

EFFECTOS PROTECTORES DE LA ASTAXANTINA EN EL DETERIORO DE LA PIEL

[Kumi Tominaga](#) , ^{1,*} [Nobuko Hongo](#) , ¹ [Mayuko Fujishita](#) , ¹ [Yu Takahashi](#) , ¹ y [Yuki Adachi](#) ¹

[La información del autor](#) ► [notas](#) [Artículo](#) ► [licencia y derechos de información](#) ► [exención de responsabilidad](#)

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

Abstracto

[Ir:](#)

Introducción

La astaxantina es un carotenoide de xantofila natural que se aisló originalmente de las langostas por Kuhn y Sorensen. ([1](#)) Se encuentra en los crustáceos, como los camarones y los cangrejos, y los peces, como el salmón y la dorada. La actividad antiinflamatoria de la astaxantina, que se basa en sus propiedades antioxidantes, se ha visto implicada en la mejora de las enfermedades relacionadas con el estilo de vida y la gestión de la salud. Además, la astaxantina tiene efectos antienvjecimiento. ([2](#))

Los mecanismos del envejecimiento de la piel se clasifican en fisiológicos y fotoenvejecimiento. ([3](#) - [5](#)) El envejecimiento de la piel se manifiesta como arrugas, degradación de la elasticidad y manchas de la edad (manchas hepáticas). El envejecimiento fisiológico de la piel ocurre en todo el cuerpo y es el resultado de un metabolismo celular reducido. El fotoenvejecimiento ocurre en áreas de la piel con radiación ultravioleta (UV), como la cara. Se debe principalmente a la degradación del colágeno y de la fibra elástica que ocurre debido a las metaloproteinasas de la matriz (MMP) secretadas por los fibroblastos dérmicos y los queratinocitos epidérmicos en respuesta a la radiación UV. ([6](#) , [7](#)) Además, la secreción y activación de MMP son estimuladas por varias citoquinas inflamatorias secretadas por los queratinocitos por especies de oxígeno reactivo (ROS) de células irradiadas con UV. ([8](#)) La inflamación de la piel se desencadena por el estrés oxidativo que resulta de estímulos como la exposición a los rayos UV y la sequedad de la piel. Por lo tanto, la supresión de las citoquinas inflamatorias mediante la inhibición del estrés oxidativo es crucial para inhibir el deterioro de la piel relacionado con la edad.

Los efectos de la astaxantina sobre la supresión de la hiperpigmentación, la síntesis de melanina y la inhibición del fotoenvejecimiento y la reducción de la formación de arrugas se han informado en varios estudios clínicos. ([9](#) , [10](#)) En este estudio, llevamos a

cabo estudios *in vitro* e *in vivo* para investigar los efectos de la astaxantina en el deterioro de la piel. Evaluamos el impacto de la astaxantina en la expresión inflamatoria de citoquinas y MMP-1 en queratinocitos humanos irradiados con UVB y fibroblastos dérmicos humanos, respectivamente. Además, llevamos a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo que involucró a 65 mujeres participantes sanas durante 16 semanas para investigar el efecto *in vivo* efecto de la suplementación oral de astaxantina.

[Ir:](#)

Materiales y métodos

Productos químicos y materiales

El medio esencial mínimo esencial (MEM α) y el medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) se adquirieron de Life Technologies (Grand Island, NY), y el suero bovino fetal (FBS) se obtuvo de Nichirei Biosciences (Tokio, Japón). Los queratinocitos epidérmicos humanos y el medio KG2 se obtuvieron de Kurabo (Osaka, Japón). Los fibroblastos dérmicos humanos se obtuvieron de Riken BRC (Tsukuba, Japón). El dimetilsulfóxido (DMSO) se adquirió en Wako Pure Chemical Industries (Osaka, Japón). Los kits de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para interleucina (IL) -1a, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF) - α se adquirieron de R & D Systems (Minneapolis, MN). El kit MMP-1 ELISA se adquirió en GE Healthcare (Buckinghamshire, Inglaterra). El reactivo de extracción de proteína de mamífero (M-PER) y el kit de ensayo de proteína BCA se compraron de Thermo Scientific Pierce (Rockford, IL). La astaxantina y todos los demás reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Cultivo de queratinocitos e irradiación UVB

Los queratinocitos se cultivaron en medio KG2 de acuerdo con los protocolos del fabricante y se incubaron a 37 ° C y 5% de CO₂. Las células se sembraron en placas de 60 mm a una densidad de 3,5 × 10⁵ células / placa y se incubaron durante 48 h antes del tratamiento UVB. Luego se añadió medio KG2 nuevo que contenía diversas concentraciones de astaxantina (0, 1, 5 y 10 μ M) y DMSO al 0,5% (v / v) como vehículo a los queratinocitos, y las células se incubaron durante otras 4 h. Los queratinocitos se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se añadieron 500 μ l de PBS y las células se irradiaron luego con 5 mJ / cm² UVB. El PBS se reemplazó inmediatamente con medio KG2 nuevo que contenía diversas concentraciones de astaxantina (0, 1, 5 y 10 μ M) y DMSO al 0,5%, y los queratinocitos se cultivaron durante 24 h. El medio de cultivo se cosechó y se congeló a -20 ° C hasta el análisis posterior. Los queratinocitos se enjuagaron una vez con PBS y se lisaron en 1,0 ml de M-PER.

Fuente de UVB

La irradiación con queratinocitos se realizó utilizando dos lámparas UVB (TL20W / 12RS, Philips Lighting, Holding, Amsterdam, Países Bajos). La irradiancia UVB se midió usando el medidor de luz UV UV-340 (Lutron Electronics, Coopersburg, PA).

Tratamiento indirecto de fibroblastos con queratinocitos irradiados con UVB

Los fibroblastos se cultivaron en MEM α suplementado con 10% FBS a 37 ° C y 5% de CO₂. Las células se cultivaron en placas de 48 pocillos a una densidad de 2,4 × 10³ células / pocillo y cultivadas durante la noche antes del tratamiento. Para investigar el efecto indirecto de la astaxantina en la producción de MMP-1 por los fibroblastos como mediado por los queratinocitos, los queratinocitos se pretrataron con astaxantina y se irradiaron con UVB, como se describió anteriormente. Después de la irradiación con UVB, los queratinocitos se cultivaron durante 24 h en DMEM nuevo que contenía diversas concentraciones de astaxantina y DMSO al 0,5%. El medio de cultivo de queratinocitos se recogió y se transfirió inmediatamente a los fibroblastos. Después de 48 h, el medio de cultivo de fibroblastos se recogió y se congeló a -20 ° C hasta el ensayo de MMP-1. Los fibroblastos se enjuagaron una vez con PBS y se lisaron en 1,0 ml de M-PER.

