

Baze raționale ale utilizării nutrienților în cosmetică

Asist. univ. dr. Georgiana Nițulescu

Cuprins

Obiective	2
Introducere	2
Colagenul ca ingredient în produse nutricosmetice	4
Tipuri de colagen, surse și mod de obținere	5
Mecanism de acțiune	6
Biodisponibilitatea colagenului	6
Exemple de tipuri de colagen întâlnite în produsele nutricosmetice	7
Colagen de tip I și III	7
Colagen de tip II	9
Tipuri de formulări cu colagen	10
Efecte adverse	10
Acidul hialuronic	11
Biodisponibilitatea acidului hialuronic	12
Tipuri de formulări cu acid hialuronic	13
Efecte adverse	13
Vitaminele	13
Vitamina C	14
Efecte adverse	14
Vitamina E	14
Efecte adverse	15
Vitamina D	15
Efecte adverse	16
Biotina	16
Mineralele	16
Cuprul	16
Efecte adverse	17
Seleniul	17
Efecte adverse	18
Zincul	18
Efecte adverse	18
Compuși naturali	19
Polifenolii	19
Carotenoizii	20
Concluzii	21
Bibliografie	22

Obiective

Parcurgerea acestui material vă va răspunde următoarelor întrebări:

- Ce sunt nutricosmeticele?
- Cum acționează acestea? Există studii care să dovedească acțiunea lor?
- Au nutricosmeticele reacții adverse și/sau contraindicații?

permițându-vă astfel să oferiți o consiliere optimă pacienților.

Introducere

Termenul *nutricosmetic* a luat naștere prin îmbinarea conceptelor de nutriție și cosmetică. Prin nutrient se înțelege o substanță care furnizează energie sau permite creșterea, repararea sau buna funcționare a organismului. Nutrienții sunt împărțiți în diferite categorii, cum ar fi minerale, vitamine, proteine, carbohidrați, lipide și apă (1).

Conform Regulamentului (CE) nr. 1223/2009 al Parlamentului European și al Consiliului Uniunii Europene „*un produs cosmetic înseamnă orice substanță sau amestec destinat punerii în contact cu părțile externe ale corpului uman precum piele, păr, unghii, buze și organe genitale externe, sau cu dinții și mucoasa bucală, cu scopul exclusiv sau principal de a le curăța, a le parfuma, a le modifica aspectul și/sau a le corecta mirosurile corporale și/sau a le proteja ori a le menține în bună stare*” (2).

Conștientizarea importanței nutriției pentru starea generală de bine și creșterea conceptului de „*frumusețe din interior*” au condus la apariția unui nou domeniu, respectiv a unor noi categorii de produse: nutricosmetica și nutricosmeticele. Termenul „*nutricosmetice*” definește produsele naturale de sănătate administrate oral care îmbunătățesc funcția și aspectul pielii, unghiilor și părului uman. Sunt agenți cu efect protector sau de susținere folosiți pentru înfrumusețare și/sau pentru efecte benefice de igienă personală (3).

Din punct de vedere al aspectelor legislative, nutricosmeticele sunt suplimente alimentare, ceea ce presupune că, pe teritoriul Uniunii Europene, acestea trebuie să fie în conformitate cu Directiva 46/2002/CE a Parlamentului și a Consiliului European ce stabilește faptul că prin „*suplimente alimentare*” se înțeleg produsele alimentare al căror scop este de a suplimenta regimul alimentar și care reprezintă surse concentrate de nutrienți (vitamine, minerale, aminoacizi, acizi grași esențiali, fibre și diverse plante și extracte vegetale) sau alte substanțe cu efect nutritiv sau fiziologic, singure sau în combinație, comercializate sub formă de doză, respectiv în

forme farmaceutice cum ar fi: capsulele, comprimatele, tabletele sau alte forme similare (cașete cu pulbere, fiole, flacoane cu pulverizator). De asemenea, pentru a asigura un nivel ridicat de protecție a consumatorilor și pentru a le ușura alegerea, produsele care sunt introduse pe piață trebuie să fie sigure și să poarte o etichetare adecvată și corespunzătoare (4).

Factorii cheie care determină dezvoltarea acestei piețe pot fi considerați următorii:

- creșterea gradului de conștientizare a legăturii dintre alimentație și sănătate, inclusiv aspectul fizic - consumatorii ajungând să fie mult mai percepțivi la conceptul de „*frumusețe din interior*”
- îmbătrânirea populației din zonele dezvoltate ale lumii - aceștia fiind dispuși să aloce mai multe resurse financiare în efortul de a menține un aspect tineresc și de a promova o stare generală bună
- continuarea cercetării și dezvoltării substanțelor active nutriționale cu utilizare în nutricosmetică.

Se preconizează că piața globală a nutricosmeticelelor va crește semnificativ, o prognoză realizată pentru perioada 2020-2025 estimează o rată de creștere anuală compusă (CAGR) de 8,63% (5). Cea mai mare cotă a acestei piețe o deține Europa, fiind și continentul cu cea mai mare medie de vârstă (42 ani) (6), o pondere semnificativă fiind și în regiunea Asia-Pacific, în special Japonia. Dar și piața nutricosmeticelelor din America de Nord este în creștere (7).

Fiind un domeniu relativ nou pe piața suplimentelor alimentare, dar cu un deosebit potențial de creștere, competiția în dezvoltarea unor produse eficiente este acerbă. Domeniile majore de cercetare ce au ca obiectiv nutricosmetica se pot împărți astfel:

- identificarea și dezvoltarea unor ingrediente noi
- dezvoltarea de metode pentru a dovedi eficacitate ingredientelor sau a produselor finite.

Analiza produselor nutricosmetice poate fi făcută în funcție de principalele ingrediente active folosite în formularea acestor produse, cele mai des întâlnite fiind: colagenul, peptidele, proteinele, acidul hialuronic, vitaminele, mineralele, acizii grași omega-3, precum și extractele vegetale (3).

Colagenul ca ingredient în produse nutricosmetice

Colagenul este o proteină prezentă la toate animalele pluricelulare. Până în prezent au fost identificate și caracterizate la nivel molecular 28 de tipuri de colagen, alcătuite din 46 de lanțuri de aminoacizi unici (8). În funcție de structura și aranjarea supramoleculară există 4 subfamilii de la fibrilar la reticulat. Dintre acestea, colagenul de tip fibrilar este forma cea mai abundentă la vertebrate, unde joacă un rol structural, contribuind la arhitectura moleculară, forma și proprietățile mecanice ale țesuturilor, cum ar fi rezistența la tracțiune a pielii și rezistența la tracțiune în ligamente.

Dintre cele 28 de tipuri existente, colagenul de tip I se găsește în proporția cea mai mare (aproximativ 90% din colagenul din corp este de tip I) și există în aproape toate țesuturile conjunctive. Este o componentă a matricei interstițiale și proteină structurală majoră a oaselor, pielii, tendoanelor, ligamentelor, sclerei, corneei, vaselor de sânge, fiind prezent și în alte țesuturi. Colagenul de tip I cuprinde aproximativ 95% din întregul conținut de colagen al osului și aproximativ 80% din totalul proteinelor prezente în os, acesta fiind țesutul cu cea mai mare cantitate de colagen de tip I.

Principalele tipuri de colagen din piele sunt I și III, dar există și diferite tipuri de colagen, cum ar fi colagenul VII, crucial pentru integritatea pielii, chiar dacă acesta constituie doar aproximativ 0,001% din totalul colagenului din piele (9).

În industria cosmetică și cea biomedicală colagenul este foarte solicitat datorită biocompatibilității, bioactivității, imunogenității slabe și beneficiilor sale asupra pielii, (10). Alături de elastină, fibrele de colagen sunt responsabile de formarea rețelei structurale principale a pielii, contribuind astfel la aspectul neted al acesteia.

