferente al inglés y "Humans" para incluir en la revisión solamente artículos humanos.

Por último, se realizó también un cribado de los títulos y resúmenes. Tras una lectura exhaustiva, se descartaron aquellos que no eran adecuados al tema de estudio.

Por tanto, cuando se aplicó la ecuación booleana en MEDLINE se obtuvieron 90 artículos y cuando fue aplicada en Scopus se obtuvo 1 artículo, haciendo un total de 91 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se descartaron 53 artículos. Seguidamente, tras hacer una lectura en profundidad de los títulos y los resúmenes, se suprimieron 8 artículos. Posteriormente, cuando se realizó la lectura completa de los artículos se eliminó otro artículo más, haciendo un total de 9 artículos excluidos. Finalmente, como se muestra en el siguiente diagrama de flujo, fue posible obtener 29 artículos para nuestra revisión bibliográfica. (*figura 1*)

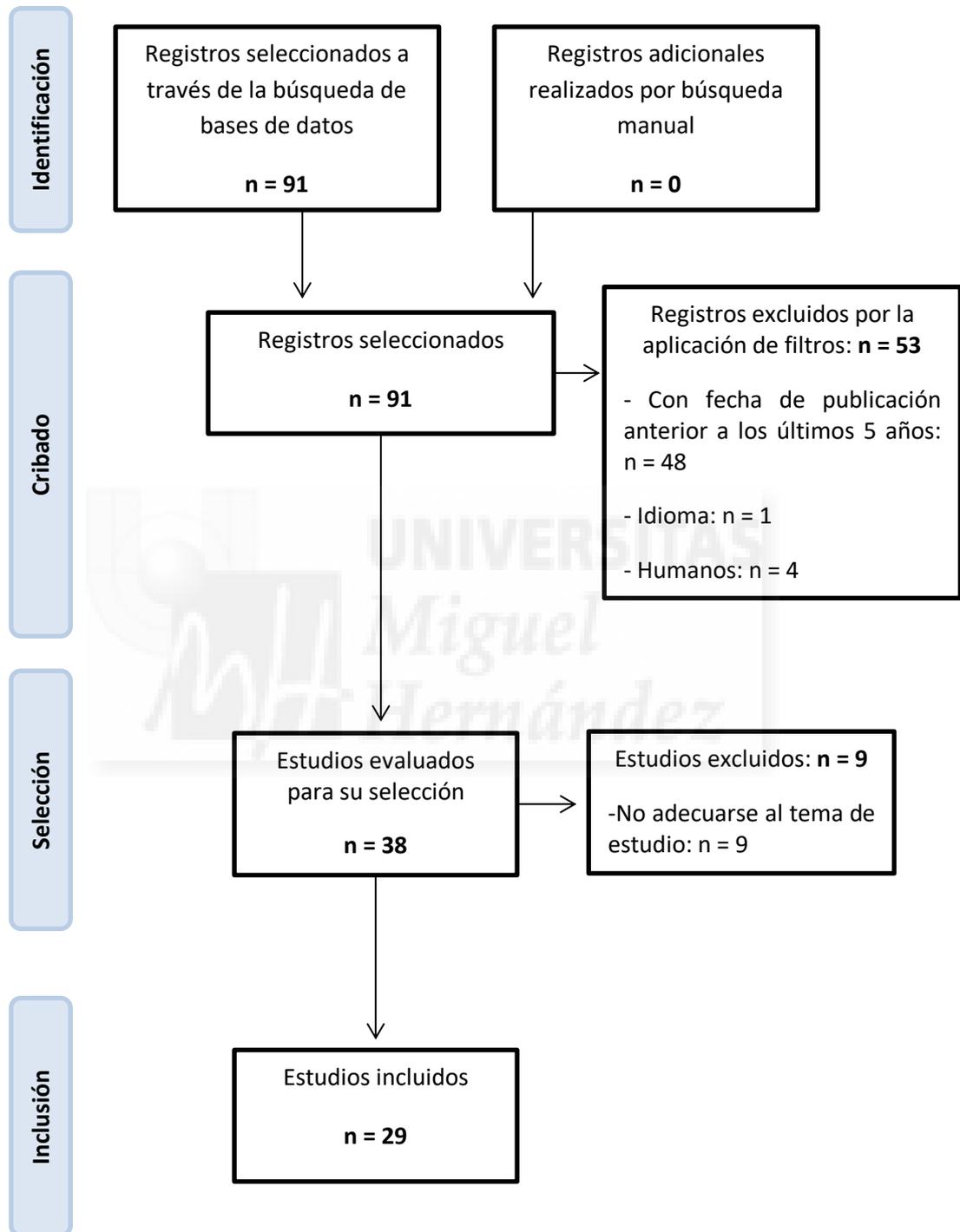


Figura 1: Identificación y selección de estudios

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

### **4.1. Clasificación, resultados y discusión de los nutraceuticos revisados.**

Actualmente se puede asociar que el consumo de determinados suplementos alimenticios conlleva a una mejora en el estado y la salud de la piel. Algunos de estos suplementos se encuentran clasificados entre los siguientes grupos:

#### **4.1.1. Ceramidas.**

Las ceramidas son un tipo de esfingolípido que juega un papel esencial en el mantenimiento de la barrera cutánea, previniendo la pérdida transepidérmica de agua<sup>(16)</sup>. La cantidad de ceramidas disminuyen con la edad, la ingesta oral de éstas pueden mejorar la calidad de la piel, para corroborarlo se realizó un estudio<sup>(17)</sup> paralelo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El estudio<sup>(17)</sup> consistió en que durante 12 semanas, 113 participantes (56 en el grupo de prueba y 57 en el grupo placebo), hombres y mujeres de entre 20 y 60 años, preocupados por la piel seca, ingirieran una vez al día dos cápsulas de un alimento con bacterias de ácido acético (*Acetobacter malorum*) compuesto por 0,8 mg de dihidroceramida o placebo. Los criterios de valoración principales fueron el contenido de humedad del estrato córneo y la TEWL. El criterio de valoración secundario fue la viscoelasticidad cutánea. En este estudio se observaron mejoras significativas en la hidratación del extracto córneo de las mejillas y el cuello, es decir, en el contenido de humedad de la piel de dichos sitios. Lo que concluyó que la ingesta oral de bacterias de ácido acético que contiene dihidroceramida es eficaz para aquellas personas preocupadas por la sequedad de la piel<sup>(17)</sup>.

#### **4.1.2. Extractos de origen animal.**

La placenta se considera un reservorio de citocinas, hormonas, péptidos bioactivos, enzimas, factores de crecimiento, vitaminas y minerales. El extracto de placenta porcina tiene efectos antioxidantes y mejora la actividad inmunitaria. Además, se han demostrado sus funciones neuroprotectoras en la

menopausia. Para comprobar su efecto por vía oral se realizó, por primera vez, del 28 de enero de 2019 al 25 de febrero de 2019, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (18). Participaron 19 mujeres sanas de 40 a 59 años (9 en el grupo prueba y 10 en el grupo placebo). El suplemento de extracto de placenta contenía 111 mg de dextrina y 100 mg de polvo de extracto de placenta por tableta, tomaron 2 tabletas al día. Para evaluar los valores de la elasticidad de la piel se emplearon los siguientes parámetros: R2 (elasticidad general de la piel), R5 (elasticidad neta) y R7 (la relación entre la recuperación elástica y la deformación total). Las mediciones se tomaron en la mejilla izquierda y en la parte superior del brazo izquierdo. Los síntomas de la menopausia se evaluaron con el Índice Menopáusico Simplificado (SMI). Se examinaron a las participantes 2 veces: antes de la ingesta y después de 4 semanas. El efecto para la TEWL de la piel del brazo fue significativamente mayor en el grupo placebo que en el de prueba. No se observaron diferencias significativas en ningún grupo sobre la hidratación de la piel. Con respecto a la elasticidad de la piel, el parámetro R5 en la piel de las mejillas tuvo una mejora significativa en el grupo placebo, mientras que los parámetros R2 y R7 en la piel del brazo tuvieron una mejora significativa en el grupo de prueba. La medida del SMI después del tratamiento mejoró levemente en el grupo de prueba, pero sin valor significativo<sup>(18)</sup>.