ELISA y ensayo de proteínas

Los niveles de IL-1 α , IL-6, IL-8 y TNF- α secretados por queratinocitos se midieron mediante ELISA según las instrucciones del fabricante. Los niveles de MMP-1 secretados a partir de fibroblastos también se midieron por ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los datos de ELISA se normalizaron al contenido de proteína total en el lisado celular correspondiente a cada medio de muestra. Las concentraciones de proteína se midieron usando el kit de ensayo de proteína BCA.

Estudio clínico de la suplementación con astaxantina

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo para evaluar los efectos de la astaxantina en la formación de arrugas y otros aspectos del daño y el envejecimiento de la piel. Antes de comenzar la prueba clínica, las calificaciones de arrugas en los párpados inferiores y exteriores de los sujetos candidatos fueron evaluadas por un experto capacitado. Sesenta y cinco participantes femeninas sanas (edad, 35-60 años) con un grado de arrugas de 2.5 a 5.0 fueron inscritas. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito y el estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de la Tokyo Synergy Clinic, Tokio, Japón.

Las mediciones se realizaron en tres puntos clave del estudio: antes del tratamiento (semana 0), después de 8 semanas (semana 8) y después de 16 semanas (semana

16). También se realizó un examen bioquímico de la química del suero sanguíneo para evaluar la seguridad de los suplementos de astaxantina en las semanas 0 y 16. El período de estudio fue de agosto a diciembre de 2015 en la institución de investigación en Osaka, Japón.

Material para la suplementación oral

El material para la suplementación oral contenía AstaReal® aceite 50F (Fuji Chemical Industries, Toyama, Japón), 5% w / w de astaxantina de *Haematococcus pluvialis* extracto, y el aceite de canola como cápsulas de gelatina blanda. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: dosis alta ($n = 22$), dosis baja ($n = 22$) o placebo ($n = 21$), en el cual los participantes recibieron suplementos orales diarios que contenían 12, 6 o 0 mg de astaxantina, respectivamente, durante 16 semanas.

Análisis de arrugas y mediciones instrumentales

Para el cribado de sujetos para el grado de arruga, los evaluadores utilizaron el estándar de grado de arrugas propuesto por la Japanese Cosmetic Science Society (11) usando una foto de cada participante que se tomó con VISIA® Evolution (Canfield Scientific, NJ). Durante el período de estudio, se realizaron las siguientes mediciones: se obtuvieron réplicas de arrugas de la misma área y cuatro parámetros (relación de área de todas las arrugas, profundidad media de las arrugas más profundas, profundidad máxima de las arrugas más profundas y profundidad media de todas las arrugas) se calcularon mediante análisis de imágenes usando PRIMOS LITE (GFMesstechnik, Teltow, Alemania). La capacitancia de la mejilla, que indica el contenido de humedad de la piel, se midió usando un higrómetro para la piel SKICON-200EX (YAYOI, Tokio, Japón). La pérdida de agua transepidérmica en la mejilla se midió usando AS-CT1 (Asahibiomed, Tokio, Japón). La elasticidad de la piel se midió usando un Cutometer MPA560 (Courage + Khazaka electronic, Colonia, Alemania) y tres parámetros, R2, R6 y R7, que representan la elasticidad bruta, parte de la viscoelasticidad, y la elasticidad biológica, respectivamente, se calcularon. El estrato córneo de cada sujeto se obtuvo utilizando el adhesivo Skin Checker (Promotool Corporation, Tokio, Japón), y los niveles de IL-1 α en el estrato córneo se midieron mediante ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Análisis estadístico

Todos los datos se informan como media \pm SD. Las pruebas estadísticas se realizaron con la prueba de Dunnett o la prueba de la *t* de Student, y se consideró que un valor *p* de $<0,05$ era estadísticamente significativo.

[lr:](#)

Resultados

Efectos de la suplementación con astaxantina en la producción de citoquinas inflamatorias en queratinocitos irradiados con UVB

Los queratinocitos se trataron durante 4 h con astaxantina 0, 1, 5 o 10 μM y luego se irradiaron con 5 mJ / cm^2 de UVB. Se recogió el medio de cultivo y se midieron los niveles de citoquinas inflamatorias, incluidas IL-1 α , IL-6, IL-8 y TNF- α . Todos los niveles de citoquina en el medio de cultivo aumentaron significativamente después de la irradiación con UVB en comparación con aquellos en el medio no irradiado. Los niveles de IL-1 α , IL-6, IL-8 y TNF- α disminuyeron significativamente después del tratamiento con astaxantina de una manera dependiente de la dosis (Fig. 1).