Deoarece îmbătrânirea pielii este asociată cu o degradare crescută a fibrelor de colagen, acesta este un ingredient popular folosit ca produs nutricosmetic, demonstrând beneficii pentru pielea umană și țesuturile conjunctive ale cartilajului (11). Procesul de îmbătrânire este privit de cercetători din două perspective: factori intrinseci și factori extrinseci. O dată cu înaintarea în vârstă fibroblaștii, celulele responsabile de sinteza colagenului, își reduc activitatea, astfel că se produce o scădere a nivelului acestuia. În plus, activitatea enzimelor responsabile de degradarea colagenului este stimulată de radiațiile UV, acesta fiind unul dintre procesele prin care se produce "foto-îmbătrânirea". Este ușor de înțeles că balanța este înclinată spre pierderea colagenului, ceea ce explică lipsa de fermitate,

elasticitate și structură a pielii persoanelor în vârstă (12). S-a observat că după vârsta de 20 de ani producția de colagen de la nivelul pielii scade cu 1% în fiecare an, prin urmare apariția ridurilor este inevitabilă, dar viteza de apariție poate fi redusă prin protecție împotriva radiațiilor UV și prin suplimentarea nivelului de colagen din dietă.

Tipuri de colagen, surse și mod de obținere

În suplimentele alimentare cele mai întâlnite tipuri de colagen sunt I și II. Colagenul de tip I este extras din oasele și pielea animalelor, iar colagenul de tip II se găsește alături de acid hialuronic și sulfat de condroitină în cartilaje (cea mai importantă sursă fiind cele ale păsărilor).

Deși principala sursă de colagen este reprezentată de produse de origine animală precum porcine, bovine sau oase de păsări, piei, tendoane și cartilaje, cercetătorii încearcă să găsească soluții pentru cererea din ce în ce mai mare și se concentrează pe diferite surse mai ieftine și cu un risc mai redus de encefalopatie spongiformă bovină (ESB).

O astfel de sursă alternativă, naturală și sigură o reprezintă animalele marine. Oasele, pielea, aripioarele, solzii peștilor de apă dulce sau sărată; stelele de mare, meduzele, bureții, aricii de mare, caracatițele, calmarii, sepiile, anemonele de mare și creveții sunt folosiți în acest scop.

Avantajele colagenului de origine marină:

- greutatea moleculară mai mică, ceea ce duce la o absorbție mai bună
- cantitățile de contaminanți biologici și toxine sunt aproape neglijabile
- răspunsul inflamator scăzut
- nu există riscul de transmitere a ESB
- randamentul ridicat

Dezavantaje: stabilitatea termică scăzută, ceea ce limitează aplicațiile.

Colagenul poate fi obținut și prin sisteme bazate pe biotehnologii ce se folosesc de drojdii, bacterii, culturi celulare de insecte sau plante, principiul fiind cel de recombinare a proteinelor. Culturile vegetale folosite pentru obținerea colagenului recombinat sunt de tutun, semințe transgenice de porumb și orz.

O altă variantă o reprezintă dezvoltarea unor fibre 100% artificiale care imită caracteristicile colagenului, cum ar fi polimerul artificial cu numele comercial KOD.

Această proteină sintetică alcătuită din 36 de aminoacizi s-a dovedit eficientă în înlocuirea colagenului din diverși bureți medicinali (13).

Aceste tipuri de colagen se pot găsi în variantele nehidrolizate, un alt termen fiind nedenaturate sau hidrolizate (denaturate).

Colagenul hidrolizat (CH) este un grup de peptide cu greutate moleculară mică (3-6 kDa) obținut prin hidroliză enzimatică în mediu acid sau alcalin la o temperatură specifică de incubare (14) sau printr-o hidroliză bazată exclusiv pe temperatură (15). Unele proprietăți ale CH, cum ar fi greutatea moleculară a lanțului peptidic, solubilitatea și activitatea funcțională sunt afectate de tipul și sursa de extracție (14). Procesul de proteoliză enzimatică este mai rapid și utilizează condiții mai blânde care conduc la obținerea unor tipuri de peptide cu greutate moleculară mică (15).

Un alt aspect important în producerea diverselor tipuri de colagen este compoziția calitativă a produselor finale.

S-a observat că responsabili pentru efectul asupra sănătății sunt aminoacizii: glicină (Gly), prolină (Pro) și hidroxiprolină (Hyp); peptidele Pro-Hyp sau Hyp-Gly au efecte de stimulare a celulelor din piele, articulații și oase, fapt ce duce la creșterea sintezei de colagen.

Mecanism de acțiune

Prezența acestor peptide la nivel tisular funcționează ca un fals semnal al distrugerii colagenului ce stimulează fibroblaștii și duce la activarea diverselor căi de semnalizare biochimice care au ca răspuns sinteza colagenului. În plus este stimulată și sinteza de acid hialuronic, fapt ce contribuie la menținerea stării de hidratare a pielii.

Biodisponibilitatea colagenului

Rata de absorbție și biodisponibilitatea depind de forma de colagen administrat. Un studiu orb, randomizat și încrucișat a comparat absorbția postprandială a peptidelor din colagen hidrolizat enzimatic și a celor din colagen hidrolizat non-enzimatic cu placebo și a determinat impactul hidrolizei enzimatice exogene asupra ratei de absorbție și a biodisponibilității. Rezultatele au indicat faptul că hidroliza enzimatică crește rata de absorbție și biodisponibilitatea aminoacizilor Gly, Pro și Hyp (16).

Nu doar metoda de obținere influențează biodisponibilitatea, ci și compoziția peptidelor din diferite tipuri de colagen hidrolizat. S-a observat că hidrolizate de colagen cu un conținut mai crescut în di- și tri-peptide active au un efect superior față de cele cu un conținut scăzut în biopeptide. (17)

Prin urmare, biodisponibilitatea tipurilor de colagen poate fi ordonată astfel: produse ce conțin biopeptide > colagen hidrolizat enzimatic > colagen hidrolizat termic > colagen pur. Se observă astfel că, cu cât masa moleculară este mai mică, digestia proteinelor nu mai este necesară, peptidele fiind absorbite la nivel intestinal mai rapid.

După cum putem vedea, colagenul și derivații săi sunt reprezentați pe scară largă în domeniul nutricosmetice datorită tuturor beneficiilor asupra pielii și, de asemenea, pentru că sunt ingrediente accesibile și cu un cost de producție relativ scăzut. Efectul produsului este corelat cu conținutul de peptide bioactive, prin urmare, identificarea surselor și metodelor accesibile pentru obținerea eficientă a moleculelor cu un conținut ridicat de peptide bioactive este principalul domeniu de cercetare în cazul acestui ingredient. Din acest punct de vedere colagenul de origine marină prezintă o compoziție bogată în cei trei aminoacizi importanți.

Dezvoltarea unor peptide bioactive specifice, eficacitate și siguranță sunt dorințele fiecărui producător de nutricosmetice.

Exemple de tipuri de colagen întâlnite în produsele nutricosmetice

Diversitatea tipurilor de colagen folosite în produsele cosmetice este considerabilă, fiecare produs având caracteristici unice, iar dovezile clinice ce le consolidează efectul diferă de la caz la caz. În continuare sunt prezentate câteva tipuri de produse a căror eficiență a fost dovedită cu ajutorul studiilor clinice.

Colagen de tip I și III

1. VERISOL® (GELITA AG, Eberbach, Germany)

Aceasta este denumirea brevetată a unor peptide bioactive specifice de colagen de tip I și tip III cu greutate moleculară medie de 2,0 kDa ale căror efecte asupra pielii și nu numai a fost dovedite prin studii clinice placebo-controlate (18–21).