El contenido de agua superficial de la piel es menor en una piel madura que en una piel joven, aunque los valores de TEWL son similares. Lo que explica el por qué no hay diferencias significativas<sup>(18)</sup>, respecto a la hidratación, entre las mujeres que han ingerido el suplemento y las que han digerido el placebo, pues se trata de un estudio a mujeres maduras y es un parámetro difícil de aumentar. Sí que se hubiese esperado que la TEWL disminuyese en el grupo de prueba también en las mejillas. Los autores Nagae *et al.*<sup>(18)</sup>, piensan que estos resultados pueden deberse a que las participantes se pudieron aplicar cosméticos en la cara mientras que en los brazos no. Los resultados obtenidos en el SMI no son significativos porque no todas las mujeres que se presentaron al estudio se encontraban en fase menopáusica. Con respecto a la elasticidad

de la piel del grupo de prueba, sí que da unos resultados significativos, por lo que a priori sería un buen suplemento para combatir las arrugas<sup>(18)</sup>.

#### **4.1.3. Extractos botánicos.**

Una variedad de compuestos bioactivos aislados de *Hydrangea serrata* posee actividad anti-fotoenvejecimiento en fibroblastos humanos expuestos a UVB. De estos diversos compuestos, se encontró que el hidrangenol posee propiedades anti-fotoenvejecimiento y antiinflamatorias, se espera que el hidrangenol pueda usarse como agente anti-fotoenvejecimiento. Para ello se realizó, un estudio clínico de extracto de agua caliente de hojas de *Hydrangea serrata* (WHS)<sup>(19)</sup>. Fue un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, que tuvo una duración de 12 semanas, donde se ofrecieron como voluntarios 146 hombres y mujeres sanos de 35 a 60 años, fueron asignados al azar al grupo de 300 mg de WHS, al grupo de 600 mg de WHS o al grupo de placebo. Se obtuvieron resultados significativamente menores en la rugosidad de la piel de los dos grupos que ingirieron WHS con respecto al grupo placebo. Se observó una gran mejoría en la hidratación de los dos grupos de prueba, pero con respecto a la TEWL, no hubo ningún cambio significativo entre los grupos de prueba y el grupo placebo. En relación a la elasticidad de la piel, se observó un aumento significativo en el valor R2 en los dos grupos de WHS con respecto al grupo placebo, también aumentó el valor R7 medido en el lado derecho del grupo de 600 mg de WHS sobre el grupo placebo. Para ambos grupos de dosis de WHS los cambios en la textura y en la rugosidad de la piel fueron significativamente mejores que los del grupo de placebo. Por lo que se demostró que los suplementos orales de WHS sí que pueden ser utilizados como agente antienvjecimiento y que esta opción es más eficaz que la administración por vía tópica aislada, ya que WHS puede no alcanzar la capa dérmica donde existen colágeno, elastina y matriz extracelular<sup>(19)</sup>.

Por otro lado, un estudio in vivo<sup>(20)</sup> examinó la actividad inhibidora del ajo contra la senescencia celular y el envejecimiento de la piel en la línea celular de queratinocitos humanos (HaCaT) expuestos a los rayos UV. El aumento de las concentraciones del extracto de ajo (*Allium sativum* L) aumentó la actividad

de eliminación de radicales libres de DPPH y óxido nítrico. El ajo atenuó significativamente el aumento de la generación de ROS en las células HaCaT irradiadas con UVB. También disminuyó la expresión de ARNm y proteína de MMP-1 de las células HaCaT expuestas a UVB. El tratamiento con ajo inhibió la producción de citocinas proinflamatorias inducidas por UVB. La actividad de SA- $\beta$ -gal inducida por UVB en células HaCaT fue inhibida de manera significativa con el extracto de ajo. Se evitó de forma significativa la disminución de la actividad de SIRT1 inducida por UVB. Es evidente que el ajo protegió a los queratinocitos HaCaT del daño celular inducido por los rayos UV y la senescencia celular, esto puede deberse a su actividad antioxidante. Basándose en estos resultados, el ajo podría tener un buen potencial como material antienvjecimiento, pero se tendría que llevar este estudio a la práctica clínica para confirmar dichas evidencias<sup>(20)</sup>.

#### **4.1.4. Carotenoides.**

El melón contiene cantidades importantes de carotenoides. La suplementación de carotenoides puede desempeñar un papel en la fotoprotección contra la radiación UV<sup>(16)</sup>. Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>(21)</sup> fue diseñado para probar los posibles efectos antioxidantes de un concentrado de melón de uso tópico y/u oral. Participaron 88 voluntarios sanos (mujeres en su mayoría), caucásicos, de entre 19 y 50 años que fueron asignados al azar en cuatro grupos de prueba: grupo de crema activa (n = 22), grupo de suplemento activo (n= 22), grupo de doble activo (n = 22) y grupo de placebo (n = 22). El suplemento activo contenía 20 mg de SODB<sup>®</sup>, tomaron una cápsula diaria en el desayuno. El estudio tuvo una duración de 32 días. Durante el estudio se hicieron 4 mediciones, los días 1, 6, 30 y 34. Se evaluó la MED en el periodo comprendido entre el día 1 y 6, no hubo diferencias en el grupo placebo ni en el grupo de suplemento, pero sí que hubo un aumento significativo de la MED para el grupo de crema y el grupo doble activo. Al final del tratamiento, la MED aumentó, pero no significativamente, en todos los grupos excepto para el grupo placebo. Por tanto, se observó que la aplicación tópica hizo un efecto más inmediato pero menos duradero en el tiempo que el suplemento oral. Debido a esto, se llevó a

cabo otro experimento<sup>(21)</sup> utilizando explantes de piel para comprender mejor el mecanismo involucrado en la fotoprotección de la piel observada. Se trató de un estudio in vitro dónde se observó una disminución de CAT y GPx, que son enzimas antioxidantes naturales que evitan la acumulación de ROS. Los resultados obtenidos afirmaron que las propiedades antioxidantes del concentrado de melón tienen efecto fotoprotector<sup>(21)</sup>.

Por otro lado, el extracto de col rizada se caracteriza por su biodisponibilidad y por la eliminación de radicales libres en la piel. Se realizó un estudio<sup>(14)</sup>, comparativo con placebo, donde se administró sistémicamente un extracto de col rizada vegetal rico en carotenoides. Participaron 29 mujeres (14 del grupo verum y 15 del grupo placebo) de entre 40 y 56 años, 10 de ellas eran fumadoras. Las voluntarias del grupo verum ingirieron 3 cápsulas de un extracto de col rizada una vez al día. Cada cápsula contenía: 430 µg de luteína, 70 µg de betacaroteno, 30 µg de licopeno, 20 µg de zeaxantina, es decir, 550 µg de carotenoides. Se realizaron 3 mediciones: antes de la ingesta y a los 5 y 10 meses de la ingesta. Los valores de carotenoides del grupo verum aumentaron significativamente durante los primeros 5 meses y fueron disminuyendo hasta los 10 meses, pero seguían siendo significativamente más altos que el valor inicial. El SAAID (parámetro para medir el índice de colágeno I entre la elastina) se midió en la parte interna del antebrazo y en la mejilla. Pasado 5 meses, los valores de SAAID habían aumentado significativamente para ambos grupos, pero después de 10 meses el aumento había permanecido significativo solo para el grupo verum en la mejilla. El estado de los carotenoides en humanos mejora en los meses de verano y otoño. En este estudio<sup>(14)</sup>, las primeras mediciones se realizaron en otoño, las segundas en primavera y las últimas en otoño, lo que podría explicar los cambios que surgieron a lo largo del estudio. El estudio demuestra que un extracto natural que contenga carotenoides puede prevenir el envejecimiento de la piel, protegiendo contra la irradiación, y mejorar la matriz extracelular<sup>(14)</sup>.