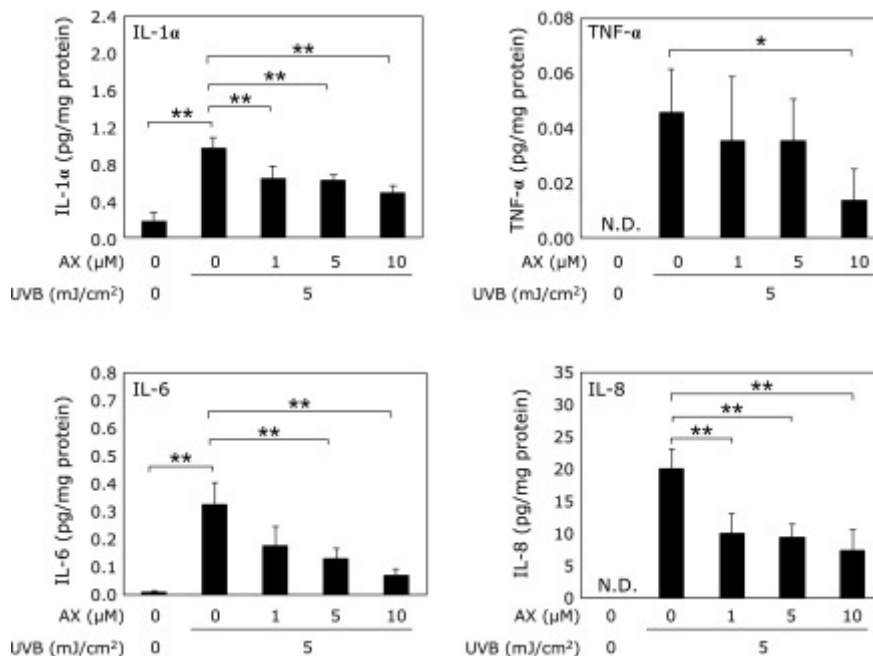


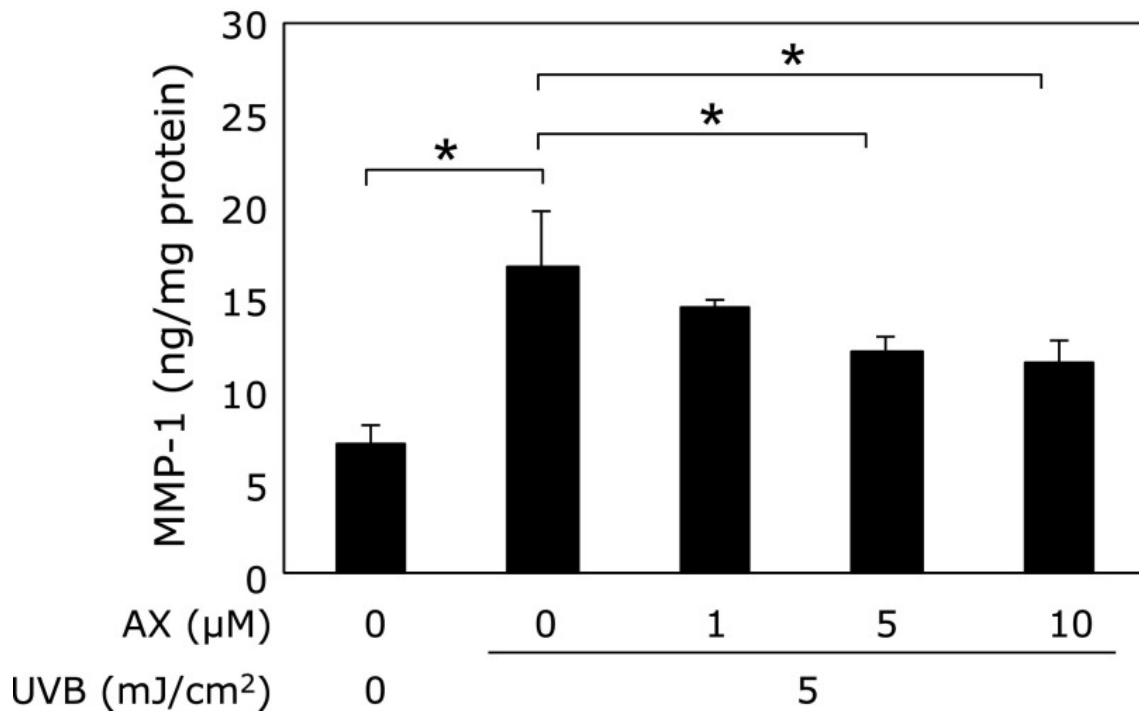
Figura 1

Efecto de la astaxantina en la producción de citoquinas en los queratinocitos irradiados con UVB. Cada valor representa el valor medio \pm SD, ** $p < 0.01$ y * $p < 0.05$ por ANOVA / prueba de Dunnett. ANOVA, análisis de varianza; AX, astaxantina; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral; UV, ultravioleta.

Efectos de la suplementación con astaxantina en la producción de fibroblastos MMP-1

Los fibroblastos se incubaron con medios derivados de queratinocitos que se trataron con astaxantina 0, 1, 5 o 10 μM antes y después de la irradiación con UVB. El medio de cultivo de fibroblastos se recogió luego y se evaluó la producción de MMP-1. Los niveles de MMP-1 aumentaron significativamente en el medio derivado de los

queratinocitos irradiados con UVB. Sin embargo, los niveles de MMP-1 disminuyeron significativamente de una manera dependiente de la dosis en presencia de medio derivado de queratinocitos tratados con astaxantina (figura 2).



[Figura 2](#)

Efecto de los medios condicionados de los queratinocitos irradiados con UVB tratados con o sin astaxantina en la producción de MMP-1 en fibroblastos cultivados. Cada valor representa el valor medio \pm SD, * $p < 0.01$ por ANOVA / prueba de Dunnett. ANOVA, análisis de varianza; AX, astaxantina; MMP, metaloproteínasa de matriz; UV, ultravioleta.

Eficacia clínica de la suplementación con astaxantina oral en la piel del rostro

De 66 individuos que se ofrecieron como voluntarios para el estudio, se incluyeron 59 participantes en nuestro estudio clínico (Fig. 3). Las calificaciones de arrugas fueron $3,45 \pm 0,71$ en el grupo placebo, $3,43 \pm 0,70$ en el grupo de dosis baja y $3,38 \pm 0,68$ en el grupo de dosis alta en la semana 0. Las profundidades medias y máximas de las arrugas más profundas se deterioraron significativamente en el grupo placebo en la semana 16 en comparación con los de la semana 0 (Fig. 4) Además, el contenido de humedad de la piel mostró un deterioro significativo en el grupo placebo en la semana 16 ($204.9 \pm 54.2 \mu S$) en comparación con el de la semana 0 ($264.7 \pm 100.3 \mu S$). En contraste, no se observaron deterioros significativos en los parámetros de arrugas a partir del análisis de imagen de la réplica y el contenido de humedad de la

piel (datos no mostrados) en los grupos tratados con astaxantina, lo que indica que la astaxantina mantuvo las condiciones de la piel durante el período de estudio. La elasticidad de la piel se evaluó usando tres parámetros, R2, R6 y R7. Los valores R2 y R6 mejoraron significativamente en todos los grupos en la semana 8, pero los valores R6 y R7 mejoraron significativamente en la semana 16 en comparación con los de la semana 0 solo en el grupo de dosis baja (Fig. 5). Además, los niveles de IL-1 α en el estrato córneo se deterioraron significativamente en el placebo y en los grupos de dosis baja en la semana 16, pero no cambiaron en el grupo de dosis alta durante el período de estudio (figura 6). No hubo cambios en la pérdida de agua transepidérmica en ningún grupo (datos no mostrados). Ningún parámetro medido, incluidos los parámetros de arrugas, el contenido de humedad de la piel, la pérdida de agua transepidérmica, la elasticidad de la piel y los niveles de IL-1 α , mostraron diferencias significativas al comparar entre los grupos en las semanas 0, 8 y 16.