În funcție de materia primă folosită există trei produse: VERISOL® P (materie primă porcină), VERISOL® B (materie primă bovină) și VERISOL® F (materie primă din pește).

Efecte clinice dovedite:

- îmbunătățirea elasticității pielii cu aproximativ 30% la o utilizare de 2,5 g/zi
- ameliorarea ridurilor
- creșterea densității dermice
- reducerea celulitei
- îmbunătățirea creșterii și sănătății unghiilor

Dozele utilizate în studii în cazul acestor peptidelor de colagen variază între 4 și 10 g/zi pentru a observa efecte la nivelul pielii.

2. PEPTAN® (Rousselot, Franța)

Sub numele de Peptan® sunt comercializate peptide active de colagen specific dezvoltate pentru diverse acțiuni. Produsele furnizate de Rousselot conțin biopeptide de colagen tip I și III cu o greutate moleculară medie de 2–5 kDa bogate în hidroxiprolină, obținute din pește (Peptan® F) și de origine porcină (Peptan® P) destinate producției nutricosmeticelelor. *Asserin și colab.* au efectuat două studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, pentru a evalua efectul unei suplimentări orale zilnice cu aceste produse asupra hidratării pielii, densității colagenului și asupra fragmentării colagenului.

Acestea oferă dovezi clinice privind eficacitatea peptidei specifice de colagen în ceea ce privește îmbunătățirea hidratării dermice ca urmare a creșterii sintezei de colagen și glicozaminoglican în straturile pielii și prevenirea și reducerea fragmentării rețelei de colagen dermic (22).

3. WELLNEX REPLENWELL™ (Nitta Gelatin Inc., Osaka, Japonia)

Replenwell™ reprezintă o gamă optimizată de peptide bioactive bogate în cele două dipeptide Pro-Hyp și Hyp-Gly extrase din surse naturale (bovine, porcine și organisme marine).

Eficacitatea produsului cu masă moleculară de 1 kDa a fost testată într-un studiu dublu-orb, placebo controlat. S-a observat că hidratarea și elasticitatea pielii a crescut semnificativ statistic comparativ cu grupul placebo, iar rugozitatea a scăzut după 8 săptămâni de administrare a câte 2,5 g pe zi (23).

Compararea eficacității produsului cu o proporție scăzută de dipeptide (0,1 g/kg produs) cu cea a produsului cu o proporție mai mare de dipeptide (2 g/kg produs) a fost obiectivul unui alt studiu clinic dublu-orb placebo controlat. S-a observat că, deși

ambele produse au adus îmbunătățiri asupra hidratării și rugozității pielii, în cazul produsului cu un conținut mai mare de dipeptide a existat o îmbunătățire accentuată a elasticității și reducerea ridurilor (24).

4. GOLD COLLAGEN® (MINERVA Research Labs, London, UK)

Două produse nutricosmetice ce conțin colagen hidrolizat de tipul I extras din pește cu o greutate moleculară cuprinsă între 0,3 și 8 kDa au făcut obiectul unor studii clinice dublu-orb, placebo controlate.

Subiecții care au consumat GOLD COLLAGEN® ACTIVE (4 g de CH) sau GOLD COLLAGEN® FORTE (5 g de CH) timp de 3 luni au avut o creștere globală semnificativă a elasticității pielii (+40% în cazul produsului cu 4 g CH, respectiv + 7,5% în cazul produsului cu 5 g CH), cât și o îmbunătățire a texturii pielii în comparație cu placebo. Analiza histologică a biopsiilor cutanate a relevat modificări pozitive în arhitectura pielii, cu o reducere a elastozei solare și îmbunătățirea organizării fibrelor de colagen în grupul celor care au folosit produsul comparativ cu placebo (11,25).

Colagen de tip II

În general, colagenul de tip II este utilizat în suplimentele alimentare destinate afecțiunilor articulare, exemplul fiind producătorul Russelot, al cărui produs Peptan II[®] conține peptide bioactive și glicozaminoglicani, compoziție ce o imită pe cea a țesutului cartilajinos uman și este promovat pentru menținerea în bună stare a articulațiilor. Totuși există studii clinice care au evidențiat efecte benefice asupra pielii și în cazul colagenului de tip II.

BioCell Collagen® (BioCell Technology, LLC) conține un colagen hidrolizat de tip II extras din cartilajele sternale de pui. Alături de peptidele de colagen cu o greutate moleculară medie de 1-2,5 kDa acesta mai conține acid hialuronic cu greutate moleculară mică și sulfat de condroitină. Produsul a fost studiat mai întâi într-un studiu pilot deschis pe 26 de femei sănătoase care prezentau semne vizibile de îmbătrânire la nivelul feței. S-a observat că suplimentarea zilnică cu 1 g de BioCell Collagen timp de 12 săptămâni a dus la o reducere semnificativă a uscăciunii pielii/descuămării (76%) și a liniilor globale/ridurilor (13,2%). Efectele observate după 6 săptămâni de utilizare au fost creșterea semnificativă a

conținutului de hemoglobină și colagen (6,3%) la nivelul dermului (26). Rezultatele au fost certificate cu un studiu dublu-orb, placebo controlat, de 12 săptămâni (27).

Tipuri de formulări cu colagen

Diferite tipuri de colagen hidrolizat sunt utilizate în diverse preparate pentru piele și păr, datorită caracteristicilor și proprietăților lor, cum ar fi viscozitatea foarte scăzută în soluție apoasă, miros neutru, incolor, transparent, rol de emulgator și stabilizator, umectabilitate, solubilitate, dispersabilitate, compresibilitate (în cazul formelor solide) și alergenicitate scăzută (28).

Datorită viscozității sale scăzute și a solubilității ridicate în apă, colagenul hidrolizat poate fi adăugat băuturilor pentru a-și îmbunătăți proprietățile nutriționale și funcționale fără a cauza probleme tehnologice în producție (29).

Versatilitatea diferitelor tipuri de colagen hidrolizat duce la o formulare ușoară a comprimatelor, capsulelor, pulberi pentru dispersii orale, soluții buvabile și a altor tipuri de forme farmaceutice.

Formulatorul trebuie să aibă în vedere asigurarea biodisponibilității ingredientelor și reproductibilitatea. Proprietățile organoleptice ale produsului pot influența complianța care reprezintă un factor cheie în strategiile de vânzare, prin urmare, utilizarea peptidelor fără gust și fără miros sunt de dorit în formularea nutricosmeticeilor. Acestea permit asocierea de coloranți și aromatizanți ce duc la obținerea unor formulări cu acceptabilitate crescută.

Efecte adverse

Datorită surselor de proveniență, colagenul reprezintă un ingredient sigur, pentru care efectele adverse raportate sunt foarte rare. Totuși, în funcție de sensibilitatea individuală, pot apărea efecte adverse digestive de intensitate redusă. Pentru atribuirea efectului advers colagenului trebuie analizată formula produsului administrat, efecte adverse digeste putând avea și divești excipienți, de exemplu polioli utilizati ca edulcoranți. Produselor derivate din pește sau crustacee pot da reacții alergice, în cazul în care există o sensibilitate la aceste surse.

Producătorii de colagen din surse bovine au obligativitatea de a folosi materii prime numai de la animale sănătoase, fără risc de contaminare cu prionii responsabili de producerea ESB.

Siguranța utilizării produselor ce conțin colagen de către gravide, femei care alăptează sau copii nu este dovedită prin studii controlate, prin urmare se recomandă prudență în administrare.

Acidul hialuronic

Acidul hialuronic (AH), cunoscut și sub numele de hialuronan, este un glicozaminoglican anionic, nesulfat, bine reprezentat în țesuturile conjunctive și epiteliale, fiind o componentă importantă a matricei extracelulare a pielii cu rol în metabolismul dermului, principalul rol fiind cel de a menține hidratarea pielii datorită capacității sale de a reține apa (higroscopicitate).