La astaxantina, se trata de un carotenoide de xantofila (a diferencia de otros carotenoides no se convierte en vitamina A). Es un potente antioxidante que se

caracteriza por eliminar los radicales libres y los electrones de alta energía. Inhibe la formación de ROS y modula la vía Nrf2. Posee múltiples actividades biológicas para preservar la salud de la piel, aparte de su acción antioxidante, ejerce una acción antiinflamatoria en la piel, suprime la síntesis de melanina, modula la respuesta inmune, previene el daño cutáneo y regula la reparación de ADN<sup>(22)</sup>. Se evaluó los efectos de la suplementación dietética con astaxantina sobre el deterioro de la piel inducido por los rayos UV, con un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>(23)</sup>. Participaron 22 japoneses sanos (20 mujeres y 2 hombres) de entre 30 y 56 años. El estudio consistió en 1 semana de medición y 9 semanas de suplementación (de octubre a diciembre de 2017). En el grupo de prueba, se administró una cápsula al día que contenía 4 mg de astaxantina (*Haematococcus pluvialis*). El grupo de astaxantina constó con 11 participantes y el grupo placebo con otros 11. El grupo con suplementación de astaxantina aumentó la MED, en el área irradiada con MED se atenuó la disminución de la humedad. Además, en el área no irradiada, el grupo de prueba experimentó una mejoría significativa en la textura de la piel en comparación con el grupo placebo. Los resultados obtenidos demostraron los efectos antioxidantes de la astaxantina, por lo que, la suplementación de ésta ofrece una protección frente a los estímulos inducidos por los rayos UV, manteniendo una piel sana<sup>(23)</sup>.

#### **4.1.5. Glicosaminoglicanos.**

Los glicosaminoglicanos (GAG) son polímeros no ramificados, formados por repeticiones de disacáridos, de un amino-azúcar ( *N*-acetilglucosamina o *N*-acetilgalactosamina) y un ácido urónico<sup>(13)</sup>. Los GAG pueden afectar la hidratación de la piel a través del aumento de los niveles de colágeno y ácido hialurónico, al reducir la actividad de la metaloproteinasa de la matriz, la inhibición de la colagenasa y la elastasa, al tiempo que reduce la inflamación local de la piel<sup>(24)</sup>.

El ácido hialurónico es un polisacárido de alto peso molecular. Se considera un humectante natural con un efecto descendente a lo largo del envejecimiento de la piel. En un estudio monocéntrico abierto y no controlado con placebo<sup>(25)</sup>,

se evaluó el efecto de una preparación oral de HA diluida en un concentrado de alimento integral orgánico fermentado en cascada suplementado con biotina, vitamina C, cobre y zinc (Regulatpro Hyaluron). Participaron 20 mujeres con piel sana de entre 45 a 60 años que tomaron el producto una vez al día, por la mañana, durante 40 días. La hidratación medida en el antebrazo y la elasticidad de la piel aumentaron significativamente, de forma continua, a los 20 y 40 días de la ingesta. La rugosidad disminuyó significativamente a los 20 días y, también, a los 40 días de la suplementación. La medición de la profundidad de las arrugas se realizó a 6 pacientes, se redujeron las arrugas tras los 20 y 40 días de suplementación de manera continua. Se realizó una autoevaluación a los 20 participantes y 6 de ellos creían tener el cabello y las uñas más fuerte. Fue la primera vez que se evaluó este complemento alimenticio y los resultados fueron más que satisfactorios. La ingesta del preparado Regulatpro Hyaluron es más efectiva para los parámetros de la piel que ingerir HA de forma unitaria<sup>(25)</sup>.

La membrana de la cáscara de huevo hidrolizada es una fuente rica en glicosaminoglicanos<sup>(24)</sup>. Ovoderm es un suplemento oral obtenido de cáscaras de huevo que contiene colágeno y GAG naturales, como el HA. Se realizaron dos estudios piloto<sup>(26)</sup> para evaluar el efecto de la suplementación oral diaria con 300 mg de Ovoderm sobre los parámetros de la piel. El primero<sup>(26)</sup> consistió en un cuestionario de autoevaluación destinado a evaluar la salud de la piel, el cabello y las uñas. Participaron 18 personas y tuvo una duración de 50 días. El estudio consistió en una visita inicial y una visita de seguimiento al final del tratamiento. Finalmente, gran porcentaje de los participantes notaron mejoras en la piel, principalmente, y también en el cabello y las uñas. Esto puede ser debido a la queratina que está presente en dicho suplemento. El segundo estudio<sup>(26)</sup> fue completado por 7 personas (2 hombres y 5 mujeres) de entre 38 y 60 años. Los participantes fueron tratados durante un período de 5 semanas con visitas al inicio del estudio y cada semana hasta el final del estudio. Se realizaron mediciones en frente, barbilla y región infraorbitaria (patas de gallo) y se evaluó, en cada visita, la hidratación, la pigmentación y la elasticidad de la piel. Hubo un aumento significativo en los valores de elasticidad de la piel. Lo

que lleva a la deducción que la ingesta de este suplemento tiene un efecto fisiológico positivo de larga duración en comparación a los productos de uso tópico para el cuidado de la piel. Por otro lado, la pigmentación se redujo bastante pero no alcanzó un valor significativo, esto puede deberse a que el estudio se realizó en época estival<sup>(26)</sup>. En otro estudio<sup>(24)</sup> se evaluó la eficacia de BiovaBio™, suplemento oral que contiene una membrana específica de cáscara de huevo hidrolizada y soluble en agua. Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 12 semanas, con 86 sujetos sanos que tenían entre 35 y 65 años de edad, asignados al azar al producto de estudio (BiovaBio™ 450 mg al día, n = 42) o placebo (n = 44). En la semana doce del estudio la apariencia del cabello mejoró significativamente en el grupo de prueba con respecto al grupo placebo. La rotura y el crecimiento del cabello tuvieron una mejoría en la semana ocho por parte del grupo de prueba, pero en la semana doce no hubo diferencias importantes entre los grupos. Por lo que cabe la posibilidad que los participantes reaccionaran al placebo. En relación a la calidad de la piel, hubo una mejora en la profundidad de las arrugas por parte del grupo de prueba pero no alcanzó valores significativos en relación al grupo placebo. La uniformidad del rostro y la cantidad de líneas en las patas de gallo del grupo de prueba tuvieron una mejora significativa. Respecto a las uñas, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, esto puede deberse a que el método de prueba que se empleó fue muy subjetivo. No hubo efectos adversos durante el estudio, pero las personas alérgicas al huevo o a los productos derivados del huevo no deben consumir dicho suplemento<sup>(24)</sup>.

