

lek. Maciej Paruzel^{1,2}

¹Centrum Medyczne Parmed w Trzebnicy

²Szpital im. Św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy

Doustna suplementacja kwasu hialuronowego – aktualny stan wiedzy

Doustna podaż kwasu hialuronowego (ang. *Hyaluronic Acid* – HA) jako nowe rozwiązanie w poprawie nawilżenia skóry twarzy i reszty ciała, jak również wspomaganie leczenia w przypadku trądziku, atopowego zapalenia skóry, niedoczynności tarczycy i innych schorzeń doprowadzających do nadmiernego odwodnienia skóry, jest szansą na zniesienie nieprzyjemnych objawów w grupach pacjentów dotkniętych problemem.

Z uwagi na dostępne aktualne opracowania naukowe dokumentujące metabolizm kwasu hialuronowego podawanego pacjentom drogą doustną, jak również skuteczność w zakresie istotnego statystycznie wzrostu nawilżenia skóry w obrębie twarzy, jak i reszty ciała, warto pochylić się nad tym zagadnieniem. Ta forma podaży HA u wielu pacjentów staje się szansą na poprawę komfortu życia poprzez zniesienie uciążliwych dolegliwości wynikających z wysuszenia skóry. Korzyść z doustnej podaży kwasu hialuronowego obserwuje się u pacjentów, którzy zmagają się z oznakami wysuszenia skóry związanymi m. in. z wiekiem czy zmianami hormonalnymi.

Mówiąc o pacjentach z suchą skórą, należy pochylić się nad przyczyną problemu. Skóra składa się w 60–72% z wody, kolagen w skórze stanowi 27–39%, elastyna – 0,2–0,6%, a glikozaminoglikany (w tym kwas hialuronowy) – 0,03–0,3%^[1]. Zaburzenia gospodarki wodnej są ważnym aspektem wpływającym na subiektywne i obiektywne parametry skóry^[6]. Skóra zawiera około 50% całkowitej zawartości kwasu hialuronowego

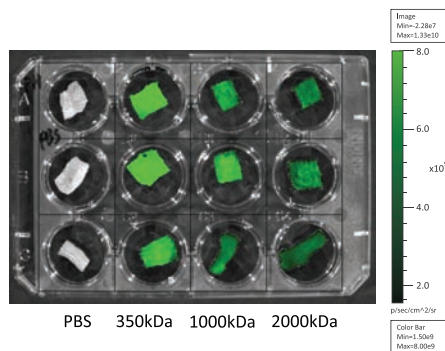
w organizmie. Wraz z wiekiem, zmianami hormonalnymi, nadmierną ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe, schorzeniami takimi jak m.in. atopowe zapalenie skóry, niedoczynność tarczycy, dochodzi do zmian zawartości poszczególnych składników skóry, zaburzenia ich właściwych proporcji, co wpływa w sposób istotny na utratę funkcji poszczególnych komponentów^[14].

Pomimo stosunkowo prostej struktury, kwas hialuronowy pozostaje w sprzeczności ze złożonością swoich fizykochemicznych właściwości i biologicznych funkcji, które uzależnione są od wielkości molekuł oraz interakcji z hialadherynami^[22]. Hialuronian jest polianionem kwasu hialuronowego. To niesiarczanowy, niepodlegający epimeryzacji, nierozgałęziony, ujemnie naładowany glikozoaminoglikan (GAG). Składa się on z powtarzających się disacharydowych jednostek zawierających kwas D-glukuronowy i N-acetylo-D-glukoaminę. W tkankach jest syntetyzowany jako liniowy polimer. Nie podlega w organizmie żadnym modyfikacjom. Jedynymi zmiennymi w odniesieniu do ustrojowego kwasu hialuronowego są: wiel-

kość cząsteczki determinowana długością łańcucha (masa molekularna), stężenie i miejsce występowania^[18,19]. Szybkość degradacji kwasu hialuronowego jest duża i zależy od rodzaju tkanek. Okres półtrwania we krwi wynosi 2-5 minut, w skórze 12 godzin. Każdego dnia jedna trzecia hialuronianu w ustroju jest usuwana i zastępowana nowo zsyntetyzowanymi cząsteczkami^[3]. Większość HA ulega biodegradacji *in situ*. Często jest to poprzedzone pozakomórkową degradacją z udziałem hialuronidaz bądź aktywnych form tlenu. Eliminacja z komórek następuje pod wpływem hialuronidazy oraz egzoglikozydaz^[22].