Această moleculă este constituită dintr-o oligozaharidă stabilă din punct de vedere energetic compusă din acidul D-glucuronic și grupările N-acetil-glucozamina unite prin legături glicozidice interschimbate β -1,4 și β -1,3. Aceste dizaharide individuale se leagă și se aranjează sub forme diferite ce variază de la o buclă la o bobină. Structura lanțului poate avea lungimi variate și o masă moleculară relativă cuprinsă între 10 și 1000 kDa. Cu o gamă atât de mare în greutatea sa moleculară, AH a dobândit proprietăți elastice diferite care pot fi utilizate pentru diferite utilizări medicinale (30).

Deși este prezent în toate țesuturile, mai mult de 50% din acidul hialuronic din organism este prezent în piele și reprezintă o piesă esențială în procesul de vindecare al plăgilor și de cicatrizare al țesuturilor datorită capacității sale de a menține un mediu umed, favorabil stimulării factorilor de creștere, constituenților celulari și migrației diferitelor celule esențiale vindecării (31).

Datorită rolurilor pe care AH le îndeplinește, utilizările farmacologice sunt: antiinflamatoare (32), imunomodulatoare (33), antiproliferativă (34), antidiabetică (35), cicatrizantă (36), iar în scop cosmetic se folosește datorită efectelor regenerant, reparator tisular și de anti-îmbătrânire (37).

În scopuri cosmetice, AH este utilizat în sistemele de eliberare topică cu efect local la nivelul pielii, cum ar fi cremele, gelurile, serurile sau formulările transdermice care livrează compușii activi prin piele în fluxul sanguin.

În formulările topice AH este capabil să hidrateze atât stratul cornos, cât și dermul datorită proprietății sale excepțional de puternice de absorbție a apei. S-a observat că AH cu greutate moleculară mică (5 kDa) a prezentat o capacitate mai mare de hidratare a stratului cornos în comparație cu cele cu greutate moleculară

medie (100 kDa) și mare (1 MDa). Acest lucru se datorează faptului că AH cu greutate moleculară ridicată mărește viscozitatea formulărilor, asigurând o rată de difuzie mai mică a medicamentelor din formulare pe suprafața pielii, ceea ce duce în cele din urmă la întârzierea permeabilității (38).

Ca biomaterial biocompatibil, biodegradabil și neimunogen, AH poate fi ușor administrat prin injecții minim invazive în procedurile estetice (39), aceasta fiind principală formă sub care AH este utilizat în scop cosmetic.

Deși formulările cu AH destinate injectării pot părea echivalente, de fapt mai mulți factori precum concentrația de AH, gradul de reticulare, dimensiunea particulelor, forța de extrudare și modulul elastic influențează selecția și indicațiile produsului (40).

Numeroase studii clinice au avut ca obiectiv studierea efectelor AH injectabil pentru corectare ridurilor nazo-labiale (39–42), faciale (43–45) sau utilizarea pentru augmentarea buzelor (46–49), rezultatele fiind mereu pozitive. Deși în cele mai multe cazuri această metodă este bine suportată, nu este lipsită de efecte adverse precum apariția de noduli, granuloame, edeme persistente, infecții ce se pot agrava, necroze tisulare, iar injectarea în zona ochilor ducând chiar la complicații de tip ischemic ce au consecințe asupra vederii (50). Pentru a evita toate acestea este foarte importantă corelarea tipului de produs cu zona în care se administrează, tipul de rid și profunzimea injectării. Un alt factor ce influențează indirect rezultatul obținut este experiența persoanei care efectuează procedura, de aceea aceste produse sunt comercializate doar în clinicile de specialitate.

Ca și în cazul colagenului, nivelul de acid hialuronic din piele scade pe parcursul vieții, astfel că suplimentarea orală ar putea fi benefică. *Kawada și colab.* au analizat studiile desfășurate până în 2012 care au avut ca obiectiv efectele asupra pielii ale consumului oral de AH și au concluzionat că un consum zilnic de 35 până la 240 mg de AH timp de cel puțin o lună crește semnificativ hidratarea pielii (51).

Biodisponibilitatea acidului hialuronic

Studiile in vitro au arătat că activitățile fiziologice ale acidului hialuronic sunt diferite în funcție de masa moleculară a produsului (52), astfel că a apărut necesitatea realizării studiilor clinice.

Kewpie Corporation (Tokyo, Japonia) este un producător de diverse sorturi de acid hialuronic destinate utilizării în suplimentele alimentare. Unele varietăți au fost studiate în studii clinice dublu-orb, placebo controlate.

Primul studiu a comparat efectele AH cu greutate moleculară (GM) de 800 kDa (Hyaluronsan HA-F) cu cele ale AH de 300 kDa (Hyabest® (S) LF-P). Studiul a confirmat că ingestia zilnică de 120 mg de AH (800 kDa și 300 kDa) timp de 6 săptămâni a crescut gradul de hidratare al pielii și a îmbunătățit simptomele îmbătrânirii feței, cum ar fi strălucirea și suplețea, la subiecții cu pielea uscată. Între efectele produse de cele două variante de AH nu au existat diferențe semnificative statistic, ambele ameliorând semnele de îmbătrânire cutanată (53).

În cel de-al doilea, au fost studiate Hyabest® (A) (2 kDa) și Hyabest® (S) LF-P (300 kDa). Doza utilizată a fost de 120 mg AH pe zi timp de 12 săptămâni. Atât în grupul care a consumat AH 300 kDa, cât și în grupul care a consumat AH 2 kDa s-a observat o estompare a ridurilor comparativ cu grupul placebo (54).

Cele două studii confirmă efectele orale ale acidului hialuronic observate anterior și, în plus, reprezintă o dovadă că eficacitatea AH administrat oral nu este influențată de greutatea moleculară a produsului, o explicație ar putea fi etapa de digestie, AH fiind hidrolizat la nivel digestiv și intestinal și apoi absorbit.

Tipuri de formulări cu acid hialuronic

Spre deosebire de colagen, care se găsește frecvent ca ingredient unic în produsele nutricosmetice, acidul hialuronic este des întâlnit în combinații cu alte ingrediente active, cum ar fi vitaminele, mineralele, diverși aminoacizi. Doza eficace relativ mică face posibilă asocierea lui cu alte ingrediente, astfel fiind obținute produse cu eficiență superioară.

Acidul hialuronic de puritate ridicată se prezintă sub formă de pulbere fără gust și fără miros solubilă în apă fiind ușor de formulat, totuși higroscopicitatea moleculei poate fi o problemă în cazul formulărilor produselor solide (comprimate, capsule), iar variația viscozității în funcție de pH trebuie să fie un factor de avut în vedere în cazul formulărilor lichide.

Efecte adverse

Administrarea orală de acid hialuronic este sigură, posibilele efecte adverse fiind de tipul reacțiilor alergice.

Vitaminele

Vitaminele sunt ingrediente aproape omniprezente în formulările nutricosmetice, cele mai frecvente fiind vitaminele C, D și E, dar și biotina ce a căpătat popularitate în produsele destinate îngrijirii părului și a unghiilor.

Vitamina C

Scorbutul, boala caracteristică lipsei de vitamina C se caracterizează prin simptome ca pete pe piele, fragilitatea pielii, gingivită și sângerări la nivelul mucoaselor. Astfel, vitamina C este o componentă esențială în menținerea integrității cutanate, fiind prezentă la nivelul dermului și epidermului, atât în forma redusă, cât și în forma oxidată. Dintre rolurile sale se pot menționa: promovarea proliferării fibroblastelor, favorizarea diferențierii keratinocitelor și îmbunătățirea coeziunii dintre derm și epiderm (55). De asemenea, vitamina C joacă un rol important în sinteza și eliberarea colagenului de tip IV (56) și are capacitatea de a neutraliza stresul oxidativ printr-un proces de donare sau transfer de electroni, contribuind astfel la regenerarea antioxidanților endogeni. Aceste activități sunt necesare pentru a menține pielea cu aspect tânăr (57), de aceea, este un ingredient frecvent în formulările nutricosmetice.