Por otro lado, se realizó un estudio multicéntrico de fase cuatro, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>(27)</sup> para evaluar los efectos de un suplemento nutricional oral multicomponente (MNS) a la hora de mejorar la apariencia de la piel fotoenvejecida. El MNS (Imedeen® Time Perfection) está formulado con 210 mg de un complejo marino patentado, 48 mg de vitamina C, 3,6 mg de zinc y 56 mg de una mezcla patentada de extracto de semilla de uva y tomate. Participaron 171 mujeres sanas (MNS: 89, placebo: 82) de entre 35 a 65 años de edad, principalmente de raza blanca. Tomaron 2

comprimidos al día. El tratamiento duró 24 semanas, precedido por un período de lavado de 28 días, y se realizó en cuatro centros de estudio diferentes. El criterio de valoración principal fue la apariencia facial general, no alcanzó significación estadística en comparación con el placebo, ya que solamente demostró una mejora significativa en uno de los sitios geográficos. El análisis de los criterios de valoración secundarios reveló pocas diferencias significativas. Cinco sujetos del grupo MNS experimentaron efectos adversos leves principalmente a nivel gastrointestinal. Por otro lado, los resultados del metanálisis de ensayos anteriores controlados con placebo realizados con MNS y otras formulaciones relacionadas, demuestran efectos positivos sobre la apariencia general de la piel fotoenvejecida cuando se usan más de 12 semanas. A pesar de la falta de resultados significativos, el estudio contaba con claras fortalezas, pues incluyó gran variedad de parámetros y mediciones. En este caso, realizar el estudio en diversas zonas demográficas no fortaleció nuevos hallazgos sino que conllevó a una variabilidad significativa de resultados. Además, a lo largo del año surgen cambios estacionales en la piel, por lo que, el estudio se hubiese beneficiado con una duración de 12 meses, para permitir que las evaluaciones iniciales y finales se realicen en la misma temporada<sup>(27)</sup>.

#### **4.1.6. Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA).**

Los ácidos grasos se clasifican en ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados y PUFA. Los principales PUFA en el aceite de pescado se presentan como ácido linoleico, ácido  $\alpha$ -linolénico, DHA y EPA. Los PUFA, dependiendo de la posición de sus dobles enlaces, se dividen en omega-6 y omega-3<sup>(13)</sup>. Son ácidos grasos esenciales, ambos deben obtenerse de la dieta y la suplementación. La terapia a base de aceite de pescado trata diversas enfermedades en humanos como el fotoenvejecimiento, cánceres de piel, dermatitis, melanogénesis e infecciones cutáneas<sup>(28)</sup>. Se ha demostrado que, entre otras muchas funciones, los aceites de pescado ricos en DHA y EPA cumplen un papel fundamental en el fotoenvejecimiento, aumentando la MED y disminuyendo la prostaglandina E2. También disminuyen el grosor epidérmico,

procolágeno, COX-2 y MMP. En relación a la carcinogénesis cutánea, se ha observado que la ingesta de ácidos grasos omega-3 y omega-6 reduce el riesgo de sufrir carcinoma de células escamosas, y que la ingesta de omega-3 reduce el riesgo de melanoma. El ácido  $\gamma$ -linolénico reduce la TEWL y mejora el índice del estrato córneo en la piel, atenuando la piel seca y el prurito provocado por la dermatitis. La ingesta de DHA y EPA pueden ser responsables de la cicatrización de heridas, al aumentar las citocinas proinflamatorias. A pesar de los beneficios, el contenido que se ingiere de aceite de pescado es muy difícil de controlar, pues se trata de un extracto crudo con ingredientes muy complejos. Uno de los efectos adversos que más preocupa al consumir omega-3 es la posibilidad de elevar el riesgo de hemorragia por su efecto antiplaquetario<sup>(28)</sup>.

En una nueva combinación nutricional y de fitonutrientes contra el daño tisular inducido por la rayos UV de la piel, se reclutaron a 36 mujeres sanas de entre 43 a 75 años para realizar un estudio abierto<sup>(29)</sup> durante 8 semanas. Tomaron 4 cápsulas al día, cada cápsula contenía: 1000 mg de EPA + DHA de concentrado de aceite de pescado puro, 30 mg de resveratrol, 75 mg de quercetina, 140 mg de extracto de mazorca de maíz, 37,5 mg de extracto de hoja de romero, 200 mg de bioflavonoides cítricos, 30 mg de coenzima Q<sub>10</sub>, 100 mg de ácido alfa lipoico, 1 mg de astaxantina, 5 mg de licopeno, 4 mg de luteína, 1000 UI de vitamina D<sub>3</sub>, 40  $\mu$ g de vitamina K<sub>2</sub> y 50 mg de d-limoneno. A las 8 semanas de la suplementación se redujo significativamente el eritema y el número de células apoptóticas se redujo un 50%. La elasticidad aumentó a las 8 semanas. En la evaluación por los dermatólogos se observaron mejoras significativas en la luminosidad, textura y apariencia de la piel, por otro lado, según las autoevaluaciones de los participantes se informaron mejoras en la luminosidad y firmeza de la piel. En seis de los participantes se presentaron efectos adversos leves a nivel estomacal. La suplementación cumplió el objetivo esperado, proporcionando protección contra el daño celular inducido por los rayos UV, ofreciendo respuesta al daño del ADN, equilibrio inflamatorio y protección antioxidante. Además se experimentaron mejoras en la piel. Esto

no significa que pueda ser un sustituto del protector solar, sino un complemento de los productos tópicos para retrasar el envejecimiento de la piel<sup>(29)</sup>.

#### **4.1.7. Suplementos de colágeno.**

Para hacer frente a la flacidez y las arrugas de la piel los suplementos de colágeno han revolucionado el mercado de la cosmética. En muchos de estos suplementos los ingredientes bioactivos son péptidos de colágeno, es decir, péptidos ricos en los aminoácidos prolina, glicina e hidroxiprolina. Tras la digestión, estos péptidos se dividen en dipéptidos y tripéptidos, que son utilizados por el cuerpo como proteínas. También se cree que los péptidos pueden aumentar la producción de ácido hialurónico en los fibroblastos de la piel, inducir la migración de los fibroblastos, promover fibrillas de colágeno más fuertes y aumentar el contenido de agua del estrato córneo<sup>(30)</sup>.

Para confirmar la eficacia del ELASTEN<sup>®</sup>, ampollas bebibles con una mezcla de 2,5 g péptidos de colágeno, 666 mg acerola extracto de la fruta, 80 mg de vitamina C, 3 mg de zinc, 2,3 mg de vitamina E, y 50 mg de biotín, se realizó un estudio clínico aleatorio<sup>(31)</sup>, controlado con placebo y ciego simple, donde participaron 72 mujeres (36 prueba y 36 placebo), de 35 a 73 años con piel sana de cualquier tipo y cumpliendo los criterios de inclusión. La duración del estudio fue de 12 semanas con un período de seguimiento de 4 semanas sin ingesta del producto. Antes de la primera ingesta del producto de estudio, en la semana 12 de la ingesta, y en la semana 16 (periodo de seguimiento), los sujetos fueron examinados dermatológicamente. El producto de prueba y el placebo se tomaron diariamente antes o junto con una comida. Con respecto a la hidratación de la piel, aumentó significativamente para el grupo de prueba en la semana 12 tras la ingesta, además en la semana 16, después de haber pasado 4 semanas sin ingerir el producto, los valores continuaron creciendo significativamente en beneficio del grupo de prueba. La elasticidad aumentó en los dos grupos, pero en la semana 12 aumentó significativamente en el grupo de prueba y continuó persistiendo en la semana 16. La rugosidad de la piel disminuyó para ambos grupos, aunque para el grupo de prueba disminuyó de

manera significativa. La densidad de la piel aumentó significativamente en ambos grupos favoreciendo al grupo de prueba, después de las 4 semanas de seguimiento los resultados persistieron en el grupo de prueba. Gracias a este suplemento de péptidos de colágeno bioactivo de cadena corta fue posible llegar a la dermis para restaurar la síntesis de colágeno<sup>(31)</sup>.

