

Strona czasopisma: <http://analit.agh.edu.pl/>

Czy retinol sprawi, że będziesz wiecznie młody?

Will retinol make you young forever?

Klaudia Zubek, Patryk Waszczuk

AGH Akademia Górniczo-Hutnicza, Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki, al. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków, Polska

ABSTRAKT: Starzenie się skóry jest złożonym procesem biologicznym, na który wpływa kombinacja czynników wewnętrznych jak i zewnętrznych. Starzejąca się skóra posiada zmarszczki, nierówny koloryt oraz traci elastyczność. Chociaż naturalne starzenie jest uwarunkowane genetycznie i nieuniknione, to starzeniu zewnętrznemu można zapobiegać. Dlatego też od dziesięcioleci starano się opracowywać strategie, które będą przeciwdziałać jego oznakom. Wśród różnych metod leczenia miejscowego retinoidy są jednymi z najczęściej stosowanych składników aktywnych, co do których istnieją dowody kliniczne potwierdzające ich działanie. Po zastosowaniu miejscowym estry retinolu ulegają hydrolizie do retinolu, następnie utlenieniu do retinaldehydu a w konsekwencji retinol jest przekształcany w biologicznie aktywny kwas retinowy (tretynoinę). Zgodnie z ich szlakiem metabolicznym aktywność przedstawicieli retinoidów wzrasta w następującej kolejności: estry retinolu << retinol < retinaldehyd < kwas retinowy, przy czym tolerancja na przedstawione substancje jest odwrotna. Retinoidy są obecnie jednymi z najczęściej stosowanych związków przeciwstarzeniowych, ponieważ mogą indukować biosyntezę kolagenu, równocześnie hamując jego degradację. Retinol jest w stanie zmniejszyć oznaki wczesnego starzenia się skóry wywołanego promieniowaniem UV, niwelować zmarszczki, wspomagać elastyczność skóry oraz poprawiać jej pigmentację.

ABSTRACT: Skin aging is a complex biological process influenced by a combination of internal as well as external factors. Aging skin has wrinkles, uneven skin tone and loses elasticity. While natural aging is genetic and inevitable, external aging can be prevented. Therefore, for decades there have been efforts to develop strategies to counteract its signs. Among the various topical treatments, retinoids are among the most widely used active ingredients for which there is clinical evidence of their effects. After topical application, retinyl esters are hydrolyzed to retinol, then oxidized to retinaldehyde and consequently retinol is converted to biologically active retinoic acid (tretinoin). According to their metabolic pathway, the activity of retinoid representatives increases in the following order: retinyl esters << retinol < retinaldehyde < retinoic acid, while the tolerance to the substances presented is reversed. Retinoids are currently one of the most widely used anti-aging compounds because they can induce collagen biosynthesis while inhibiting collagen degradation. Retinol is able to reduce signs of early UV-induced skin aging, diminish wrinkles, promote skin elasticity and improve skin pigmentation.

Słowa kluczowe: retinoidy, retinol, retinal, kwas retinowy, retinaldohyd

1. Wstęp

Starzenie się skóry jest złożonym procesem biologicznym, na który wpływa kombinacja czynników wewnętrznych jak i zewnętrznych. Starzejąca się skóra posiada zmarszczki, nierówny koloryt oraz traci elastyczność, co jest wynikiem różnych procesów na poziomie molekularnym. Procesy starzenia mogą być stymulowane zarówno przez źródła wewnętrzne jak i zewnętrzne. Chociaż naturalne starzenie jest uwarunkowane genetycznie i nieuniknione to starzeniu zewnętrznemu można zapobiegać. Fotostarzenie wynikające z promieniowania UV jest identyfikowane jako najważniejszy czynnik zewnętrzny, który przyspiesza proces starzenia. Obecnie temat kuracji przeciwstarzeniowych skóry jest mocno eksplorowany, nieraz obejmuje różne podejścia do odmładzania, poprawy kondycji i wyglądu skóry. Wśród różnych metod leczenia miejscowego retinoidy są jednymi z najczęściej stosowanych składników aktywnych, co do których istnieją dowody kliniczne potwierdzające ich

działanie. Często kuracja przeciwstarzeniowa łączona jest z kuracją przeciwdziałającą fotostarzeniu, do której możemy zaliczyć regularne nakładanie filtrów przeciwsłonecznych [1].

Termin „retinoid” odnosi się do syntetycznych oraz naturalnych analogów witaminy A. Zgodnie z tą ostatnią definicją retinoidy to cząsteczki, które mogą wiązać się i aktywować odpowiednie receptory jądrowe oraz indukować transkrypcję odpowiednich genów bezpośrednio lub po przemianie metabolicznej [2]. Retinoidy mają szerokie zastosowanie w kosmetyce, będąc silnym środkiem dermatologicznym stosowanym w trądziku, łuszczycy i innych chorobach skóry.