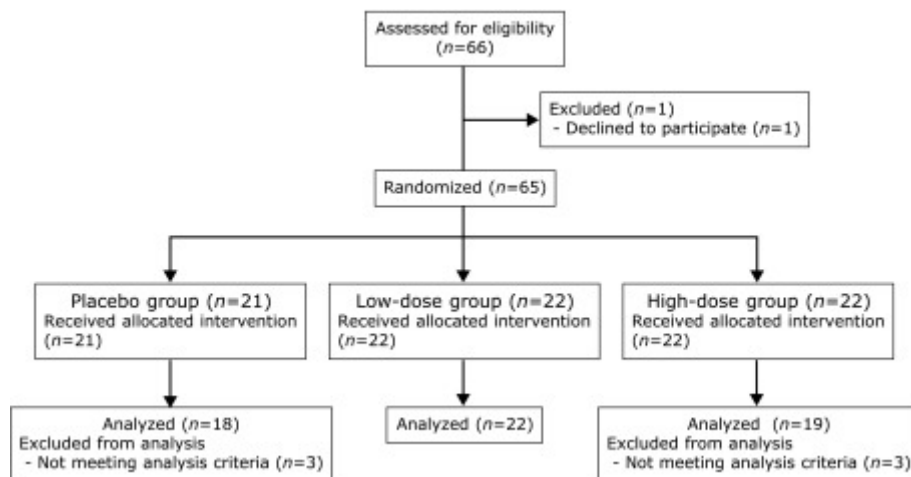


Fig. 3

Diagrama de flujo del ensayo clínico.

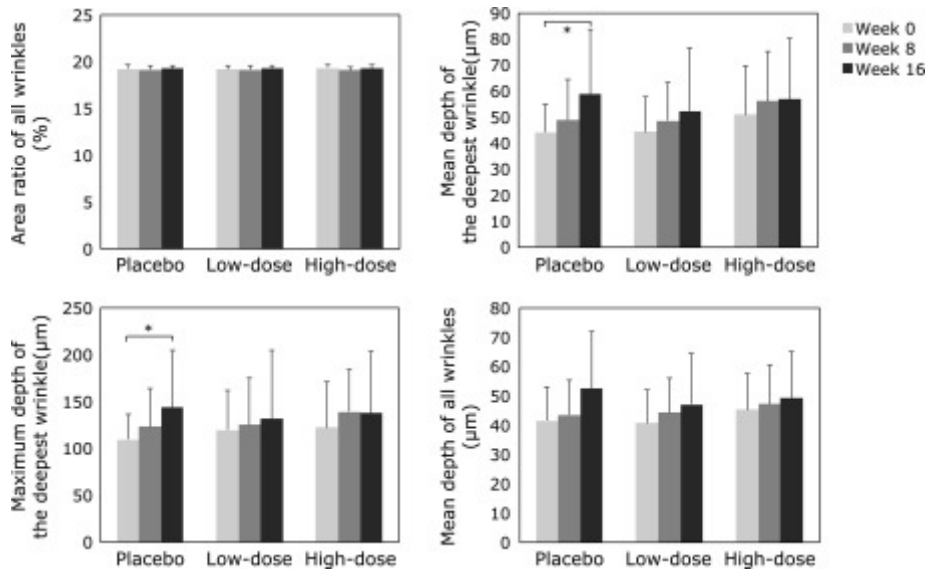


Fig. 4

Efecto de la suplementación oral con astaxantina en los parámetros de arrugas del análisis de imagen de réplica. Cada valor representa el valor medio \pm SD, * $p < 0.05$ por ANOVA / prueba de Dunnett. ANOVA, análisis de varianza.

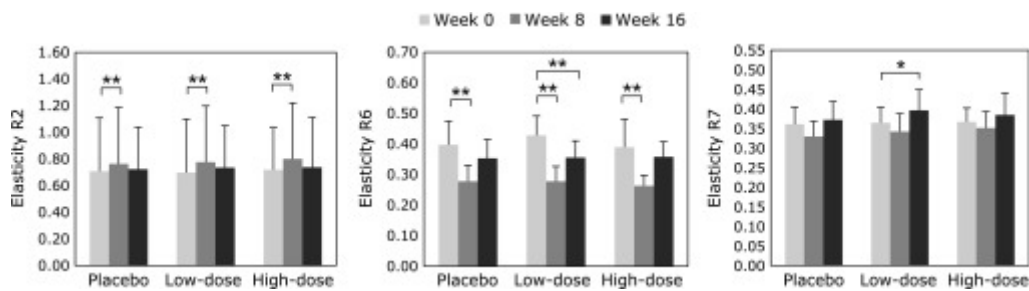


Fig. 5

Efecto de la suplementación oral con astaxantina en la elasticidad de la piel. Cada valor representa el valor medio \pm SD, ** $p < 0.01$ y * $p < 0.05$ por ANOVA / prueba de Dunnett. ANOVA, análisis de varianza.