Un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado con placebo<sup>(32)</sup>, quiso investigar más a fondo los beneficios en la piel de LMWCP, péptido de colágeno de bajo peso molecular. Participaron 53 mujeres (26 LMWCP y 27 placebo) de 40 a 60 años diagnosticadas con piel fotoenvejecida. El grupo de prueba ingirió una dosis oral diaria de 1000 mg de LMWCP durante 12 semanas. Cada participante visitó 4 veces el centro de investigación para su evaluación: antes de la ingesta, a las 6 y 12 semanas después de la ingesta para comprobar la eficacia del estudio, y a las 12 semanas y dos días para evaluar la seguridad. La hidratación de la piel aumentó en la semana 6 y, de manera significativa, en la semana 12 para ambos grupos, pero los valores fueron significativamente más altos para el grupo de prueba. Las arrugas de la piel mejoraron significativamente a las 12 semanas en el grupo de prueba. En la elasticidad de la piel, solamente el parámetro R5 (elasticidad neta) mejoró significativamente a las 12 semanas en el grupo de prueba con respecto al inicio del estudio, aunque el valor R2 (elasticidad general) del grupo de prueba mejoró con respecto al grupo placebo. Este estudio confirmó la eficacia de ingerir diariamente 1 gramo de LMWCP en la hidratación, la elasticidad y las arrugas en la piel humana<sup>(32)</sup>.

Por otro lado, se planteó la hipótesis que los efectos combinados del péptido de colágeno con la ornitina aumentarían los niveles de la hormona del crecimiento y/o IGF-1. Para corroborarlo, realizaron a 21 participantes japoneses (17 mujeres y 4 hombres) de 31 a 48 años que presentaban poca humedad y elasticidad de la piel, un ensayo comparativo aleatorizado<sup>(33)</sup>, doble ciego y controlado con placebo durante 8 semanas (de octubre a diciembre de 2017). Dicho estudio consistía en beber todos los días antes de acostarse un frasco de 30 ml de CPO que contenía: 10 g de péptido de colágeno derivado

del pescado, 400 mg de ornitina y otros ingredientes. El grupo CPO contó con 10 participantes y el grupo placebo con 11. Las afecciones de la piel se midieron al inicio del estudio y a las 8 semanas de la ingesta del producto. La TEWL del grupo de CPO se redujo significativamente a las 8 semanas. Con respecto a la elasticidad de la piel del cuello, aumentó y, además, se redujo el número de poros para el grupo CPO. No hubo diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo CPO en relación a la humedad de la piel. La hormona de crecimiento interviene, en parte, en los cambios de la condición de la piel asociados al envejecimiento. Se analizó los niveles plasmáticos de dicha hormona. Antes de comenzar con la suplementación, en el grupo de prueba los niveles de la hormona de crecimiento duplicaban a los del grupo placebo, por lo que la evaluación entre ambos grupos no era digna, aun así, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. Los niveles de IGF-1 reflejan la secreción de la hormona del crecimiento. Se observó en el grupo de CPO un aumento significativo de los niveles de IGF-1 desde la línea de base<sup>(33)</sup>.

Un estudio<sup>(34)</sup> combinó la suplementación oral de péptidos de colágeno con la formulación tópica de dipéptidos y tripéptidos de proteína hidrolizada de arroz para la mejora de la condición de la piel. Participaron 60 mujeres sanas de entre 40 y 50 años divididas en 3 grupos: formulación tópica, colágeno hidrolizado y placebo oral. El estudio del grupo de suplementación oral fue doble ciego y aleatorizado. El suplemento oral se tomaba una vez al día y constaba de 10 g, de los cuales 9 g estaban compuestos de colágeno hidrolizado junto con una mezcla de vitaminas A, C, E y zinc. Las medidas se realizaron antes y a los 90 días de la ingesta del producto. Tras este periodo, aumentó significativamente la elasticidad neta en la región periorbitaria y la hidratación de la piel en el grupo que ingirió el colágeno con respecto al grupo placebo. También se observó una mejora de la ecogenicidad en la frente y en la región nasonabial, una reducción de las arrugas en la región frontal del rostro y una disminución de los poros cutáneos en el grupo al que se le administró el suplemento de colágeno. El grupo de formulación tópica mostró mejoras en la hidratación, la elasticidad, la ecogenicidad de la dermis y en la reducción de arrugas. La combinación de ambas formulaciones resultaron ser efectivas y

complementarias para el cuidado de la piel. La de uso tópico con resultados a corto plazo y para zonas más superficiales, y la de uso oral con resultados progresivos a largo plazo y para las capas más profundas de la piel<sup>(34)</sup>.

Por otra parte, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>(11)</sup>, para evaluar la eficacia de dos tipos de hidrolizados de colágeno con diferentes contenidos de los dipéptidos bioactivos: prolil-hidroxiprolina (Pro-Hyp) e hidroxiprolil-glicina (Hyp-Gly). El hidrolizado de colágeno L-CP tenía menor contenido de péptidos de colágeno bioactivos, y el H-CP mayor contenido de péptidos de colágeno bioactivos. Participaron 80 mujeres chinas con piel seca, de entre 35 y 55 años de edad, que se dividieron en 3 grupos: placebo, L-CP y H-CP. El estudio se evaluó al inicio y en las semanas 4 y 8. La humedad de la piel en la mejilla y el canto en los grupos L-CP y H-CP aumentó significativamente en las semanas 4 y 8. Además, la humedad de la piel de la mejilla en el grupo H-CP fue significativamente mayor en la semana 8, y en el canto en las semanas 4 y 8, en comparación con el grupo L-CP. En el grupo H-CP, hubo un aumento significativo en la elasticidad de la mejilla a las 4 y 8 semanas, así como en la elasticidad del canto en la semana 8. El área de arrugas del grupo L-CP se redujo significativamente en las semanas 4 y 8, la rugosidad también mejoró significativamente en la semana 8. Por otro lado, el grupo H-CP obtuvo una mejora significativa de la aspereza, el área y la profundidad de las arrugas en las semanas 4 y 8, y del número de arrugas en la semana 8. En el estudio<sup>(11)</sup> se muestra que tanto L-CP como H-CP son complementos efectivos para mejorar las condiciones de la piel. Pero, demostró que la ingesta de H-CP, que contiene un mayor contenido de los péptidos bioactivos, obtuvo de forma significativa mejores resultados de las condiciones de la piel facial en comparación con la ingesta de L-CP. Este estudio demostró que existe una diferencia significativa entre el hidrolizado de colágeno convencional y los nuevos tipos de hidrolizado de colágeno, lo que hace posible controlar los efectos de los hidrolizados de colágeno en las afecciones de la piel del rostro modificando el contenido de dipéptidos<sup>(11)</sup>.

#### 4.1.8. Prebióticos y probióticos.

Los probióticos son “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”<sup>(35,36)</sup>. Los probióticos pueden retrasar el envejecimiento de la piel al ayudar a restablecer el equilibrio entre los captadores de radicales libres y la producción de radicales libres. Por otro lado, los prebióticos afectan de manera favorable al huésped estimulando selectivamente el crecimiento de un número limitado de especies bacterianas. Los simbióticos son aquellos suplementos que contienen una mezcla de prebióticos y probióticos. Se ha confirmado que bacterias como *Nitrobacter*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* mejoran la salud de la piel<sup>(35)</sup>.