Provocările în ceea ce privește formulările ce conțin vitamina C se referă la menținerea stabilității acesteia. Aceasta este ușor degradată în mediu apos, la pH ridicat, în prezența ionilor metalici și a oxigenului. Unele strategiile utilizate pentru a preveni aceste procese sunt: controlul prezenței oxigenului în timpul formulării și depozitării, ajustarea pH-ului în domeniu acid, alegerea unor formulări lipsite de apă, asocierea de antioxidanți (acid ferulic, metabisulfid de sodiu), utilizarea unor derivați mai stabili ai vitaminei C și dezvoltarea sistemelor lipozomale (58).

În prezent, o dietă diversificată, bogată în legume și fructe asigură necesarul zilnic de vitamina C, scorbutul fiind o boală uitată. Doza zilnică recomandată (DZR) este de 90 mg pe zi pentru bărbați și 75 mg/zi pentru femei.

Efecte adverse

Deoarece este o vitamină hidrosolubilă și ușor eliminabilă prin urină este considerată a fi sigură, totuși au fost raportate efecte digestive, diaree, greață, crampe abdominale, la doze de peste 2-6 g/zi(59).

Vitamina E

Sub numele de vitamina E este cunoscut un grup de 8 molecule lipofile (tocoferoli și tocotrienoli). Sursele principale de vitamina E sunt fructele oleaginoase și uleiurile vegetale. Vitamina E funcționează sinergic cu vitamina C, aceasta fiind un antioxidant endogen liposolubil. Vitamina E în utilizare topică a prezentat efecte fotoprotectoare atunci când este aplicată înainte de expunerea la UVA și UVB iar suplimentarea orală combinată cu aplicarea topică poate potența efectele benefice în afecțiunile pielii uscate, cum ar fi dermatita atopică (60).

DZR de vitamina E este de 15 mg pentru adulți, iar doza maximă admisă este de 1000 mg.

Efecte adverse

În doze mari vitamina E poate produce hemoragii, studiile *in vitro* sugerând ca mecanism de acțiune inhibarea agregării plachetare. Din această cauză se recomandă prudență la asocierea vitaminei E, în special în doze mari și tratament prelungit, cu anticoagulantele și antiagregantele plachetare (61).

Vitamina D

Vitamina D este o vitamină liposolubilă care apare sub 2 forme principale: ergocalciferol (vitamina D₂), de origine vegetală și colecalciferol (vitamina D₃), derivat din alimente de origine animală.

Organismul uman are capacitatea de a sintetiza vitamina D la nivel cutanat în prezența radiațiilor UV, aceasta fiind principala sursă. Rolurile vitaminei D sunt multiple, cele mai cunoscute fiind implicațiile ei în metabolizarea calciului și fosforului, și reglarea hormonilor paratiroidieni. Totuși, relația dintre vitamina D și bolile de piele este revizuită de *Navarro-Triviño și colab.*, bolile în care vitamina D pare să joace un rol sunt: psoriazis, dermatită atopică, ihtioză congenitală, acnee, hidradenită supurativă, vitiligo, lupus eritematos sistemic, erupție ușoară polimorfă, alopecie, melanom și cancer de piele non-melanom (62).

Vitamina D este utilizată în diverse afecțiuni ale pielii datorită efectelor sale antiproliferative, antiapoptotice și imunomodulatoare. Până în prezent, efecte benefice dovedite clinic există pentru psoriazis și dermatită atopică (63).

Deoarece implicațiilor vitaminei D în menținerea sănătății cutanate sunt dovedite clinic și în cele mai multe cazuri expunerea la soare și aportul alimentar sunt

insuficiente pentru a menține un status optim al vitaminei D utilizarea suplimentelor cu vitamina D este necesară. În prezent, nu există un consens internațional privind dozele optime, recomandările variind de la țară la țară între 400 și 2000 UI zilnic.

Variații semnificative se întâlnesc și în ceea ce privește dozele maxime sigure, Societatea de Endocrinologie stabilind o limită zilnică superioară de 10000 UI, iar Autoritatea Europeană pentru Siguranță Alimentară și Institutul de Medicină din SUA recomandă ca aportul zilnic să fie sub 4000 UI. Doza maximă admisă, în majoritatea țărilor, este de 2000 UI (50 μg)/zi (64).

Efecte adverse

Fiind o vitamină liposolubilă are tendința de acumulare în organism, de aceea administrarea se face strict cu pauze. Semnele și simptomele hipervitaminozei D sunt: hipercalcemie cu aritmie, cefalee, greață, slăbiciune, hipertensiune arterială, litiază calcică, insuficiență renală. Din această cauză se recomandă prudență la pacienții care suferă de: hipercalcemie, hipercalciurie, litiază calcică.

Biotina

Biotina face parte din grupul vitaminelor B, hidrosolubile, fiind numită și vitamina B₇ sau vitamina H. Este un nutrient esențial prezent în mod natural în unele alimente precum carnea, pește, ouă, fructe oleaginoase și cereale. Rolul ei este de cofactor pentru cinci carboxilaze implicate în metabolismul acizilor grași, glucozei și aminoacizilor.

Simptomele deficitului de biotină includ erupții cutanate, căderea părului și unghii fragile astfel că suplimentele ce conțin biotină sunt adesea promovate pentru sănătatea părului, a pielii și a unghiilor.

Cu toate acestea, dovezile clinice pentru eficacitatea biotinei în ameliorarea fragilității unghiilor și a căderii părului sunt relativ puține, majoritatea fiind raportări de caz sau studii necontrolate cu placebo (65).

Tot puține sunt și cercetările referitoare la doza zilnică recomandată sau la cea maximă tolerată, iar efecte toxice la un aport crescut sunt încă inexistente (66).

Mineralele

Cuprul

Administrarea orală de cupru contribuie la întinerirea pielii deoarece acest mineral promovează proliferarea keratinocitelor și a fibroblastelor, este un cofactor important în reacțiile enzimatice necesare legării colagenului de elastină prin intermediul lizil-oxidazei, reglează producția de colagen (tipurile I, II și V) și a componentelor din fibrele de elastină produse de către fibroblaste (elastină, fibrilină), reprezintă un cofactor pentru superoxid dismutază, inhibă efectele celulare oxidative cum ar fi deteriorarea membranei sau peroxidarea lipidică și este un cofactor al tirozinazei, o enzimă esențială pentru biosinteza melaninei care este responsabilă de pigmentarea pielii și părului (67).

DZR de cupru în cazul unui adult este de 900 mcg, aportul din alimentație fiind de regulă suficient, o doză de 10 mg fiind doza maximă tolerată. Alimentele bogate în cupru crustaceele, semințele și nucile, organele, produsele din cereale integrale și ciocolata.

Efecte adverse

Expunerea cronică la doze mari de cupru duce la afectarea ficatului și simptome gastro-intestinale (dureri abdominale, crampe, greață, diaree și vărsături). Intoxicația cu acest mineral este rară la persoanele sănătoase, dar poate apărea în cazul consumului de apă cu un conținut ridicat de cupru (sistemele de distribuție a apei și instalații sanitare de uz casnic care permit cuprului să se scurgă în apă) și la persoanele care au boala Wilson, o boală rară, autozomală recesivă (68).

Seleniul

Seleniul este un oligoelement esențial în corpul uman fiind constituent al unor enzime cu rol antioxidant, cum sunt glutatation peroxidaza, tioredoxin reductaza, metionin sulfoxid reductaza.