Kwas hialuronowy syntetyzowany jest w skórze przez fibroblasty i keratynocyty. Jest on istotnym składnikiem macierzy pozakomórkowej^[13]. W przypadku tkanek skóry, macierz pozakomórkowa odgrywa istotną rolę sygnałową, między innymi w procesie naprawy uszkodzeń tkankowych. Poszczególne składniki macierzy wywierają różny wpływ na

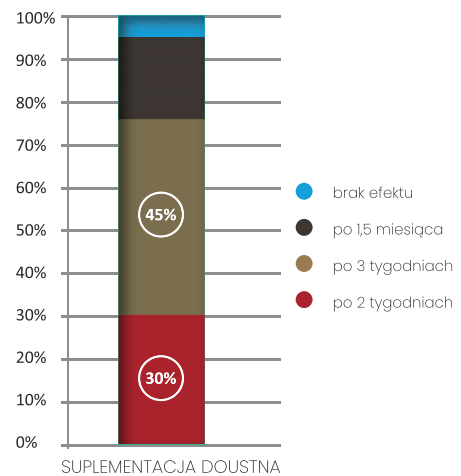
proliferację fibroblastów, migrację komórkową, produkcję kolagenu oraz różnicowanie komórkowe^[20,22]. Kwas hialuronowy odgrywa kluczową rolę w skórze właściwej, stanowiącej 15% masy ciała, jako mukopolisacharyd stanowiący główny budulec macierzy. Jest to składnik decydujący m. in. o uwodnieniu skóry poprzez swoje silne właściwości higroskopijne^[15]. Badania kliniczne potwierdzają odmienną aktywność biologiczną kwasu hialuronowego w różnych tkankach ustroju^[22]. W badaniu doświadczalnym na fragmencie uszkodzonej ludzkiej tkanki wykazano zróżnicowaną odpowiedź tkanki na egzogenny kwas hialuronowy o różnej masie cząsteczkowej (Ryc. 1). Badanie wskazuje odmienną szybkość migracji różnej wielkości molekuł kwasu hialuronowego na poziom uszkodzonej tkanki (na przykładzie śluzówki jelita). Drobne molekuły wykazują działanie przeciwzapalne i tym samym odgrywają istotną rolę sygnałową w procesie zapalnym, odbudowując strukturę ECM (*Extracellular Matrix*).



Ryc. 1. Odpowiedź tkanki na egzogeny kwas hialuronowy o różnej masie cząsteczkowej.

Wysokocząsteczkowy kwas hialuronowy, dzięki silnym właściwościom higroskopijnym uwalnia skórę, ponadto stymuluje proliferację fibroblastów, odpowiadając za syntezę kolagenu i elastyny, podczas gdy drobnocząsteczkowy HA pełni istotną funkcję sygnałową^[4]. Obie formy HA pobudzają fibroblasty do wzrostu produkcji endogenego kwasu hialuronowego^[16]. Biorąc pod uwagę, że kwas hialuronowy uczestniczy w kontrolowaniu uwodnienia skóry w różnych okresach ontogenezy^[3], jak i w stanach patologicznych, jest on kluczowym składnikiem skóry^[22]. Związek ten w skórze determinuje sprężystość, wilgotność, pożądaną strukturę, zapewniając także transport jonów i składników odżywczych. Badania kliniczne wskazują na istotną statystycznie skuteczność doustnej podaży kwasu hialuronowego celem poprawy nawilżenia skóry (Ryc. 2), napięcia, jak i redukcji zmarszczek łagodnych do umiarkowanych^[13]. W wielu badaniach spełniających kryteria EBM (*Evidence Based Medicine*) wykazano wpływ doustnej podaży kwasu hialuronowego w dawkach dziennych 100-240 mg na istotny statystycznie wzrost nawilżenia skóry zarówno twarzy, jak i reszty ciała^[2,13,18].

W 6-tygodniowym badaniu efekt terapeutyczny w zakresie wzrostu nawilżenia skóry w ocenie pacjentek był widoczny po 2-



Ryc. 2. Czas od włączenia terapii kwasem hialuronowym, w dziennej dawce 100 mg, po którym uczestnicy zauważyli pierwsze efekty.

4 tygodniach od momentu rozpoczęcia suplementacji dawką 100 mg dziennie^[23].

Po sześciu tygodniach doustnej suplementacji kwasem hialuronowym (ocena dokonana przez lekarza podczas wizyty kontrolnej), zaobserwowano istotny wzrost nawilżenia skóry na poziomie 7,24 w pomiarze korneometrem. Wzrost nawilżenia wystąpił u 80% populacji.

Z badań klinicznych wynika, iż nie istnieją enzymy, które mogą depolimeryzować HA do poziomu dwucukrów^[1, 2, 5, 11]; z tego względu jest on metabolizowany w inny sposób niż np. skrobia. Z kolei zaobserwowano, że znakowany radioaktywnie kwas hialuronowy jest wykrywany w skórze – niezależnie od tego, czy został on częściowo zdepolimeryzowany w jeli- tach, czy pozostał niezmienny^[1]. Szeroko udokumentowano obecność kwasu hialuronowego w tkankach po podaniu doustnym^[1, 2, 7, 10].