Un estudio<sup>(37)</sup> demostró que, la tinalización de la bacteria probiótica *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302 (ACT 3302) estimula la actividad de enzimas antioxidantes que eliminan los radicales libres y, por lo tanto, previene el daño por estrés oxidativo inducido por UVB, además, ejerce un efecto protector al reducir la respuesta inflamatoria a la irradiación UVB. Reguló el HA, la involucrina, la filagrina y el TGF- $\beta$  en la piel. ACT 3302 también reguló la expresión de procolágeno tras la irradiación con UVB, e inhibió la activación inducida por UVB en las células HaCaT, de JNK, p38, MEK y ERK. Se suprimieron los niveles de MMP-1, MMP-2 y MMP-9<sup>(37)</sup>. En otro estudio análogo a este<sup>(36)</sup>, se aisló la cepa bacteriana de las heces de un lactante coreano y se trató en un laboratorio, para demostrar que la administración por vía oral de *L. acidophilus* tinalizado de IDCC 3302 (ACT3302) disminuye los niveles de MMP a través de la vía de señalización MAPK, inhibiendo la expresión de MMP-1 y MMP-9 inducida por UVB. La administración de ACT3302 disminuyó el grosor de la epidermis y mejoró la integridad del colágeno, también disminuyó los niveles de IL-1 beta y el ARNm de IL-6. ACT3302 aumentó el contenido de HA en el tejido de la piel, y la actividad de SOD y catalasa<sup>(36)</sup>. Estos estudios<sup>(36,37)</sup> demostraron que los probióticos ejercen beneficios para la piel, protegiendo de la irradiación UV que es una de las principales causas de fotoenvejecimiento de la piel, por lo que podría ser un buen agente fotoprotector. La administración de ACT3302 redujo eficazmente el daño cutáneo y la TEWL, aumentando así la hidratación de la piel. Los estudios no

fueron ensayos clínicos, se trataron de estudios en laboratorio, en el que los resultados que se esperaban encontrar fueron más que satisfactorios, aun así, se tendrían que llevar a la práctica clínica para confirmar su efectividad<sup>(36,37)</sup>.

Por otro lado, se realizó un ensayo factorial 2 × 2, aleatorizado, sin tratamiento controlado<sup>(38)</sup>, para evaluar la prevención de la dermatitis atópica o la alergias alimenticias mediante el uso de productos para el cuidado de la piel y simbióticos en bebés. Donde participaron 459 bebés por un período de 6 meses que fueron asignados al azar de la siguiente manera: grupo 1 (n = 113) cuidado de la piel y simbióticos; grupo 2 (n = 109) simbióticos solo; grupo 3 (n = 120) cuidado de la piel solo y grupo 4 (n= 117) ninguna intervención. Los grupos que recibieron simbióticos (1 y 2) tomaron una combinación de 0,5 g ( $7 \times 10^9$  UFC/g) de *Bifidobacterium bifidum* OLB6378 con 0,5 g de fructooligosacáridos dos veces al día. Se evaluaron los resultados al año de edad. Pasado el año de edad, más del 30% de los bebés que participaron desarrollaron dermatitis atópica. La prevalencia de las alergias alimentarias tampoco mostró ninguna diferencia entre los 4 grupos. Como resultado, observamos que los emolientes y simbióticos, solos o en combinación, no impidieron el desarrollo de la dermatitis atópica o la sensibilización a los alimentos en este estudio. La razón por la que no hiciesen efecto los simbióticos puede deberse a que se administraron directamente al bebé, y no se administraron a la madre durante embarazo o lactancia, pues el microbioma materno se transfiere al feto durante el embarazo, por lo que, la administración a la madre podría haber dado resultados más beneficiosos. Aun así, también cabe la posibilidad que dichos simbióticos no sirvan para minimizar las alergias alimenticias ni prevenir la piel atópica, sea como fuese, se debería indagar más acerca de ello<sup>(38)</sup>.

#### **4.1.9. Coenzima Q10 (CoQ10).**

La coenzima Q10 es un compuesto lipófilo endógeno, que va disminuyendo con la edad en la piel. Presenta acción antioxidante, pues elimina los radicales libres y previene la activación de vías de señalización inflamatorias. Para evaluar los efectos de la ingesta de CoQ10 sobre los parámetros y la condición

de la piel, realizaron un experimento doble ciego controlado con placebo<sup>(39)</sup>, en el que participaron 32 voluntarias caucásicas sanas, con edades comprendidas entre 45 y 60 años. Se dividió a los sujetos en 3 grupos: 11 en el grupo placebo, 11 en el grupo de dosis baja (LD) y 10 en el grupo de dosis alta (HD). Ingerieron 5 ml de un jarabe al día durante 12 semanas, en el grupo LD el jarabe contenía 50 mg de CoQ10 por 5 ml y en el grupo HD el jarabe contenía 150 mg de CoQ10 por 5 ml. Se realizaron 3 controles durante el estudio, antes de empezar y después de 6 y 12 semanas de suplementación. Con respecto a la MED no hubo cambios significativos entre ningún grupo. El área de las arrugas periorbitales se redujo significativamente en los dos grupos de prueba con respecto al grupo placebo a las 12 semanas, pero entre ambos grupos no se encontraron diferencias significativas. Se observó una mejora significativa de la arrugas en los pliegues nasolabiales, las líneas de la comisura de la boca y las líneas del labio radial superior solo para el grupo HD. No hubo cambios significativos para ningún grupo en el espesor y densidad de la dermis. La viscoelasticidad disminuyó significativamente en el grupo placebo y se mantuvo estable en ambos grupos de prueba. No se detectaron cambios significativos en el nivel de hidratación de la piel para ningún grupo. Hubo una mejora en la textura de la piel y las líneas de microrelieve en los dos grupos de prueba con respecto al grupo placebo. El estudio<sup>(39)</sup> demostró que la suplementación con CoQ10 ofrece efectos antienvjecimiento. Por otro lado, no se mostraron cambios en la MED ni en el espesor y densidad de la dermis, con estos resultados no se puede confirmar el supuesto efecto antiinflamatorio de la CoQ10 para la respuesta UV, ni tampoco se pudo afirmar que la CoQ10 promueva la síntesis de proteínas estructurales. Con dichos resultados, los autores Žmitek *et al.*<sup>(39)</sup> llegaron a la conclusión que este suplemento ofrece poca fotoprotección.

## **4.2. Discusión general.**

Una piel sana refleja, en gran medida, el estado general de la salud. Los suplementos dietéticos han acontecido una gran tendencia a la hora de mejorar la apariencia de la piel<sup>(25)</sup>. Algunos compuestos esenciales, como péptidos y vitaminas, si se aplican de forma tópica no llegan a las capas vivas de la piel<sup>(40)</sup>.

En algunos estudios<sup>(19,26)</sup> se ha demostrado que la administración oral es más efectiva a la hora de alcanzar los resultados deseados, pues de esta manera se podría llegar a la dermis. Por otra parte, otros estudios<sup>(21,34)</sup> han demostrado que la combinación de ambas formulaciones ofrecen un tratamiento completo, dado que la administración tópica es más eficaz para tratar zonas más superficiales y sus resultados se han caracterizado por ser más inmediatos aunque menos percederos en el tiempo, mientras que la administración oral ha llegado a capas más profundas de la piel y, a pesar de que sus efectos no son visibles de manera inmediata, sí que permanecen a lo largo del tiempo<sup>(21,34)</sup>. En suplementos como los PUFA, si su objetivo es la protección contra los rayos UV, no pueden ser utilizados de manera unitaria, sino que se tratan de suplementos que actúan de manera complementaria a los productos tópicos para potenciar los efectos de éstos<sup>(29)</sup>, además, hay que tener en cuenta que, dependiendo de para lo que se quiera emplear, ofrecen mejores resultados si se aplica de forma tópica o intravenosa<sup>(28)</sup>.

Por otra parte, como hemos visto anteriormente, la inflamación crónica contribuye a la degradación de colágeno, elastina y HA. El suplemento con HA<sup>(25)</sup> ayuda a mantener la piel hidratada, además de aumentar la elasticidad y estimular la proliferación de fibroblastos humanos dentro de una matriz de colágeno, ejerciendo como agente antiinflamatorio. Estos efectos explicarían porqué en el ensayo con HA<sup>(25)</sup> se obtiene mejores resultados en comparación con la suplementación con péptidos de colágeno<sup>(11,31-34)</sup>, que influyen ante todo en la elasticidad e hidratación de la piel, pues la solución Regulatpro Hyaluron<sup>(25)</sup> conduce a una mejor absorción del HA.