Retinoidy są to związki zarówno naturalnych, biologicznie czynnych form witaminy A (retinolu, retinalu i kwasu retinowego), jak i ich syntetyczne analogi. Retinoidy pochodzenia syntetycznego posiadają w swoim łańcuchu pierścień benzenowy zamiast cykloheksanu (etretynat, acytretyna, tazaroten). Ze względu na budowę molekularną i właściwości retinoidy można podzielić na trzy generacje:

- pierwsza generacja – są to retinoidy naturalne, związki monoaromatyczne, które posiadają działanie nieselektywnie. Do tej grupy zaliczamy retinol (witamina A) i jego metabolity – retinal, tretinoina, izotretinoina.
- druga generacji – są to retinoidy pochodzenia syntetycznego, monoaromatyczne, w których pierścień cykloheksenowy jest zastąpiony pierścieniem benzenowym. Do retinoidów drugiej generacji zaliczamy: etretynat, acytretyna.
- trzecia generacja – poliaromatyczne retinoidy powstające w wyniku cyklizacji łańcucha bocznego polienu, charakteryzujące się selektywnym działaniem wobec receptora (arotynoid, adapalen, tazaroten) [3].

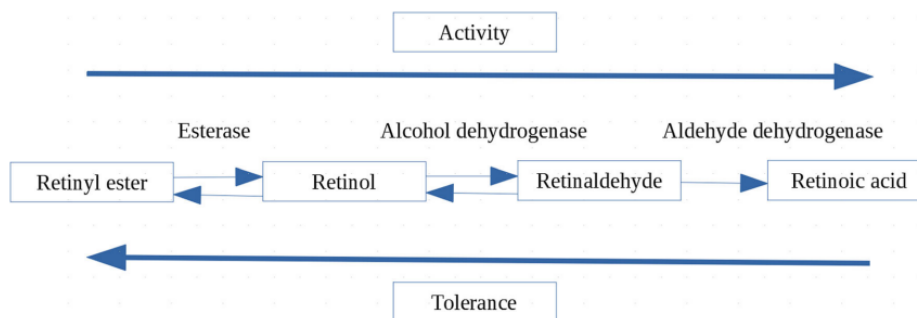
W kosmetykach powszechnie dostępnych dla konsumentów wykorzystywane są retinoidy pierwszej generacji, dlatego też w niniejszym artykule zostaną one dokładniej omówione.

2. Retinoidy

2.1. Szlak metaboliczny retinoidów

Retinoidy pierwszej generacji posiadają szlak metaboliczny rozpoczynający się od estru retinolu a kończący na biologicznie aktywnej formie – kwasie retinowym. Po zastosowaniu miejscowym estry retinolu ulegają hydrolizie do retinolu za sprawą enzymu – esterazy. Następnie na drodze dwuetapowego utlenienia retinol przekształcany jest w biologicznie aktywny kwas retinowy (tretinoinę). Po wejściu do komórki dehydrogenaza retinolu (RDH) lub dehydrogenaza alkoholowa (ADH) katalizują utlenianie retinolu do retinalu. Ta reakcja może być odwrócona przez ten sam enzym. Ponadto wiele enzymów może katalizować reakcję odwrotną, czyli konwersję z retinamidu do retinolu. Wskazuje to na obecność dodatkowego mechanizmu regulującego miejscowe stężenie retinolu w tkankach [4]. Następnie retinol jest utleniany do kwasu retinoidowego przez dehydrogenazę retinaldohydową (RALDH) lub niektóre enzymy z rodziny CYP. Ta reakcja jest nieodwracalna [3].

Zgodnie z ich szlakiem metabolicznym aktywność retinoidów pierwszej generacji wzrasta w następującej kolejności: estry retinolu << retinol < retinaldehyd < kwas retinowy. Tolerancja natomiast maleje wraz ze wzrostem aktywności. Przy stosowaniu miejscowym istotny jest fakt, iż retinol, aldehyd retinolowy i estry retinolu muszą zostać przekształcone w biologicznie aktywną formę – tretinoinę, aby zaobserwować, iż działanie przeciwstarzeniowe [1].