Seleniul se regăsește frecvent în produsele nutricosmetice deoarece în procesul de îmbătrânire stresul oxidativ are implicații semnificative, iar seleniul contribuie la ameliorarea inflamațiilor cauzate de speciile reactive de oxigen (ROS) și reduce procesul de distrugere al ADN-ului.

Numeroase studii clinice au evidențiat că mecanismele prin care seleniul combate îmbătrânirea sunt legate de activitatea sa celulară. S-a observat că suplimentarea cu seleniu, *in vivo*, reduce semnificativ concentrațiile de malondialdehidă (biomarker al stresului oxidativ) și îmbunătățește activitatea superoxid dismutazei, a glutation peroxidazei și capacitatea antioxidantă de a antagoniza îmbătrânirea indusă de către D-galactoză (69). În urma studiilor clinice realizate privind seleniul și acțiunea sa asupra procesului de îmbătrânire, s-a clarificat faptul că suplimentarea cu seleniu are roluri antiinflamatoare și anti-îmbătrânire (70).

Deși este cunoscut că DZR de seleniu în cazul adulților este de 55 mcg, sunt necesare mai multe studii pentru a determina doza zilnică ideală de seleniu pentru a obține un beneficiu maxim al pielii. Doza maximă tolerată este de 400 mcg.

Efecte adverse

Un aport excesiv de seleniu produce un miros de usturoi în respirație și un gust metalic în gură. Cele mai frecvente semne clinice ale consumului cronic de seleniu, sunt pierderea părului și fragilitate până la pierdere a unghiilor. Alte simptome includ leziuni ale pielii și ale sistemului nervos, greață, diaree, erupții cutanate, dinți pătați, oboseală, iritabilitate și anomalii ale sistemului nervos (71).

Zincul

Zincul este un cofactor important pentru activitatea și apărarea celulară. Protejează împotriva peroxidării lipidelor, citotoxicității induse de UV și stresului oxidativ indus de ROS. Joacă un rol major în vindecarea rănilor și supraviețuirea celulelor keratinocite și are, de asemenea, un efect antiinflamator prin împiedicarea moleculei de adeziune intercelulară 1, un marker pro-inflamator al keratinocitelor și scăderea producției de oxid nitric (72).

O dovadă a importanței zincului în afecțiunile pielii o reprezintă chiar simptomatologia deficitului de zinc în care se pot observa leziuni cutanate, întârzierea vindecării rănilor, pierderea părului, precum și alte simptome ca diaree, pierderea apetitului, retard de creștere.

DZR de zinc este de 11 mg în cazul bărbaților și de 8 mg în cazul femeilor, sursele principale fiind stridiile, fructele de mare, carnea roșie, nucile și cerealele. Doza maximă tolerată este de 40 mg.

Efecte adverse

Efectele adverse în cazul intoxicației acute cu zinc includ greață, vărsături, pierderea poftelor de mâncare, crampe abdominale, diaree și dureri de cap. Un aport cronic ridicat de zinc poate duce la dezechilibre minerale și anume scăderea nivelurilor de cupru și fier, consecință fiind o funcție imunitară scăzută (71).

Ca în cazul tuturor produselor fără prescripție medicală, dozele de vitamine și minerale din nutricosmetice trebuie să respecte dozele zilnice recomandate. O atenție deosebită trebuie acordată persoanelor care folosesc mai multe tipuri de suplimente alimentare ce pot conține unele ingrediente comune, riscând astfel un aport ce depășește dozele maxim admise.

Compuși naturali

Ca parte a dietei, plantele reprezintă o sursă importantă de nutrienți, nu numai vitamine și minerale, ci și diverși compuși cu rol semnificativ în sănătatea umană. Efectele compușilor naturali asupra sănătății sunt cunoscute din cele mai vechi timpuri, plantele reprezentând surse importante în medicina tradițională a fiecărui popor.

Multiplele efecte benefice ale compușilor naturali, dar și considerente economice cum ar fi disponibilitatea materiilor prime sau sustenabilitatea surselor sunt motive pentru care aceste substanțe sunt foarte des utilizate în industria suplimentelor alimentare.

Implicațiile stresului oxidativ în procesul de îmbătrânire sunt dovedite clinic; ROS sunt responsabile pentru majoritatea modificărilor patologice ale pielii umane, cum ar fi: deteriorarea ADN-ului, răspunsul inflamator, producția redusă de antioxidanți și activarea / inhibarea a diferiților factori de semnalizare care duc la degradarea colagenului și a elastinei. Ridurile, petele de vârstă și pierderea tonusului pielii sunt câteva dintre modificările vizuale care reflectă procesul de îmbătrânire (73).

Compușii naturali utilizați în produsele nutricosmetice sunt preponderent substanțe cu efect antioxidant cum sunt polifenolii sau carotenoizii.

Polifenolii

Polifenolii sunt un grup foarte diversificat de compuși naturali alcătuit din trei categorii principale: acizi fenolici, flavonoizi și nonflavonoizi (74). Acești compuși sunt extrem de studiați ca agenți anti-îmbătrânire datorită activității lor antioxidante.

Un studiu specific cu privire la potențialele utilizări în nutricosmetică a compușilor polifenolici a fost realizat de *Royer și colab.* care au analizat extractele bogate în polifenoli obținute din diverse specii de arțar, mesteacăn și pin. Rezultatele lor au arătat că extractele au potențial de inhibare a ROS și capacitate de a inhiba enzimele implicate în pierderea elasticității pielii și a hiperpigmentării și ar putea acționa ca agenți anti-îmbătrânire (75).

Principalii compuși polifenolici întâlniți în nutricosmetice sunt resveratrol, quercetol (sinonim quercetină), curcumină și catechine / epigallocatechină 3-O-galat (EGCG) (76,77). Numeroase cercetări au stabilit că la baza beneficiilor pe care le au acești compuși stau mecanismele antioxidante și antiinflamatoare (78).

Includerea polifenolilor în produsele nutricosmetice poate ridica probleme de formulare cu privire la stabilitatea și biodisponibilitatea acestora. Conținutul polifenolic al unui produs este foarte ușor influențat de o serie de reacții cauzate de aciditate, căldură, lumină și prezența anumitor enzime care pot apărea în timpul procesării fructelor și legumelor proaspete (79). Solubilitatea relativ scăzută în apă reprezintă un dezavantaj care influențează biodisponibilitatea.

De aceea, formularea polifenolilor necesită unele metode pentru a le proteja cum ar fi includerea în forme lipozomale sau formarea de complecși cu solubilitatea mai mare.

Carotenoizii

Carotenoizii sunt metaboliți izoprenoidici sintetizați de toate organismele capabile să facă fotosinteză, iar pentru om sunt substanțe nutritive esențiale, aportul exogen fiind necesar pentru producerea de retinoizi precum vitamina A (80). Acești compuși reprezintă cei mai eficienți agenți de neutralizare a oxigenului singlet (1O_2) din sistemele biologice cu rol protectiv împotriva deteriorării oxidative cauzate de lumina UV a țesuturilor în care se acumulează: β -caroten în piele și luteină și zeaxantină în macula lutea (81).

Mai multe studii au demonstrat că suplimentele cu carotenoizi protejează pielea de eritemul indus de UV (82–84). Pe lângă efectul fotoprotector aceștia au dovedit

efectele benefice și în prevenirea și ameliorare îmbătrânirii pielii (elasticitate și hidratare a pielii îmbunătățite, textura pielii, riduri și pete de vârstă) (85).

Prin urmare, includerea carotenoizilor ca ingrediente antioxidante în nutricosmetice este justificată de efectele lor și de acumularea lor în țesutul țintă, pielea.