Generalmente, los estudios de estos nutracéuticos han resultado ser satisfactorios, y han demostrado la cantidad de beneficios que aportan a la piel. Aunque, por otro lado, algunos de los estudios no han resultado ser concluyentes ni han obtenido los resultados esperados, como ha sido el caso de los simbióticos, en el que ninguna de las hipótesis planteadas en el estudio alcanzaron significación estadística<sup>(38)</sup>. Otros estudios<sup>(18) (33)</sup> no han estado bien planteados desde un principio y, por tanto, no han resultado ser coherentes ni

significativos. En el estudio de la placenta porcina<sup>(18)</sup> uno de los parámetros que se quería medir era los síntomas de la menopausia y no todas las mujeres que participaron en el estudio estaban en fase menopaúsica, además el estudio no fue controlado por personal médico<sup>(18)</sup>. En otro de los estudios<sup>(33)</sup>, se quiso medir los niveles de hormona de crecimiento en humanos, antes de comenzar con la suplementación los niveles del grupo de prueba duplicaban a los del grupo placebo<sup>(33)</sup>.

En algunos estudios se han combinado varios nutracéuticos en un solo suplemento oral para obtener resultados mejores que si se administrasen de forma unitaria, como ha sido el caso del suplemento Regulatpro Hyaluron<sup>(25)</sup>. Pero, en otros estudios, surgieron algunos inconvenientes, al combinar varios nutracéuticos no fue posible identificar cuáles fueron los ingredientes específicos que influyeron en los cambios<sup>(27,29)</sup>. En el estudio de Imedeen® Time Perfection<sup>(27)</sup> se combinó un suplemento multicomponente, a esto se le añadió que el estudio fue realizado en varias zonas demográficas, se obtuvieron resultados muy variados y, por lo tanto, poco significativos, a pesar de que el estudio estuviese bien planteado y que estudios anteriores demostrasen la eficacia del suplemento<sup>(27)</sup>.

Otra característica a destacar en los ensayos fue la relación dosis-respuesta cuando se administran diversas cantidades del mismo producto. Realizar un ensayo<sup>(11)</sup> con distintas concentraciones de péptidos de colágeno demostró que es posible controlar los efectos que ejercen los hidrolizados de colágeno en la piel dependiendo de la cantidad administrada<sup>(11)</sup>. En cambio, en otro estudio<sup>(39)</sup> en el que se administraron diversas dosis de CoQ10, no fue posible encontrar relación dosis-respuesta por la brevedad del periodo de prueba<sup>(39)</sup>.

Las limitaciones más generales de estos estudios fueron el escaso número de participantes<sup>(18) (23) (26) (39)</sup>, la brevedad del periodo de estudio y que dichos periodos no abarcasen cambios estacionales<sup>(21) (26) (27) (39)</sup>. Además, algunos de estos ensayos carecieron de grupo placebo<sup>(25) (26) (29)</sup>, por lo que algunas mejoras o cambios de los participantes durante el estudio pueden no

atribuirse al suplemento estudiado, sino a otros factores. También existieron estudios<sup>(24) (31) (32)</sup> en los que los participantes reaccionaron al grupo placebo, lo que conllevó a que apenas se observasen diferencias entre el grupo prueba y el grupo placebo en algunos parámetros<sup>(24)</sup>, los beneficios atribuidos al grupo placebo pueden atribuirse a los cambios de estilo de vida que llevaron los participantes durante el estudio<sup>(31)</sup>, también pueden atribuirse a los materiales y/o cosméticos suministrados en dicho estudio<sup>(32)</sup>.

La seguridad de los suplementos empleados en estos estudios se puede confirmar. Solamente en dos de los estudios<sup>(27) (29)</sup>, un pequeño número de participantes experimentaron efectos adversos leves, sobre todo a nivel gastrointestinal<sup>(27) (29)</sup>. Aun así, es importante que el personal médico esté bien informado sobre los beneficios y riesgos que conllevan la ingesta de estos suplementos para poder asesorar adecuadamente a los pacientes<sup>(41)</sup>. Además, controlar el contenido que se ingiere en algunos de estos suplementos es realmente complicado. El aceite de pescado se trata de un extracto crudo cuyos ingredientes son muy difíciles de medir y, por tanto, una ingesta elevada de éstos puede desencadenar a efectos secundarios más graves<sup>(28)</sup>. Por otro lado, el consumo de 4 mg de astaxantina se ha confirmado que es seguro<sup>(22)</sup>, pero estimar la ingesta exacta de astaxantina es complicado, pues está incluida en muchos alimentos o suplementos<sup>(23)</sup>.

A pesar de las limitaciones que se han presentado en los estudios y ensayos clínicos de los nutráceuticos, en la mayoría se han podido observar y confirmar su efecto para prevenir, retrasar o minimizar el envejecimiento de la piel y, también, para mejorar ciertos trastornos cutáneos. Aun así, se trata de un tema aún muy novedoso, en el que es muy importante seguir investigando sus posibles beneficios y riesgos. Habría que incluir nuevas zonas demográficas y nuevos parámetros, además de nuevos rangos de edad y características de los participantes, para conocer a qué grupo de personas le pueden beneficiar una ingesta de éstos y, por el contrario, a quién no le puede causar efecto, o incluso, perjudicar.

## 5. CONCLUSIONES.

Las conclusiones este trabajo bibliográfico son:

- 1) La ingesta de los siguientes nutrientes en los suplementos dietéticos proporciona beneficios para la salud de la piel:
  - Las ceramidas han demostrado ser eficaces en la hidratación de la piel.
  - El extracto de placenta porcina mejora las arrugas y elasticidad de la piel, pero no la hidrata.
  - Los extractos de plantas presentan acción antioxidante y antiinflamatoria protegiendo a la piel de los rayos UV. Por ello aumentan la hidratación y mejoran la textura y rugosidad de la piel.
  - Los carotenoides han demostrado efecto antioxidante, protegiendo a la piel del fotoenvejecimiento contra la radiación UV.
  - Los glicosaminoglicanos fortalecen el cabello y las uñas y proporcionan elasticidad e hidratación a la piel.
  - Los PUFA ofrecen protección contra el daño celular inducido por rayos UV y protección antioxidante. Previenen el carcinoma de células escamosas y el melanoma. Atenúa la piel seca y prurito causado por la dermatitis.
  - Los péptidos de colágeno mejoran la elasticidad, hidratación y densidad de la piel. Además, reducen el número de poros y arrugas de la piel.
  - Los probióticos poseen efectos antioxidantes.
  - La Coenzima Q10 tiene efecto antienvjecimiento y actúa disminuyendo las arrugas y mejorando la textura de la piel. Pero no se ha demostrado su efecto antiinflamatorio y fotoprotector.
- 2) Los nutracéuticos permiten a los activos acceder a las capas profundas de la piel ejerciendo su acción de manera práctica y económica. Esto supone una ventaja, ya que a través de la administración tópica se debe recurrir a sofisticadas estrategias de nanoformulación para acceder a esas capas.
- 3) A pesar de todos estos beneficios, aún se sabe muy poco sobre nutracéuticos. Es necesario un mayor número de estudios que incluyan otros parámetros, para seguir comprobando sus efectos y para saber a qué grupos de población pueden beneficiar la ingesta de estos suplementos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol EJD*. agosto de 2002;12(4):390-9; quiz 400-1.
2. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural Characteristics of the Aging Skin: A Review. *Cutan Ocul Toxicol*. 1 de enero de 2007;26(4):343-57.
3. Losquadro WD. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin N Am*. agosto de 2017;25(3):283-9.
4. Thibodeau G, Patton K. Tissues. En: Thibodeau G, Patton K. *Anatomy and Physiology: Edition 6*. Madrid, España: Elsevier; 2007. 454-76.
5. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 1 de mayo de 2011;19(2):229-34.
6. Thiers BH, Maize JC, Spicer SS, Cantor AB. The effect of aging and chronic sun exposure on human Langerhans cell populations. *J Invest Dermatol*. marzo de 1984;82(3):223-6.
7. Ross M, Pawlina W. Intergumentary System. En: Ross M, Pawlina W. *Histology a Text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology Sixth Edition*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana; 2012.512-27.
8. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau J-C, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):92-8.
9. Mora Huertas AC, Schmelzer CEH, Hoehenwarter W, Heyroth F, Heinz A. Molecular-level insights into aging processes of skin elastin. *Biochimie*. octubre de 2016;128-129:163-73.
10. Naylor EC, Watson REB, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*. julio de 2011;69(3):249-56.
11. Inoue N, Sugihara F, Wang X. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *J Sci Food Agric*. septiembre de 2016;96(12):4077-81.
12. Pillai S, Oresajo C, Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation – a review. *Int J Cosmet Sci*. 2005;27(1):17-34.