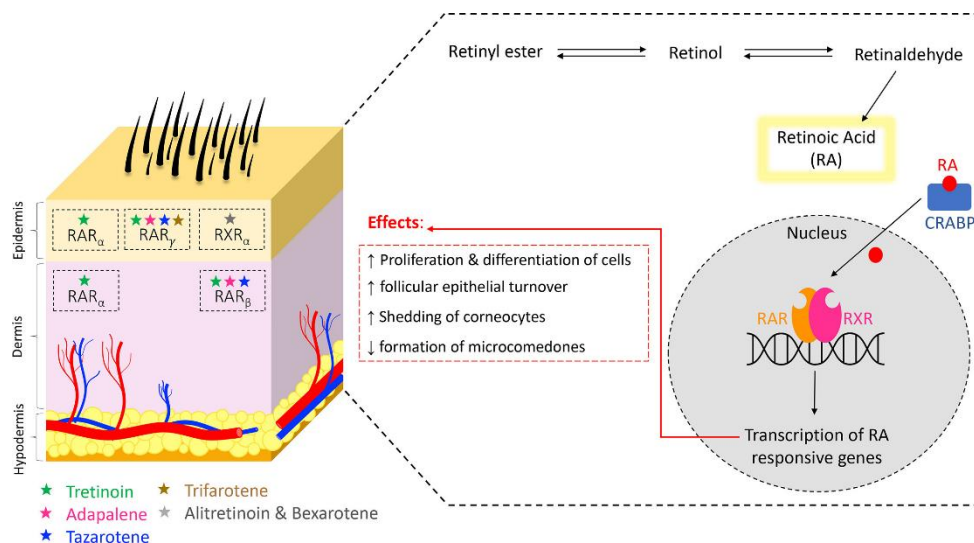
Rysunek 1. Szlak metaboliczny retinoidów [1].

2.2. Mechanizm działania retinoidów

Głównym miejscem działania retinoidów są komórki naskórka, znane jako keratynocyty, czyli komórki biorące udział w procesie keratynizacji, który polega na wytwarzaniu płaskich płytek zbudowanych z białka zwanego keratyną, odpowiedzialnego m.in. za stan i wygląd naskórka. W trakcie tego procesu komórki keratynocytów stopniowo obumierają tworząc zewnętrzną, zrogowaciałą warstwę naskórka, która jest nierozpuszczalna dla wody i ulega okresowemu złuszczeniu [5].

Ze względu na lipofilowy charakter retinoidów, do ich transportu są potrzebne określone białka - przede wszystkim cytozolowe białko wiążące retinol (CRBP), wykazujące powinowactwo do retinolu oraz cytozolowe białko wiążące kwas retinowy (CRABP), wiążące kwas retinowy. Oba białka posiadają dwa podtypy: I i II. Okazuje się, iż stężenie wewnątrzkomórkowe retinoidów jest uwarunkowane ich wiązaniem z komórkowym CRABP I i II [3], przy czym badania wskazują na to, że CRABP II występuje znacznie częściej niż CRABP I. Cytozolowe białko wiążące kwas retinowy typu II stanowi główną formę występującą w naskórku, natomiast typ I pełni jedynie funkcję modulatora poziomu kwasu retinowego w różnych tkankach [6,7].

Przez taką zależność retinoid po wejściu do komórek musi najpierw zostać przekształcony w biologicznie aktywną formę, czyli kwas retinowy. Po konwersji zostaje związany z CRABP i przetransportowany do jądra. Tam pod wpływem komórkowego białka wiążącego kwas retinowy dochodzi do aktywacji odpowiednich receptorów jądrowych - receptory kwasu retinowego (RAR), których naturalnym ligandem jest kwas retinowy oraz receptory retinoidowe X (RXR), gdzie naturalnym ligandem jest kwas 9-cis-retinowy. Dzięki takim oddziaływaniom retinoidy są w stanie biologicznie oddziaływać na wybrane tkanki, narządy i komórki. Następnie tak związany kwas retinowy z receptorem powodują aktywację receptorów w postaci dimerów i wiązanie z elementami odpowiedzi na kwas retinowy na genach docelowych (z domeną odpowiedzi DNA), tym samym wywołując aktywację czynników transkrypcyjnych [3]. Te z kolei aktywują syntezę naskórkowego czynnika wzrostu wiążącego heparynę (HB-EGF) [8] i amfireduliny [9], które poprzez interakcję z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGF-R) powodują proliferację keratynocytów podstawnych, indukując tym samym pogrubienie naskórka. Poprzez to działanie retinoidy pobudzają zrzucanie z powierzchni skóry zrogowaciałych, dojrzałych i martwych komórek [10]. Uproszczony schemat mechanizmu działania retinoidów został przedstawiony na **Rysunku 2**.





Rysunek 2. Mechanizm działania retinoidów w naskórku [11].

2.3. Kosmeceutyki

Kosmetyki komercyjne (kosmeceutyki) zawierają zwykle retinol, retinaldehyd lub estry retinyłu. Termin kosmeceutyki jest używany w odniesieniu do produktów kosmetycznych zawierających składniki aktywne, dla których deklarowane jest działanie "podobne do leku" na strukturę i funkcję skóry, i są one wyróżniane jako podgrupa pomiędzy produktami kosmetycznymi a miejscowymi lekami na receptę. Jednak ze względu na ich klasyfikację jako kosmeceutyki, nie są wymagane rygorystyczne badania bezpieczeństwa i skuteczności przed wprowadzeniem na rynek. Ponieważ retinoidy obecne jako składniki aktywne w kosmeceutykach muszą być po aplikacji przekształcone do tretinoiny, badacze kwestionują ich skuteczność w porównaniu z tretinoiną [12].