Concluzii

Procesul de îmbătrânire și implicit starea generală de sănătate sunt influențate de trei factori principali: genetica și istoricul familial; stilul de viață și exercițiile fizice și nu în ultimul rând dieta și nutriția. Probabil, nutriția este cea mai abordabilă soluție în prevenirea îmbătrânirii și morbidității asociate acesteia (86), iar multitudinea de produse nutricosmetice reprezintă o dovadă în acest sens.

Ingredientele active din nutricosmetice pot fi clasificate în două categorii: cele care suplinesc elementele structurale cheie în menținerea sănătății pielii, colagenul și acidul hialuronic, și cele care previn distrugerea țesuturilor prin mecanisme indirecte cum ar fi cel antioxidant, în această categorie putând fi incluse vitaminele, mineralele și compușii naturali.

Colagenul reprezintă principalul element structural al pielii ce suferă modifică pe parcursul vieții determinând aspectul general al pielii îmbătrânite. Menținerea nivelurilor de colagen din tinerețe până la bătrânețe reprezintă o provocare deoarece intervenții se pot realiza doar asupra factorilor extrinseci. Acesta este și motivul pentru care colagenul reprezintă principalul ingredient în produsele nutricosmetice, cercetările orientându-se atât spre găsire unor surse sustenabile și eficiente cât și spre optimizarea metodelor de extracție și descoperirea compoziției calitative și cantitative perfecte.

Suplimentarea dietei cu peptide de colagen s-a dovedit a fi eficientă în încetinirea procesului de îmbătrânire contribuind astfel la creșterea calității vieții. După cum s-a putut observa nu toate produsele ce conțin colagen sunt echivalente, dimpotrivă, diferențele între acestea fiind foarte mari. Alegerea unui produs ce conține o formă de colagen testată clinic reprezintă întotdeauna un avantaj.

Chiar dacă acidul hialuronic produce efecte rapide atunci când este administrat printr-o metodă invazivă, aportul oral a arătat că poate fi un ingredient promițător în nutricosmetică.

O dietă echilibrată care să furnizeze toate categoriile de macro și micro-nutrienți alături de protecția față de radiațiile UV reprezintă modalitatea cea mai simplă de încetinirea a procesului de îmbătrânire. Totuși, pe cât de simplu pare, stilul de viață al omului contemporan este caracterizat de viteză, astfel că utilizarea unor suplimente alimentare concentrate în ingrediente funcționale a devenit o variantă mult mai facilă.

Bibliografie

1. Faria-Silva C, Ascenso A, Costa AM, Marto J, Carvalheiro M, Ribeiro HM, et al. Feeding the skin: A new trend in food and cosmetics convergence. *Trends in Food Science and Technology*. 2020.
2. European Union. Regulation (EC) No 1223/2009. *Off J Eur Union*. 2009;
3. Dini I, Laneri S. Nutricosmetics: A brief overview. *Phytotherapy Research*. 2019.
4. European Union. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the member states relating to food supplements. *Official Journal L 183, 12/07/2002* 2002.
5. Nutricosmetics Market | Growth | Trends | Forecast [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/nutricosmetics-market>
6. Mapped: The Median Age of the Population on Every Continent [Internet]. [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://www.visualcapitalist.com/mapped-the-median-age-of-every-continent/>
7. Nutricosmetics Market Size, Share, Trends | Industry Report, 2025 [Internet]. [cited 2020 May 11]. Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/nutricosmetics-industry>
8. Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin. *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin*. 2019.
9. Ricard-Blum S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;
10. Aguirre-Cruz G, León-López A, Cruz-Gómez V, Jiménez-Alvarado R, Aguirre-Álvarez G. Collagen hydrolysates for skin protection: Oral administration and topical formulation. *Antioxidants*. 2020.
11. Czajka A, Kania EM, Genovese L, Corbo A, Merone G, Luci C, et al. Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general wellbeing. *Nutr Res*. 2018;
12. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligiel SEG, Kang S, Fisher GJ, et al. Decreased Collagen Production in Chronologically Aged Skin. *Am J Pathol*. 2006;
13. Avila Rodríguez MI, Rodríguez Barroso LG, Sánchez ML. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018.
14. León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, Vargas-Torres A, Zeugolis DI, Aguirre-Álvarez G. Hydrolyzed collagen-sources and applications. *Molecules*. 2019.
15. Wang W, Li Z, Liu J, Wang Y, Liu S, Sun M. Comparison between thermal hydrolysis and enzymatic proteolysis processes for the preparation of tilapia skin. *Czech J Food Sci*. 2013;
16. Skov K, Oxfeldt M, Thøgersen R, Hansen M, Bertram HC. Enzymatic hydrolysis of a collagen hydrolysate enhances postprandial absorption rate—a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2019;

17. Koizumi S, Inoue N, Shimizu M, Kwon C ju, Kim H young, Park KS. Effects of Dietary Supplementation with Fish Scales-Derived Collagen Peptides on Skin Parameters and Condition: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Int J Pept Res Ther.* 2018;
18. Proksch E, Schunck M, Zague V, Segger D, Degwert J, Oesser S. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;
19. Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V, Oesser S. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: A double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol.* 2013;
20. Schunck M, Zague V, Oesser S, Proksch E. Dietary Supplementation with Specific Collagen Peptides Has a Body Mass Index-Dependent Beneficial Effect on Cellulite Morphology. *J Med Food.* 2015;
21. Hexsel D, Zague V, Schunck M, Siega C, Camozzato FO, Oesser S. Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosmet Dermatol.* 2017;
22. Asserin J, Lati E, Shioya T, Prawitt J. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: Eevidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Cosmet Dermatol.* 2015;
23. Sugihara F, Inoue N, Wang X. Clinical effects of ingesting collagen hydrolysate on facial skin properties: -A randomized, placebo-controlled, double-blind trial-. *Japanese Pharmacol Ther.* 2015;
24. 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.* 2016;
25. Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An Insight into the Changes in Skin Texture and Properties following Dietary Intervention with a Nutricosmeceutical Containing a Blend of Collagen Bioactive Peptides and Antioxidants. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017;
26. Schwartz SR, Park J. Ingestion of BioCell Collagen®, a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract; enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs. *Clin Interv Aging.* 2012;
27. Schwartz SR, Hammon KA, Gafner A, Dahl A, Guttman N, Fong M, et al. Novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract improves facial epidermis and connective tissue in healthy adult females: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Ther Health Med.* 2019;
28. Denis A, Brambati N, Dessauvages B, Guedj S, Ridoux C, Meffre N, et al. Molecular weight determination of hydrolyzed collagens. *Food Hydrocoll.* 2008;
29. Bilek SE, Bayram SK. Fruit juice drink production containing hydrolyzed collagen. *J Funct Foods.* 2015;
30. Vasvani S, Kulkarni P, Rawtani D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2019.
31. Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biology.* 2019.
32. Chen LH, Xue JF, Zheng ZY, Shuhaidi M, Thu HE, Hussain Z. Hyaluronic acid, an efficient biomacromolecule for treatment of inflammatory skin and joint diseases: A review of recent developments and critical appraisal of preclinical and clinical investigations. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2018.