13. Pérez-Sánchez A, Barraón-Catalán E, Herranz-López M, Micol V. Nutraceuticals for Skin Care: A Comprehensive Review of Human Clinical Studies. *Nutrients*. 24 de marzo de 2018;10(4).
14. Meinke MC, Nowbary CK, Schanzer S, Vollert H, Lademann J, Darvin ME. Influences of Orally Taken Carotenoid-Rich Curly Kale Extract on Collagen I/Elastin Index of the Skin. *Nutrients*. 19 de julio de 2017;9(7).
15. Brower V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? *Nat Biotechnol*. agosto de 1998;16(8):728-31.
16. Shamloul N, Hashim PW, Nia JJ, Farberg AS, Goldenberg G. The role of vitamins and supplements on skin appearance. *Cutis*. octubre de 2019;104(4):220-4.
17. Tsuchiya Y, Ban M, Kishi M, Ono T, Masaki H. Safety and Efficacy of Oral Intake of Ceramide-Containing Acetic Acid Bacteria for Improving the Stratum Corneum Hydration: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study over 12 Weeks. *J Oleo Sci*. 1 de noviembre de 2020;69(11):1497-508.
18. Nagae M, Nagata M, Teramoto M, Yamakawa M, Matsuki T, Ohnuki K, et al. Effect of Porcine Placenta Extract Supplement on Skin Condition in Healthy Adult Women: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 4 de junio de 2020;12(6).
19. Myung D-B, Lee J-H, Han H-S, Lee K-Y, Ahn HS, Shin Y-K, et al. Oral Intake of *Hydrangea serrata* (Thunb.) Ser. Leaves Extract Improves Wrinkles, Hydration, Elasticity, Texture, and Roughness in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 28 de mayo de 2020;12(6).
20. Kim HK. Protective Effect of Garlic on Cellular Senescence in UVB-Exposed HaCaT Human Keratinocytes. *Nutrients*. 29 de julio de 2016;8(8).
21. Egoumenides L, Gauthier A, Barial S, Saby M, Orechenkoff C, Simoneau G, et al. A Specific Melon Concentrate Exhibits Photoprotective Effects from Antioxidant Activity in Healthy Adults. *Nutrients*. 31 de marzo de 2018;10(4).
22. Davinelli S, Nielsen ME, Scapagnini G. Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 22 de abril de 2018;10(4).
23. Ito N, Seki S, Ueda F. The Protective Role of Astaxanthin for UV-Induced Skin Deterioration in Healthy People-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 25 de junio de 2018;10(7).

24. Kalman DS, Hewlings S. The effect of oral hydrolyzed eggshell membrane on the appearance of hair, skin, and nails in healthy middle-aged adults: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* junio de 2020;19(6):1463-72.
25. Göllner I, Voss W, von Hehn U, Kammerer S. Ingestion of an Oral Hyaluronan Solution Improves Skin Hydration, Wrinkle Reduction, Elasticity, and Skin Roughness: Results of a Clinical Study. *J Evid-Based Complement Altern Med.* octubre de 2017;22(4):816-23.
26. Aguirre A, Gil-Quintana E, Fenaux M, Erdozain S, Sarria I. Beneficial Effects of Oral Supplementation With Ovoderm on Human Skin Physiology: Two Pilot Studies. *J Diet Suppl.* 2 de noviembre de 2017;14(6):706-14.
27. Birnbaum JE, McDaniel DH, Hickman J, Dispensa L, Le Moigne A, Buchner L. A multicenter, placebo-controlled, double-blind clinical trial assessing the effects of a multicomponent nutritional supplement for treating photoaged skin in healthy women. *J Cosmet Dermatol.* marzo de 2017;16(1):120-31.
28. Huang T-H, Wang P-W, Yang S-C, Chou W-L, Fang J-Y. Cosmetic and Therapeutic Applications of Fish Oil's Fatty Acids on the Skin. *Mar Drugs.* 30 de julio de 2018;16(8).
29. Wood SM, Mastaloudis AF, Hester SN, Gray R, Kern D, Namkoong J, et al. Protective effects of a novel nutritional and phytonutrient blend on ultraviolet radiation-induced skin damage and inflammatory response through aging defense mechanisms. *J Cosmet Dermatol.* diciembre de 2017;16(4):491-9.
30. Jhawar N, Wang JV, Saedi N. Oral collagen supplementation for skin aging: A fad or the future? *J Cosmet Dermatol.* abril de 2020;19(4):910-2.
31. Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients.* 17 de octubre de 2019;11(10).
32. Kim D-U, Chung H-C, Choi J, Sakai Y, Lee B-Y. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 26 de junio de 2018;10(7).
33. Ito N, Seki S, Ueda F. Effects of Composite Supplement Containing Collagen Peptide and Ornithine on Skin Conditions and Plasma IGF-1 Levels-A

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Mar Drugs*. 3 de diciembre de 2018;16(12).

34. Maia Campos PMBG, Melo MO, Siqueira César FC. Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density. *J Cosmet Dermatol*. diciembre de 2019;18(6):1693-9.

35. Maguire M, Maguire G. The role of microbiota, and probiotics and prebiotics in skin health. *Arch Dermatol Res*. agosto de 2017;309(6):411-21.

36. Im A-R, Lee B, Kang D-J, Chae S. Skin Moisturizing and Antiphotodamage Effects of Tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302. *J Med Food*. octubre de 2018;21(10):1016-23.

37. Im A-R, Lee B, Kang D-J, Chae S. Protective effects of tyndallized *Lactobacillus acidophilus* IDCC 3302 against UVB-induced photodamage to epidermal keratinocytes cells. *Int J Mol Med*. 1 de junio de 2019;43(6):2499-506.

38. Dissanayake E, Tani Y, Nagai K, Sahara M, Mitsuishi C, Togawa Y, et al. Skin Care and Synbiotics for Prevention of Atopic Dermatitis or Food Allergy in Newborn Infants: A 2 × 2 Factorial, Randomized, Non-Treatment Controlled Trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(3):202-11.

39. Žmitek K, Pogačnik T, Mervic L, Žmitek J, Pravst I. The effect of dietary intake of coenzyme Q10 on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BioFactors Oxf Engl*. 2 de enero de 2017;43(1):132-40.

40. DeWeerd S. The edible skincare diet. *Nature*. noviembre de 2018;563(7732):S94-5.

41. Soliman YS, Hashim PW, Farberg AS, Goldenberg G. The role of diet in preventing photoaging and treating common skin conditions. *Cutis*. marzo de 2019;103(3):153-6.