Tabela 1. Kosmetyki komercyjne zawierające retinoidy.

Kosmetyk	Marka	Składnik aktywny	Cena
	La Roche-Posay	Retinol	149.99 zł / 30 ml
	Nacomi	Retinol 0.25 %	29.90 zł / 30 ml



Basiclab

Retinol 0.5 %

149.90 zł/ 30 ml



Basiclab

Retinal 0.07 %

154.90 zł/30 ml

2.4. Estry retinyłu

Estry retinyłu, takie jak octan i palmitynian retinyłu aby przekształcić się w tretinoinę wymagają trzech konwersji, z czego wynika ich wysoka stabilność. Skutkuje to zmniejszoną skutecznością oraz zmniejszonymi właściwościami przeciwzmarszczkowymi (mniejszy wzrost grubości naskórka) w porównaniu z retinolem i kwasem retinowym [13]. Mimo to, są powszechnie stosowane w kosmeceutykach [3]. Palmitynian retinyłu (RP) jest najbardziej rozpowszechnioną formą estrów retinolu, jednak żadne opublikowane badanie kliniczne nie dotyczyło wyłącznie zastosowania RP jako środka przeciwstarzeniowego. Istnieje opublikowane badanie, w którym porównano działanie przeciwstarzeniowe dwóch różnych komercyjnych produktów kosmetycznych zawierających RP. Jednak zawartość RP w preparatach nie została ujawniona [1,14].

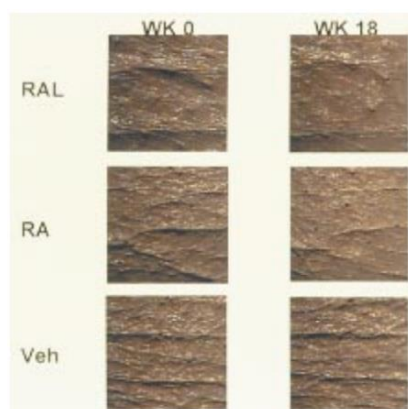
2.5. Retinol

Retinol jest związkiem o wielofunkcyjnym działaniu na fotouszkodzoną skórę, m.in. indukuje produkcję kwasu hialuronowego, kolagenu i elastyny, a także proliferację i różnicowanie naskórka. W porównaniu z tretinoiną, retinol jest około dziesięciokrotnie mniej silny. Maksymalne zalecane stężenie retinolu w kremach do rąk i twarzy oraz innych kosmetykach typu leave-on lub rinse-off wynosi 0.3%. Potrzeba stabilizacji preparatów retinolu jest dobrze znana ze względu na jego wrażliwość na światło, tlen, ciepło i metale ciężkie. Ostatnie badanie, w którym oceniono stabilność 12 dostępnych w handlu produktów z zadeklarowanymi retinoidami, potwierdziło niestabilność retinoidów w prawie wszystkich produktach kosmetycznych poprzez długoterminowe i przyspieszone testy stabilności. Zaleca się stabilizację retinolu w kosmetykach poprzez odpowiednią formułację, ponieważ retinol w preparatach kosmetycznych jest zazwyczaj stabilny przez okres krótszy niż 6 miesięcy, jeśli jest wytwarzany w atmosferze obojętnej i przechowywany np. na przykład w aluminiowych tubach w temperaturze 20°C lub niższej [1]. Jego głównym zadaniem jest hamowanie ekspresji kolagenazy [3], czyli białka zdolnego do rozszczepiania kolagenu [15], a jego mechanizmem działania jest stymulacja syntezy kolagenu typu 1 i glikozaminoglikany (GAG) będące związkami z grupy heteropolisacharydów występujących w organizmach jako specyficznie połączone substancje z białkami stanowiąc elementy strukturalne [3,16].

2.6. Retinal

Retinal jako naturalny prekursor kwasu retinowego posiada korzystny stosunek aktywności do tolerancji podczas miejscowej aplikacji. Przez wielu naukowców retinaldehyd jest uważany za najskuteczniejszy retinoid w kosmeceutykach. Utlenianie aldehydu retinowego do tretinoiny jest zależne od różnicowania keratynocytów. Niski profil podrażnień aldehydu retinowego wynika z ograniczonej pojemności keratynocytów, przez co w głównej mierze jest on przekształcany w estry retinyli, a tylko jego niewielka część jest metabolizowana do tretinoiny, która jest odpowiedzialna za biologiczną aktywność [1]. Preparaty zawierające retinaldehyd w stężeniu 0.05% są uważane za skuteczne i dobrze tolerowane [17].