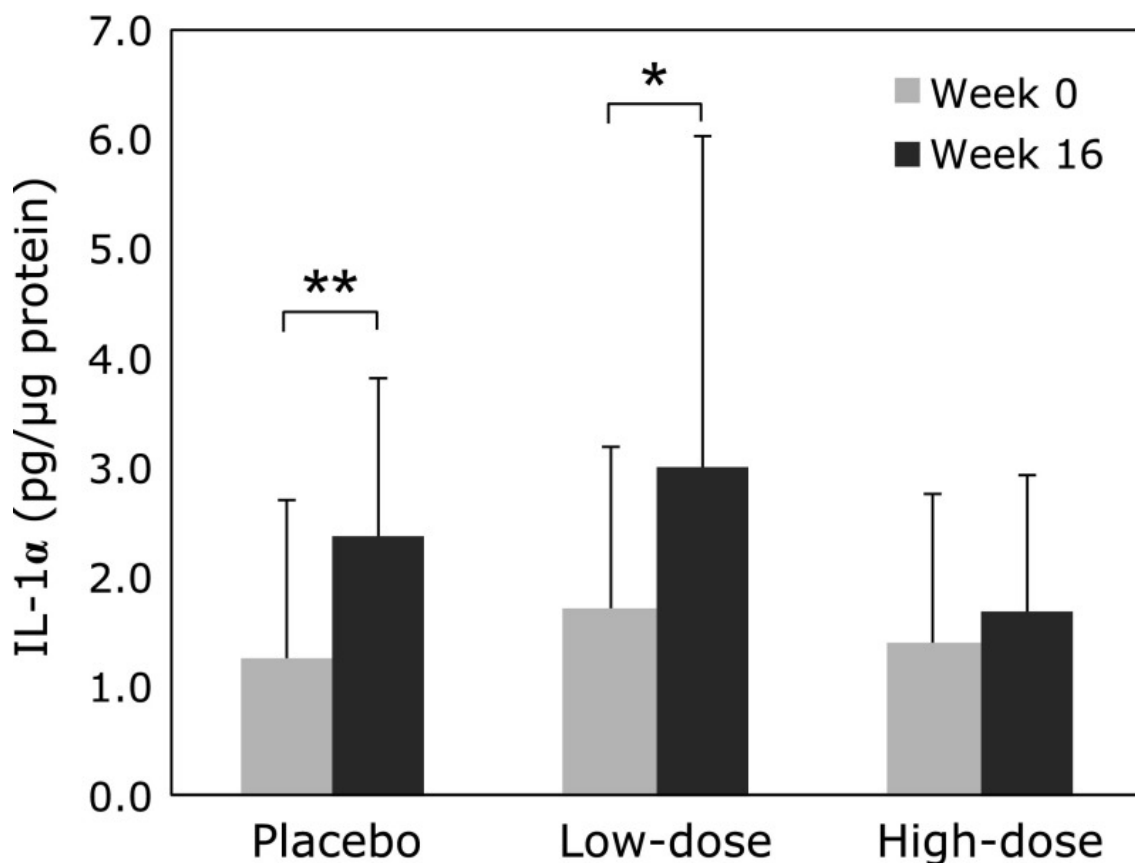


Fig. 6

Efecto de la suplementación oral de astaxantina sobre la IL-1 α en el estrato córneo medida por ELISA. Cada valor representa el valor medio \pm SD, ** $p < 0.01$ y * $p < 0.05$ mediante la prueba t pareada. ELISA, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; IL, interleucina.

Análisis estratificados

El análisis estratificado se realizó para los participantes cuya capacitancia en la semana 0 era superior a la capacitancia media de todos los sujetos (264,8 μ S). Hubo 10 participantes en el grupo placebo, 7 en el grupo de dosis baja y 11 en el grupo de dosis alta. La profundidad media de la arruga más profunda, la profundidad máxima de la arruga más profunda y la profundidad media de todas las arrugas empeoraron significativamente en el grupo placebo en la semana 16 (68.6 \pm 23.0, 172.0 \pm 53.6 y 59.9 \pm 19.8 μ m, respectivamente) en comparación con los de la semana 0 (43.6 \pm 11.6, 108.6 \pm 29.2 y 42.9 \pm 13.7 μ m, respectivamente). Por el contrario, no se observó un empeoramiento significativo de los parámetros de arrugas en el grupo tratado con astaxantina (datos no mostrados). Los valores R2 y R6 mejoraron significativamente solo en el grupo de dosis baja en la semana 16, [7](#)). Además, el valor R2 mostró una mejoría significativa en el grupo de dosis alta ($p = 0.001$) en la semana 8 en comparación con el del grupo placebo. Además, el valor de R7 mostró una mejoría

significativa en el grupo de dosis alta en la semana 8 ($p = 0,002$) y una tendencia a mejorar en el grupo de dosis baja en la semana 16 ($p = 0,1100$) en comparación con el grupo de placebo .

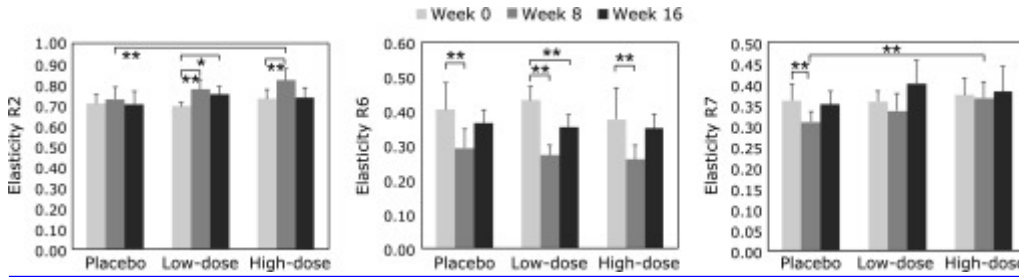


Fig. 7

Análisis estratificado de los parámetros de elasticidad de la piel de la mejilla. Cada valor representa el valor medio \pm SD, ** $p < 0.01$ y * $p < 0.05$ por ANOVA / prueba de Dunnett. R2, R6 y R7 representan la elasticidad bruta, la porción de la viscoelasticidad y la elasticidad biológica, respectivamente. ANOVA, análisis de varianza.

Evaluación de seguridad de la suplementación con astaxantina

Los resultados del examen bioquímico de sangre se resumen en la Tabla 1. No hubo cambios anormales en los parámetros sanguíneos observados durante el período de estudio y no se informaron eventos adversos graves.

tabla 1

Resumen del examen bioquímico de sangre

	Grupo	norte	Valor medido		Comparación entre la semana 0 y 16	Comparación intergrupala de la cantidad de cambio
			Semana 0	Semana 16		
			Mean SD	Mean SD	valor p	valor p
Bilirrubina total (mg / dl)	Placebo	18	0,76 \pm 0,24	0.67 \pm 0.15	0.064	
	Dosis baja	22	0.75 \pm 0.22	0.74 \pm 0.21	0.696	0.370
	Alta dosis	19	0,71 \pm 0,20	0,71 \pm 0,16	1.000	0.791