33. Shin WJ, Noh HJ, Noh YW, Kim S, Um SH, Lim YT. Hyaluronic acid-supported combination of water insoluble immunostimulatory compounds for anti-cancer immunotherapy. *Carbohydr Polym.* 2017;
34. Dosio F, Arpicco S, Stella B, Fattal E. Hyaluronic acid for anticancer drug and nucleic acid delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2016.
35. Luo Y, Cheng YW, Yu CY, Liu RM, Zhao YJ, Chen DX, et al. Effects of hyaluronic acid on differentiation of human amniotic epithelial cells and cell-replacement therapy in type 1 diabetic mice. *Exp Cell Res.* 2019;
36. Zhao W, Li Y, Zhang X, Zhang R, Hu Y, Boyer C, et al. Photo-responsive supramolecular hyaluronic acid hydrogels for accelerated wound healing. *J Control Release.* 2020;
37. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2018.
38. Zhu J, Tang X, Jia Y, Ho CT, Huang Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery – A review. *International Journal of Pharmaceutics.* 2020.
39. Gallo N, Nasser H, Salvatore L, Natali ML, Campa L, Mahmoud M, et al. Hyaluronic acid for advanced therapies: Promises and challenges. *European Polymer Journal.* 2019.
40. Gutowski KA. Hyaluronic Acid Fillers: Science and Clinical Uses. *Clinics in Plastic Surgery.* 2016.
41. A Study to Compare the Safety and Effectiveness of a Non-FDA Approved Device Dermal Gel Extra (DGE) and an FDA Approved Device for the Correction of Nasolabial Folds (NLFs) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00444626?id=NCT00444626&draw=2&rank=1&load=cart>
42. TEOSYAL® RHA Ultra Deep and Perlane-L® for the Correction of Nasolabial Folds - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02253147?term=hyaluronic+acid&rslt=With&draw=5&rank=37>
43. Philipp-Dormston WG, Eccleston D, De Boule K, Hilton S, Van Den Elzen H, Nathan M. A prospective, observational study of the volumizing effect of open-label aesthetic use of Juvéderm® VOLUMA® with Lidocaine in mid-face area. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16(4):171–9.
44. Kerscher M, Bayrhammer J, Reuther T. Rejuvenating influence of a stabilized hyaluronic acid-based gel of nonanimal origin on facial skin aging. *Dermatologic Surg.* 2008 May;34(5):720–6.
45. Eccleston D, Murphy DK. Juvéderm® volbella™ in the perioral area: A 12-month prospective, multicenter, open-label study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2012 Oct 25;5:167–72.
46. Raspaldo H, Chantrey J, Belhaouari L, Saleh R, Murphy DK, Acquilla R, et al. Juvéderm Volbella with Lidocaine for lip and perioral enhancement: A prospective, randomized, controlled trial. In: *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open.* 2015.
47. Philipp-Dormston WG, Hilton S, Nathan M. A prospective, open-label, multicenter, observational, postmarket study of the use of a 15 mg/mL hyaluronic acid dermal filler in the lips. *J Cosmet Dermatol.* 2014;
48. Rivkin A, Weinkle SH, Hardas B, Weiss RA, Glaser DA, Biesman BS, et al. Safety and Effectiveness of Repeat Treatment With VYC-15L for Lip and Perioral Enhancement: Results From a Prospective Multicenter Study. *Aesthetic Surg J.* 2019;
49. Safety and effectiveness of the hyaluronic acid injectable gel, VYC-15L, for lip and perioral enhancement: multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2016;

50. Abduljabbar MH, Basendwh MA. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *J Dermatology Dermatologic Surg.* 2016;
51. Kawada C, Yoshida T, Yoshida H, Matsuoka R, Sakamoto W, Odanaka W, et al. Ingested hyaluronan moisturizes dry skin. *Nutrition Journal.* 2014.
52. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: An information-rich system. *Eur J Cell Biol.* 2006;
53. Kawada C, Yoshida T, Yoshida H, Sakamoto W, Odanaka W, Sato T, et al. Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800 k and 300 k) improves dry skin conditions: A randomized, double blind, controlled study. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;
54. Oe M, Sakai S, Yoshida H, Okado N, Kaneda H, Masuda Y, et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles: A double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;
55. Caritá AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. Vol. 24, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine.* Elsevier Inc.; 2020. p. 102117.
56. May JM, Qu ZC. Transport and intracellular accumulation of vitamin C in endothelial cells: Relevance to collagen synthesis. *Arch Biochem Biophys.* 2005;
57. Draelos ZD. Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. *Clin Dermatol.* 2010;
58. Łukawski M, Dalek P, Borowik T, Foryś A, Langner M, Witkiewicz W, et al. New oral liposomal vitamin C formulation: properties and bioavailability. *J Liposome Res.* 2020;
59. Vitamin C - Health Professional Fact Sheet [Internet]. [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
60. Thiele JJ, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. *Molecular Aspects of Medicine.* 2007.
61. Vitamin E - Health Professional Fact Sheet [Internet]. [cited 2020 May 27]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>
62. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2018.
63. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacology and Physiology.* 2018.
64. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2020.
65. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A Review of the Use of Biotin for Hair Loss. *Skin Appendage Disorders.* 2017.
66. Biotin - Health Professional Fact Sheet [Internet]. [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Biotin-HealthProfessional/>
67. Borkow G. Using Copper to Improve the Well-Being of the Skin. *Curr Chem Biol.* 2015;
68. Copper - Health Professional Fact Sheet [Internet]. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Copper-HealthProfessional/>
69. Wu X, Cheng J, Wang X. Dietary Antioxidants: Potential Anticancer Agents. *Nutrition and Cancer.* 2017.
70. Cai Z, Zhang J, Li H. Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging Clinical and Experimental Research.* 2019.

71. Selenium - Health Professional Fact Sheet [Internet]. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>
72. Driscoll MS, Kwon EKM, Skupsky H, Kwon SY, Grant-Kels JM. Nutrition and the deleterious side effects of nutritional supplements. *Clin Dermatol*. 2010;
73. Lephart ED. Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. *Ageing Research Reviews*. 2016.
74. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*. 2010.
75. Royer M, Prado M, García-Pérez ME, Diouf PN, Stevanovic T. Study of nutraceutical, nutricosmetics and cosmeceutical potentials of polyphenolic bark extracts from Canadian forest species. *PharmaNutrition*. 2013;
76. GRAMZA A, KORCZAK J, AMAROWICZ R. Tea polyphenols - their antioxidant properties and biological activity - : A review. *Polish J food Nutr Sci*. 2005;
77. Russo GL, Spagnuolo C, Russo M, Tedesco I, Moccia S, Cervellera C. Mechanisms of aging and potential role of selected polyphenols in extending healthspan. *Biochemical Pharmacology*. 2020.
78. Hewlings S, Kalman D. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*. 2017;
79. Debelo H, Li M, Ferruzzi MG. Processing influences on food polyphenol profiles and biological activity. *Current Opinion in Food Science*. 2020.
80. Rodriguez-Concepcion M, Avalos J, Bonet ML, Boronat A, Gomez-Gomez L, Hornero-Mendez D, et al. A global perspective on carotenoids: Metabolism, biotechnology, and benefits for nutrition and health. *Progress in Lipid Research*. 2018.
81. Anunciato TP, da Rocha Filho PA. Carotenoids and polyphenols in nutricosmetics, nutraceuticals, and cosmeceuticals. *J Cosmet Dermatol*. 2012;
82. Stahl W, Heinrich U, Wiseman S, Eichler O, Sies H, Tronnier H. Dietary Tomato Paste Protects against Ultraviolet Light-Induced Erythema in Humans. *J Nutr*. 2001;
83. Heinrich U, Gärtner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H, Tronnier H, et al. Supplementation with β -Carotene or a Similar Amount of Mixed Carotenoids Protects Humans from UV-Induced Erythema. *J Nutr*. 2003;
84. Lee J, Jiang S, Levine N, Watson RR. Carotenoid supplementation reduces erythema in human skin after simulated solar radiation exposure. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;
85. Balić A, Mokos M. Do we utilize our knowledge of the skin protective effects of carotenoids enough? *Antioxidants*. 2019.
86. Sharma R, Padwad Y. Perspectives of the potential implications of polyphenols in influencing the interrelationship between oxi-inflammatory stress, cellular senescence and immunosenescence during aging. *Trends in Food Science and Technology*. 2020.