W porównaniu z estrami retinolu skuteczność retinaldehydu w leczeniu przeciwstarzeniowym jest potwierdzona mocniejszymi dowodami. Kilka badań oceniało skuteczność aldehydu retinowego na starzejącą się i fotostarzejącą się skórę [18-20]. Creidi wraz z zespołem [21] przeprowadził porównawcze badanie kliniczne i ocenił skuteczność i tolerancję 0.05% kremu z retinaldehydem w porównaniu z kremem 0.05% tretinoiny i nośnikiem u pacjentów z fotouszkodzoną skórą (**Tabela 1**). Oba preparaty były uznane za skuteczne na podstawie ocenianych zmian w głębokości oraz szorstkości zmarszczek, w przypadku tretinoiny zaobserwowano u pacjentów większe miejscowe podrażnienie. Jednak nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w ocenianych parametrach między retinaldehydem a tretinoiną [1]. Natomiast Kwon [22] przeprowadził 3-miesięczne randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność 0.1% i 0.05% kremów z retinaldehydem u 40 kobiet. Dane wykazały poprawę fotostarzejącej się skóry pod względem nawilżenia, zmniejszenia głębokości i szorstkości zmarszczek. Jedyną istotną różnicę między obiema grupami zaobserwowano we wskaźniku melaniny, który był wyższy w grupie z 0.1% retinaldehydem [22].



Rysunek 3. Widok repliki silikonowej obrazującej głębokość zmarszczek przed oraz po 18 tygodniach stosowania retinalu (RAL), kwasu retinowego (RA) oraz nośnika (Veh) [21].

Tabela 2. Porównanie działania retinalu i kwasu retinowego.

Retinoid	Rodzaj badania	Czas trwania	Badane substancje	Liczebność próby	Badane parametry	Wyniki
Retinal [21]	Badanie porównawcze całej twarzy	44 tygodnie	Kwas retinowy 0.05% vs retinal 0.05% vs nośnik	125	Profilometria optyczna twarzy, replika silikonowa, głębia i szorstkość zmarszczek	Znaczna redukcja głębokości i szorstkości zmarszczek Brak istotnych różnic między retinalem a kwasem retinowym
Retinal [23]	Badanie porównawcze z podziałem twarzy	12 tygodni	Kwas retinowy 0.025% vs retinal 0.025%	30	Ocena starzenia się skóry (drobne linie i zmarszczki), badanie grubości naskórka	Formuła aldehydu retinowego wykazała lepszą skuteczność przeciwstarzeniową w ocenianych parametrach w porównaniu z tretinoiną

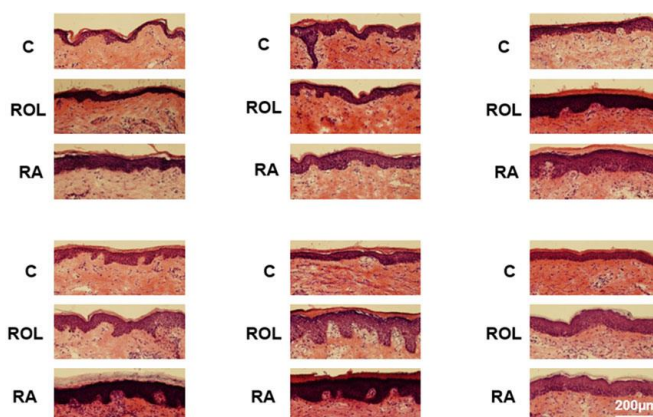
2.7. Kwas retinowy

Tretinoina jest najsilniejszym i najlepiej przebadanym retinoidem pod kątem jego właściwości przeciwstarzeniowych. Miejscowe preparaty tretynoiny (stężenia od 0.01% do 0.4%; najczęściej stosowane to 0.025%, 0.05% lub 0.1%) są zatwierdzone jako leki na receptę w leczeniu trądziku pospolitego, zmarszczek na twarzy i przebarwień. Stanowi ona substancję biologicznie czynną w odniesieniu do właściwości anti-aging [1,3].

Liczne badania kliniczne potwierdziły skuteczność tretynoiny w leczeniu fotostarzenia skóry. Długotrwałe bezpieczeństwo i skuteczność 0.05% tretynoiny w leczeniu umiarkowanych i ciężkich uszkodzeń skóry twarzy oceniano w 2-letnim badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem 204 osób. W badaniu dokonano kuracji naskórka przy użyciu emolientowego kremu z tretinoiną w stężeniu 0.05% [24]. Oprócz tego dokonywano również badań nad skutecznością krótkotrwałą substancji aktywnej [5].