	Grupo	norte	Valor medido		Comparación entre la semana 0 y 16	Comparación intergrupala de la cantidad de cambio
			Semana 0	Semana 16		
			Mean	SD	Mean	SD
AST (U / L)	Placebo	18	19.89 ± 3.48	21.56 ± 5.19	0.053	
	Dosis baja	22	20.82 ± 7.22	21.32 ± 4.22	0.678	0.979
	Alta dosis	19	18.21 ± 4.81	20.00 ± 3.80	0.008 *	0.457
ALT (U / L)	Placebo	18	14.11 ± 4.54	15.78 ± 7.95	0.219	
	Dosis baja	22	17.64 ± 11.56	15.77 ± 7.12	0.247	1.000
	Alta dosis	19	13.95 ± 4.96	14.79 ± 4.22	0.353	0.860
ALP (U / L)	Placebo	18	185.28 ± 60.11	191.06 ± 59.17	0.234	
	Low-dose	22	191.68 ± 71.31	185.32 ± 59.43	0.325	0.923
	High-dose	19	179.58 ± 38.65	193.26 ± 43.91	0.001*	0.989
LD (LDH) (U/L)	Placebo	18	166.83 ± 16.04	161.72 ± 20.36	0.149	
	Low-dose	22	181.82 ± 22.56	173.95 ± 25.23	0.016*	0.291
	High-dose	19	165.00 ± 31.11	166.47 ± 36.13	0.777	0.823
γ-GT (U/L)	Placebo	18	24.17 ± 24.06	23.22 ± 21.29	0.365	

	Grupo	norte	Valor medido		Comparación entre la semana 0 y 16	Comparación intergrupala de la cantidad de cambio
			Semana 0	Semana 16		
			Mean	SD	Mean	SD
	Low-dose	22	27.09 ± 27.56	22.41 ± 15.60	0.151	0.979
	High-dose	19	16.00 ± 3.54	15.53 ± 4.05	0.283	0.224
CK (U/L)	Placebo	18	92.11 ± 46.07	96.39 ± 58.94	0.438	
	Low-dose	22	92.27 ± 44.62	100.86 ± 46.12	0.318	0.933
	High-dose	19	96.16 ± 39.00	89.53 ± 29.70	0.275	0.861
Total protein (g/dl)	Placebo	18	7.40 ± 0.38	7.50 ± 0.41	0.252	
	Low-dose	22	7.50 ± 0.32	7.57 ± 0.38	0.296	0.774
	High-dose	19	7.39 ± 0.43	7.66 ± 0.36	0.012*	0.356
A/G	Placebo	18	1.45 ± 0.18	1.41 ± 0.20	0.304	
	Low-dose	22	1.41 ± 0.11	1.43 ± 0.18	0.718	0.967
	High-dose	19	1.43 ± 0.19	1.41 ± 0.21	0.453	0.997
ALB (g/dl)	Placebo	18	4.36 ± 0.22	4.37 ± 0.20	0.895	
	Low-dose	22	4.39 ± 0.21	4.43 ± 0.18	0.346	0.467
	High-dose	19	4.33 ± 0.21	4.45 ± 0.21	0.010*	0.305

	Grupo	norte	Valor medido		Comparación entre la semana 0 y 16	Comparación intergrupala de la cantidad de cambio
			Semana 0	Semana 16		
			Mean	SD	Mean	SD
Creatinine (mg/dl)	Placebo	18	0.69 ± 0.10	0.64 ± 0.08	0.001*	
	Low-dose	22	0.67 ± 0.08	0.64 ± 0.07	0.011*	0.999
	High-dose	19	0.69 ± 0.08	0.65 ± 0.10	0.003*	0.995
Urea nitrogen (mg/dl)	Placebo	18	13.28 ± 3.01	12.56 ± 2.66	0.200	
	Low-dose	22	13.27 ± 2.39	12.73 ± 2.90	0.352	0.970
	High-dose	19	13.00 ± 2.60	12.11 ± 2.42	0.145	0.826
Uric acid (mg/dl)	Placebo	18	4.36 ± 1.05	4.22 ± 1.11	0.269	
	Low-dose	22	4.60 ± 0.73	4.45 ± 0.92	0.071	0.701
	High-dose	19	4.23 ± 0.92	4.28 ± 0.97	0.506	0.974
Fasting glucose (mg/dl)	Placebo	18	88.06 ± 7.69	87.89 ± 9.50	0.886	
	Low-dose	22	87.18 ± 8.54	87.23 ± 9.73	0.975	0.967
	High-dose	19	87.26 ± 7.27	90.05 ± 10.38	0.206	0.726
HbA1c (%)	Placebo	18	5.37 ± 0.28	5.37 ± 0.32	1.000	

	Grupo	norte	Valor medido		Comparación entre la semana 0 y 16	Comparación intergrupala de la cantidad de cambio
			Semana 0	Semana 16		
			Mean	SD	Mean	SD
	Low-dose	22	5.34 ± 0.20	5.32 ± 0.25	0.411	0.794
	High-dose	19	5.31 ± 0.23	5.27 ± 0.25	0.187	0.474
Total cholesterol (mg/dl)	Placebo	18	234.22 ± 50.79	231.50 ± 49.64	0.286	
	Low-dose	22	230.41 ± 32.68	228.82 ± 28.91	0.590	0.960
	High-dose	19	211.37 ± 24.99	218.53 ± 28.03	0.059	0.446
Triglyceride (mg/dl)	Placebo	18	76.44 ± 27.65	72.56 ± 30.31	0.428	
	Low-dose	22	71.00 ± 24.80	71.14 ± 30.84	0.977	0.983
	High-dose	19	68.84 ± 24.26	64.26 ± 28.39	0.399	0.606
HDL cholesterol (mg/dl)	Placebo	18	72.78 ± 11.40	76.22 ± 13.32	0.011*	
	Low-dose	22	75.23 ± 10.77	80.41 ± 12.40	0.008*	0.540
	High-dose	19	73.63 ± 15.84	83.00 ± 16.21	0.000*	0.247
LDL cholesterol (mg/dl)	Placebo	18	140.89 ± 47.68	141.11 ± 47.39	0.939	
	Low-dose	22	136.77 ± 30.67	136.32 ± 30.56	0.830	0.872
	High-dose	19	119.79 ± 21.30	122.53 ± 24.68	0.419	0.193