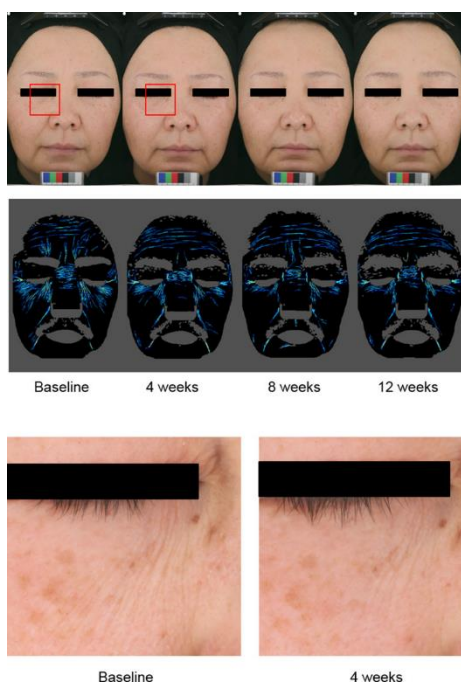
Chociaż najczęściej stosowane preparaty do leczenia starzejącej się skóry zawierają 0.05% tretynoiny, optymalne stężenie, sposób stosowania i czas trwania leczenia muszą być zindywidualizowane poprzez uwzględnienie równowagi pomiędzy skutecznością a podrażnieniem [1]. Ważnym aspektem jest reakcja retinoidalna – przy kontakcie ze skórą kwas powoduje uwolnienie prozapalnych cytokin (białka biorące udział w odpowiedzi odpornościowej, które tworzą tzw. sieć cytokin) powodujące niechciane reakcje porównywalne z alergią. Ogólnie rzecz biorąc, tretinoina w stężeniu 0.025% jest uważana za skuteczną terapeutycznie i posiada wiarygodny profil bezpieczeństwa. W celu uniknięcia reakcji retinoidalnego zapalenia skóry zaleca się rozpoczęcie leczenia od niższego stężenia substancji czynnej i stopniowe zwiększanie stężenia do tolerowanego poziomu poprzez stosowanie nawilżaczy w celu utrzymania nawilżenia skóry [1,25]. Istotną kwestią jest również niestabilność tretynoiny, która jest szczególnie wrażliwa na działanie światła i tlenu. Z tego względu podejmuje się również nanoformulacji tretynoiny oraz opracowania nośników substancji czynnej w celu minimalizacji udowodnionej niestabilności na wymienione czynniki. Izotretinoina jest głównym produktem degradacji tretynoiny pod wpływem światła [1].

Dokonano także porównawczego badania retinolu i kwasu retinowego, gdzie zastosowano preparaty posiadające takie same stężenia (0.1%) obu substancji. Jako rezultat zaobserwowano pogrubienie naskórka na podstawie skrawków tkanki z biopsji skóry, co przedstawiono na **Rysunku 3** [26].



Rysunek 4. Widok zmiany grubości naskórka (kolor czerwony) względem skóry wyjściowej (C), na podstawie biopsji 6 próbek skóry, przy zastosowaniu retinolu (ROL) oraz kwasu retinowego (RA) [26].

Dodatkowo wykazano przy zastosowaniu barwienia immunohistochemicznego zwiększoną syntezę białek prokolagenu I i prokolagenu III w brodawkowatej skórze właściwej. Wykonano także komputerowe obrazowanie skóry poddanej kuracji samego retinolu, co przedstawiono na **Rysunku 4**. Udowodniono tutaj działanie zarówno retinolu i kwasu retinowego, jednak moc działania kwasu była prawie dwukrotnie większa niż w przypadku retinolu [26].



Rysunek 5. Stan skóry oraz głębokość zmarszczek po zastosowaniu kuracji 0.1% retinolem wraz z obrazowaniem komputerowym [26].

2.8. Skutki uboczne stosowania retinoidów.

Retinol, a także inne retinoidy mogą powodować działania niepożądane, które na ogół zależne są od dawki. Objawiają się jako „retinoidowe zapalenie skóry” lub podrażnienie skóry w miejscu aplikacji, któremu towarzyszy zaczerwienienie. Podczas stosowania preparatów z retinolem lub retinalem należy stosować filtry przeciwsłoneczne, gdyż związki te są fototoksyczne i pod wpływem promieniowania UV mogą zacząć działać drażniąco i stawać się przyczyną przebarwień na powierzchni skóry. Z tego też powodu kremy mające w składzie retinoidy powinno aplikować się na noc. Skutkami ubocznymi stosowania retinoidów mogą być [1,27]:

- nadmierne wysuszenie skóry i błon śluzowych,
- swędzenie,
- zwiększona wrażliwość skóry,
- nasiloną potliwość,
- wysypki skórne.