	Grupo	norte	Valor medido		Comparación entre la semana 0 y 16	Comparación intergrupala de la cantidad de cambio
			Semana 0	Semana 16		
			Mean	SD	Mean	SD
Arteriosclerosis index	Placebo	18	2.00 ± 0.76	1.93 ± 0.80	0.159	
	Low-dose	22	1.87 ± 0.54	1.76 ± 0.57	0.059	0.642
	High-dose	19	1.73 ± 0.62	1.55 ± 0.58	0.005*	0.144
Na (mEq/L)	Placebo	18	140.61 ± 1.33	139.17 ± 1.72	0.000*	
	Low-dose	22	140.32 ± 1.62	140.55 ± 1.26	0.424	0.019*
	High-dose	19	140.11 ± 1.59	140.00 ± 1.91	0.772	0.217
K (mEq/L)	Placebo	18	4.12 ± 0.26	4.18 ± 0.27	0.373	
	Low-dose	22	4.24 ± 0.32	4.32 ± 0.27	0.178	0.222
	High-dose	19	4.17 ± 0.19	4.26 ± 0.32	0.258	0.567
Cl (mEq/L)	Placebo	18	102.39 ± 1.72	102.28 ± 1.74	0.742	
	Low-dose	22	102.86 ± 1.55	103.23 ± 1.85	0.257	0.198
	High-dose	19	102.53 ± 1.58	102.32 ± 2.00	0.600	0.997
Ca (mEq/L)	Placebo	18	9.58 ± 0.28	9.39 ± 0.23	0.004*	

	Grupo	norte	Valor medido		Comparación entre la semana 0 y 16	Comparación intergrupala de la cantidad de cambio
			Semana 0	Semana 16		
			Mean SD	Mean SD	valor p	valor p
	Low-dose	22	9.74 ± 0.35	9.50 ± 0.26	0.000*	0.392
	High-dose	19	9.67 ± 0.38	9.62 ± 0.34	0.434	0.034*
Serum iron (µg/dl)	Placebo	18	122.61 ± 45.95	94.22 ± 35.22	0.009*	
	Low-dose	22	106.05 ± 40.02	118.32 ± 46.81	0.226	0.126
	High-dose	19	105.11 ± 39.92	102.58 ± 39.65	0.752	0.760

[Abrir en una ventana separada](#)

* $p < 0.05$ por la prueba *t* de Student o ANOVA / prueba de Dunnett. AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; LD, lactato deshidrogenasa; γ -GT, goma-glutamil transferasa; CK, creatina quinasa; A / G, relación albúmina / globulina; ALB, albúmina; HbA1c, hemoglobina A1c; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; Na, sodio; K, potasio; Cl, cloro; Ca, calcio; ANOVA, análisis de varianza.

[Ir:](#)

Discusión

Llevamos a cabo estudios *in vitro* e *in vivo* para investigar los efectos de la astaxantina, un antioxidante natural, sobre el deterioro de la piel observado en la piel envejecida. Demostramos que el pretratamiento y el tratamiento posterior con astaxantina suprimían de forma dependiente de la dosis la secreción de citoquinas inflamatorias a partir de los queratinocitos irradiados con UVB. Además, la producción de MMP-1 por fibroblastos que fueron tratados con medio de queratinocitos irradiados con UVB con tratamiento con astaxantina disminuyó de una manera dependiente de la dosis.

Las citoquinas inflamatorias liberadas de los queratinocitos epidérmicos estimulan los fibroblastos dérmicos y los queratinocitos de forma autocrina y luego regulan positivamente la expresión del ácido ribonucleico mensajero, la proteína y los niveles de actividad enzimática de las MMP, como MMP-1, MMP-3 y MMP-9. Las MMP posteriormente afectan el colágeno y las fibras elásticas, lo que lleva a la formación de arrugas. (12) La formación de arrugas inducida por UV está marcadamente inhibida por la supresión de la actividad elastasa en fibras elásticas degradantes. Un estudio previo indicó que los cambios cualitativos y cuantitativos en las fibras elásticas causaron la formación de arrugas. Nuestro *in vitro* El estudio indicó que la astaxantina suprimió la inflamación inducida por la radiación UVB y los niveles de MMP-1 estimulada por citoquinas inflamatorias. Estos resultados corroboraron los de estudios previos. (13-16) Además, se informó que el tratamiento a largo plazo con astaxantina previno la acumulación de estrés oxidativo relacionado con la edad y la respuesta inflamatoria en ratones que envejecen. (17) Por lo tanto, en base a estos resultados colectivos, se espera que los suplementos de astaxantina oral inhiban el deterioro de la piel mediado por la inflamación, como la formación de arrugas y la disminución de la humedad de la piel, que aparece en la piel envejecida.

A continuación, llevamos a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo con 65 mujeres sanas durante 16 semanas para verificar los efectos de la administración oral de astaxantina en la integridad de la piel. Determinamos que el contenido de humedad de la piel y las arrugas profundas no se modificaron significativamente en los grupos con astaxantina, mientras que estos parámetros empeoraron significativamente en el grupo de placebo durante el período de estudio. Además, los niveles de IL-1 α en el estrato córneo se mantuvieron solo en el grupo de dosis alta. Además, se observaron mejoras en la elasticidad de la piel en el grupo de dosis alta en comparación con el del grupo placebo en los participantes con un alto contenido de humedad en la piel.

Es bien sabido que tanto la radiación UV como la sequedad provocan la progresión de la formación de arrugas. La irradiación UV contribuye a la formación de arrugas induciendo la secreción de MMP a partir de fibroblastos dérmicos a través de citoquinas, tales como IL-1 α , IL-6 y TNF- α , liberadas por los queratinocitos expuestos a UVB. (4) En la región donde se realizó este estudio, la luz UV diurna es la más fuerte entre mayo y septiembre, y la humedad del aire disminuye desde agosto, alcanzando los niveles más bajos entre diciembre y abril. Nuestro ensayo clínico se realizó de agosto a diciembre, un período durante el cual la exposición a una fuerte radiación UV durante el verano es seguida por una disminución de la humedad durante los meses de otoño e invierno. Como resultado de estos factores ambientales cambiantes, la función de barrera cutánea disminuye y la sequedad de la piel progresa. (18) La exposición a baja humedad induce la síntesis epidérmica de IL-1 α , y

el flujo de agua en la epidermis podría ser la primera señal para inducir la síntesis de IL-1 α en la epidermis. (19)IL-1 α también puede inducir otras citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-8. (20) Por lo tanto, el nivel de IL-1 α en el estrato córneo está relacionado con la sequedad de la piel, que también observamos en los grupos placebo y de dosis baja, aunque los parámetros de arrugas en los grupos de tratamiento con astaxantina no se alteraron significativamente.

Con respecto a la seguridad, no se observaron eventos adversos con suplementos de astaxantina oral de 12 mg / día durante 16 semanas. Nuestros resultados confirman la seguridad a largo plazo de la astaxantina como un suplemento oral.