Kolejną istotną kwestią związaną ze stosowaniem retinoidów jest ich potencjalna teratogenność (działanie toksyczne na zarodek lub płód). Teratogenność retinoidów została potwierdzona w przypadku retinoidów przyjmowanych doustnie. W przypadku stosowania miejscowego brak jednoznacznych dowodów potwierdzających, że embriopatia retinoidowa lub inne niekorzystne skutki nie występują. Na podstawie aktualnej wiedzy i dostępnych danych miejscowe stosowanie retinoidów w czasie ciąży nie jest zalecane [1].

2.9. Skutki przerwania kuracji retinoidami..

Niestety efekty i benefity, które niesie ze sobą kuracja z aplikacją retinoidów nie są permanentne oraz utrzymują się w określonym czasie. Wraz z odstawieniem stosowania preparatów zawierających retinoidy następuje nawrót kondycji skóry sprzed rozpoczęcia kuracji. Jednak ze względu na to, iż sam proces keratynizacji, wspomagany przy obecności retinoidów, wymaga czasu, przekłada się istotnie na czas zauważalnego powrotu skóry do wyjściowego stanu. Szacuje się, iż proces keratynizacji komórek naskórka zawarty jest w przedziale 52-75 dni. Jest to czas, który keratynocyty potrzebują do ustabilizowania swojego mechanizmu działania oraz wykonania pełnego cyklu, tym samym wracając do pierwotnej aktywności [28,29].

Ze względu na zmniejszenie aktywności komórek, dochodzi do zahamowania wszystkich czynników naprawczych naskórka, które zostały przedstawione w poprzednich punktach. Dochodzi do zmniejszenia ekspansji prokolagenu, co przekłada się na zwiększenie widoczności uprzednio spłyconych zmarszczek czy obniżenia ilości wytwarzanych zastępczych keratynocytów w czasie, co skutkuje mniejszą zdolnością złuszczenia naskórka, tym samym powodując zrogowacenie, szorstkość i przebarwienia. W badaniu, w którym zaobserwowano zmniejszenie zmarszczek przy aplikacji 0.1% lub 0.05% tretynoiny na noc dokonano również obserwacji czasu powrotu skóry do stanu przed rozpoczęciem stosowaniu retinoidu. Wykazano, iż korzyści płynące z kuracji tretynoina utrzymywały się przez co najmniej 2 najbliższe miesiące od jej przerwania. Po upływie tego czasu skóra stopniowo traciła swoje walory estetyczne i powracała do stanu wyjściowego [29].

3. Podsumowanie i wnioski

Kosmetyki zawierające retinoidy są powszechnie dostępne na rynku dla konsumentów. Wyniki opublikowanych badań sugerują, że tretinoina, wchodząca w skład preparatów regulowanych jako leki, jest najlepiej przebadanym retinoidem o solidnych dowodach skuteczności przeciwstarzeniowej. Przeprowadzono również liczne kliniczne badania porównawcze retinolu i retinalu z udziałem tretynoina. Retinol jest najlepiej przebadanym klinicznie retinoidem w kosmetykach, podczas gdy retinaldehyd jest uważany za najbardziej obiecujący. Z drugiej strony palmitynian retinyli jest

najpopularniejszym związkiem modelowym do opracowywania nowych preparatów, chociaż jego zastosowanie jako czynnika przeciwstarzeniowego nie jest poparte dowodami klinicznymi.

Literatura

- [1] Milosheska, Daniela, and Robert Roškar. "Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations." *Advances in Therapy* 39.12 (2022): 5351-5375.
- [2] Vivat-Hannah V, Zusi FC. Retinoids as therapeutic agents: today and tomorrow. *Mini Rev Med Chem* 2005; 5: 755-60
- [3] Zasada, Malwina, and Elżbieta Budzisz. "Retinoids: Active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments." *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* 36.4 (2019): 392-397.
- [4] Duester G. Retinoic acid synthesis and signalling during early organogenesis. *Cell* 2008; 134: 921-31
- [5] Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):327-48. doi: 10.2147/ciia.2006.1.4.327. PMID: 18046911; PMCID: PMC2699641.
- [6] Bojarowicz H, Płowiec A. Influence of vitamin A on skin condition. *Probl Hig Epidemiol*. 2010;91:352–6.
- [7] Irlík, Agnieszka & Piotrowska, Anna. (2020). Retinoidy – mechanizm działania i zakres efektów niepożądanych po stosowaniu doustnym i aplikacji na skórę. *Medycyna Rodzinna*. 22. 10.25121/MR.2019.22.4.173.
- [8] Stoll SW, Elder JT. Retinoid regulation of heparin-binding EGF-like growth factor gene expression in human keratinocytes and skin. *Exp Dermatol*. 1998 Dec;7(6):391-7. doi: 10.1111/j.1600-0625.1998.tb00339.x. PMID: 9858142.
- [9] Rittié L, Varani J, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Retinoid-induced epidermal hyperplasia is mediated by epidermal growth factor receptor activation via specific induction of its ligands heparin-binding EGF and amphiregulin in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2006 Apr;126(4):732-9. doi: 10.1038/sj.jid.5700202. PMID: 16470170.
- [10] Yoshida A, Kanno H, Watabe D, Akasaka T, Sawai T. The role of heparin-binding EGF-like growth factor and amphiregulin in the epidermal proliferation of psoriasis in cooperation with TNFalpha. *Arch Dermatol Res*. 2008 Jan;300(1):37-45. doi: 10.1007/s00403-007-0809-y. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17960400.
- [11] Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A Clinician's Guide to Topical Retinoids. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2022;26(1):71-78. doi:10.1177/12034754211035091
- [12] Pandey A, Jatana GK, Sonthalia S. *Cosmeceuticals*. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544223/>
- [13] O'Byrne SM, Blaner WS. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. *J Lipid Res* 2013; 54: 1731-43.
- [14] Farooq U, Mahmood T, Shahzad Y, Yousaf AM, Akhtar N. Comparative efficacy of two anti-aging products containing retinyl palmitate in healthy human volunteers. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3): 454–60.
- [15] K. Holmbeck, H. Birkedal-Hansen. Collagenases. *Encyclopedia of Biological Chemistry* 2013, 542-544. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00008-6>
- [16] Sufleta A, Mazur-Zielińska H. Glycosaminoglycans - structure, biochemical properties and clinical significance. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 2010;64(5-6).
- [17] Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E, et al. Topical retinaldehyde on human skin: biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol*. 1994;103(6):770–4.
- [18] Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Le Charpentier Y, Segard C. Repair of UVA-induced elastic fiber and collagen damage by 0.05% retinaldehyde cream in an ex vivo human skin model. *Dermatology*. 1999;199 Suppl 1:43–8.
- [19] Diridollou S, Vienne MP, Alibert M, et al. Efficacy of topical 0.05% retinaldehyde in skin aging by ultrasound and rheological techniques. *Dermatology*. 1999;199 Suppl 1:37–41.
- [20] Creidi P, Humbert P. Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin. *Dermatology*. 1999;199(Suppl 1):49–52
- [21] Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical 5372 Adv Ther (2022) 39:5351–5375 retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(6):960–5.
- [22] Kwon HS, Lee JH, Kim GM, Bae JM. Efficacy and safety of retinaldehyde 0.1% and 0.05% creams used to treat photoaged skin: a randomized doubleblind controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):471–6.

- [23] Pisetpackdeekul P, Supmuang P, Pan-In P, et al. Proretinal nanoparticles: stability, release, efficacy, and irritation. *Int J Nanomed*. 2016;11:3277–86.
- [24] Kang, Sewon & Bergfeld, Wilma & Gottlieb, Alice & Hickman, Janet & Humeniuk, John & Kempers, Steven & Lebwohl, Mark & Lowe, Nicholas & McMichael, Amy & Milbauer, James & Phillips, Tania & Powers, Jerold & Rodríguez, David & Savin, Ronald & Shavin, Joel & Sherer, Daniel & Silvis, Nancy & Weinstein, Richard & Weiss, Jonathan & Nyirady, Judit. (2005). Long-Term Efficacy and Safety of Tretinoin Emollient Cream 0.05% in the Treatment of Photodamaged Facial Skin. *American journal of clinical dermatology*. 6. 245-53. 10.2165/00128071-200506040-00005.
- [25] Kang S, Lee H, Jun S-H, Park S-G, Kang N-G. Enhancement of Efficacy of Retinoids through Enhancing Retinoid-Induced RAR Activity and Inhibiting Hydroxylation of Retinoic Acid, and Its Clinical Efficacy on Photo-Aging. *Pharmaceutics*. 2022; 14(11):2412. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112412>
- [26] Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, Majmudar G. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2016 Mar;15(1):49-57. doi: 10.1111/jocd.12193. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26578346.
- [27] <https://apteline.pl/artykuly/retinoidy-zastosowanie-w-kosmetyce-dzialanie-i-mozliwe-efekty-uboczne>
- [28] Deo PN, Deshmukh R. Pathophysiology of keratinization. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018 Jan-Apr;22(1):86-91. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_195_16. PMID: 29731562; PMCID: PMC5917548.
- [29] Ellis CN, Weiss JS, Hamilton TA, Headington JT, Zelickson AS, Voorhees JJ. Sustained improvement with prolonged topical tretinoin (retinoic acid) for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(4 Pt 1):629-37.