En conclusión, nuestros hallazgos indican que la astaxantina inhibe la secreción de citocinas inflamatorias de los queratinocitos epidérmicos y la secreción de MMP-1 por los fibroblastos dérmicos en respuesta a la irradiación UVB. Estos mecanismos subyacen a los resultados del estudio clínico que demostraron que la supresión del deterioro estacional de las arrugas y la humedad de la piel y las mejoras en la elasticidad de la piel se acompañaban de niveles bajos de IL-1 α en la córnea epidérmica. Por lo tanto, la suplementación con astaxantina a largo plazo puede inhibir profilácticamente el deterioro de la piel inducido a lo largo del tiempo por el daño ambiental y, en consecuencia, retardar el proceso de envejecimiento de la piel a través de su efecto antiinflamatorio.

[Ir:](#)

Abreviaciones

BCA	ácido bicinchoninic
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMSO	dimetilsulfóxido
ELISA	ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas
FBS	suero bovino fetal
ILLINOIS	interleuquina
MEM α	mínimo esencial alfa medio
MMP	metaloproteinasa de la matriz
M-PER	reactivo de extracción de proteínas de mamíferos
PBS	solución salina tamponada con fosfato
ROS	especies de oxígeno reactivas

TNF factor de necrosis tumoral

UV ultravioleta

[lr:](#)

Conflicto de intereses

Este estudio fue patrocinado financieramente por Fuji Chemical Industries Co., Ltd.

[lr:](#)

Referencias

1. Kuhn R, Sorensen NA. Las materias colorantes de la langosta (*Astacus gammarus* L.) Z Angew Chem. 1938; 51 : 465-466.
2. Kidd P. astaxantina, un nutriente de membrana celular con diversos beneficios clínicos y potencial antienvjecimiento. Altern Med Rev. 2011; 16 : 355-364. [[PubMed](#)]
3. Tagami H, Hashimoto-Kumasaka K, Terui T. El estrato córneo como membrana protectora biológica de la piel. En: Tagami H, Parrish J, Ozawa T, editores. Piel: interfaz de un sistema vivo. Amsterdam: Elsevier; 1998. pp. 23-37.
4. Ichihashi M, Ando H, Yoshida M, Niki Y, Matsui M. Fotograbado de la piel. Anti-Envejecimiento Med. 2009; 6 : 46-59.
5. Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, Yohei Y. El estrés de glicación y fotoenvejecimiento en la piel. Anti-Envejecimiento Med. 2011; 8 : 23-29.
6. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, y col. Bases moleculares del envejecimiento cutáneo prematuro inducido por el sol y el antagonismo de los retinoides. Naturaleza. 1996; 379 : 335-339. [[PubMed](#)]
7. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, Morison WL, Sauder DN. Fotoenvejecimiento: Mecanismo y reparación. J Am Acad Dermatol. 2006; 55 : 1-19. [[PubMed](#)]
8. Fagot D, Asselineau D, Bernerd F. Papel directo de los fibroblastos dérmicos humanos y la participación indirecta de los queratinocitos epidérmicos en la producción de MMP-1 después de la irradiación UV-B. Arch Dermatol Res. 2002; 293 : 576-583. [[PubMed](#)]
9. Hachiya A, Kobayashi A, Ohuchi A, O Takea, Imokawa G. El papel paracrino del factor de células madre / c-kit de señalización en la activación de los melanocitos humanos en la pigmentación inducida por ultravioleta B. J Invest Dermatol. 2001; 116 : 578-586. [[PubMed](#)]

10. Tominaga K, Hongo N, Karato M, Yamashita E. Beneficios cosméticos de astaxantina en sujetos humanos. *Acta Biochim Pol.* 2012; 59 : 43-47. [[PubMed](#)]
11. Comité del equipo de trabajo para la evaluación de la función antienvjecimiento. Guía para la evaluación de productos antiarrugas en "Pautas para la evaluación de funciones cosméticas". *J Jpn Cosmet Sci Soc.* 2007; 31 : 411-431.
12. Woodley DT, Kalebec T, Banes AJ, Link W, Prunieras M, Liotta L. Los queratinocitos humanos adultos que migran sobre colágeno dérmico no viable producen enzimas colagenolíticas que degradan el tipo I y el colágeno tipo IV. *J Invest Dermatol.* 1986; 86 : 418-423. [[PubMed](#)]
13. Terazawa S, Nakajima H, Shingo M, Niwano T, Imokawa G. La astaxantina atenúa la secreción inducida por UVB de prostaglandina E2 e interleuquina-8 en queratinocitos humanos mediante la interrupción de la fosforilación de MSK1 de una manera independiente del agotamiento de ROS. *Exp Dermatol.* 2012; 21 Suppl 1 : 11-17. [[PubMed](#)]
14. Lee SJ, Bai SK, Lee KS, et al. La astaxantina inhibe la producción de óxido nítrico y la expresión génica inflamatoria mediante la supresión de la activación de NF-κB dependiente de IκB quinasa. *Mol Cells.* 2003; 16 : 97-105. [[PubMed](#)]
15. Suzuki Y, Ohgami K, Shiratori K, y col. Efectos supresores de la astaxantina contra la uveítis inducida por endotoxina de rata mediante la inhibición de la vía de señalización de NF-κB. *Exp Eye Res.* 2006; 82 : 275-281. [[PubMed](#)]
16. Miyachi M, T Matsuno, Asano K, Mataga I. Efectos antiinflamatorios de astaxantina en la línea de queratinocitos gingivales humanos NDUSD-1. *J Clin Biochem Nutr.* 2015; 56 : 171-178. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
17. Kuraji M, Matsuno T, Satoh T. La astaxantina afecta el estrés oxidativo y la hiposalivación en ratones que envejecen. *J Clin Biochem Nutr.* 2016; 59 : 79-85. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
18. Kumagai H, Shioya K, Kawasaki K, y col. Desarrollo de un método científico para la clasificación de los tipos de piel facial. *J Soc Cosmet Chem Jpn.* 1985; 19 : 9-19.
19. Ashida Y, Ogo M, Denda M. La generación de IL-1 epidérmica epidérmica se amplifica a baja humedad: implicaciones para la patogenia de las dermatosis inflamatorias. *Br J Dermatol.* 2001; 144 : 238-243. [[PubMed](#)]
20. Barker JN, Mitra RS, Griffiths CE, Dixit VM, Nickoloff BJ. Queratinocitos como iniciadores de la inflamación. *Lanceta.* 1991; 337 : 211-214. [[PubMed](#)]