Badania kliniczne wskazują, że doustna suplementacja kwasem hialuronowym jest bezpieczna. Wysoki profil bezpieczeństwa jest niezależny od masy cząsteczkowej kwasu hialuronowego. Metabolizm i eliminacja z organizmu zapewniają brak nadmiernej akumulacji, nawet przy dawce 360 mg/dzień. Aż 90% doustne-

go kwasu hialuronowego jest zaabsorbowane przez organizm^[3,11]. W badaniach klinicznych udokumentowano (m.in. *caco-2-cell*, z poziomem kwasu hialuronowego we krwi oraz ze znakowanym radioaktywnie doustnym kwasem hialuronowym), że doustnie podawany kwas hialuronowy wywiera istotny wpływ na parametry skóry, takie jak: poziom nawilżenia i napięcie. Wynika to z faktu, że przedostaje się do skóry w postaci niezmienionej, jak i częściowo zdepolimeryzowanej^[15].

Transport HA do skóry z wiązany jest z udziałem krwi i układu limfatycznego. Kwas hialuronowy podawany doustnie nawilża skórę poprzez uruchomienie mechanizmu transportu tkankowego, dzięki któremu jest on przenoszony niezależnie od masy cząsteczkowej do miejsc deficytu. Po przedostaniu się do skóry jego działanie jest dwukierunkowe: nawilża skórę dzięki właściwościom higroskopijnym oraz resyntezuje endogenne kwas hialuronowy poprzez aktywację fibroblastów.

Kwas hialuronowy jest dystrybuowany do skóry, niezależnie od tego, czy został częściowo rozłożony na polisacharydy, tetracharydy i disacharydy, czy pozostał w formie niezmienionej. Badania wykazują, że częściowo zdepolimeryzowany kwas hialuronowy jest wchłaniany w jelitach^[2], a jego postać niezmieniona jest absorbowana w układzie limfatycznym. Absorpcja kwasu hialuronowego w jelitach jest uzależniona od jego masy molekularnej – im mniejsze są cząsteczki, tym bardziej zwiększa się absorpcja na poziomie jelit; cząsteczki o masie molekularnej większej niż 1×10^5 są rzadko wchłaniane w jelitach^[2]. Dużą rolę we wchłanianiu kwasu hialuronowego z podaży doustnej w jelitach odgrywają *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

Podaż doustna kwasu hialuronowego i jego przetransportowanie do skóry powoduje wzrost aktywności fibroblastów, które są pobudzane do produkcji endogennego kwasu hialuronowego, kolagenu i elastyny. Tym sa-

my HA przywraca i pomaga w utrzymaniu właściwości podporowych i elastycznych skóry, uruchamia procesy niezbędne do prawidłowego funkcjonowania tkanek.

Japońscy naukowcy zajęli się wpływem doustnej podaży kwasu hialuronowego na zniesienie dolegliwości bólowych stawów. Kwas hialuronowy podany doustnie uruchamia kaskadę sygnałową – receptory TLR-4 znajdujące się w epitelium na poziomie jelita^[21]. Następuje wzrost produkcji IL-10, silnej cytokiny przeciwzapalnej, a chorzy ze zmianami zwyrodnieniowymi odczuwają zniesienie dolegliwości bólowych^[3,7,9,11].

Piśmiennictwo:

1. Oe M et.al. Dietary hyaluronic acid migrates into the skin of rats. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:378024.
2. Biosci Biotechnol Biochem. 2008 Apr;72(4):1111-4. Low-molecular-weight hyaluronan permeates through human intestinal Caco-2 cell monolayers via the paracellular pathway.
3. Chinatsu Kawada et al. Ingested hyaluronan moisturizes dry skin. *Nutr J*. 2014; 13: 70.
4. Pengfei Lu et al. Extracellular Matrix Degradation and Remodeling in Development and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011 Dec; 3(12): a005058.
5. Mariko Oe, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutr J*. 2016; 15: 11.
6. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997;242:27-33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.
7. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. *Arthritis Rheum*. 1967;10:357-76. doi: 10.1002/art.1780100407.
8. Seror J, Merkher Y, Kampf N, Collinson L, Day AJ, Maroudas A, et al. Articular cartilage proteoglycans as boundary lubricants: structure and frictional interaction of surface-attached hyaluronan and hyaluronan--aggrecan complexes. *Bio-*

- macromolecules. 2011;12:3432–43. doi: 10.1021/bm2004912.
9. Shimizu C, Kubo T, Hirasawa Y, Coutts RD, Amiel D. Histomorphometric and biochemical effect of various hyaluronans on early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:1813–9.
 10. Seino S, Takashita F, Asari A, Masuda Y, Kunou M, Ochiya T. No Influence of exogenous hyaluronan on the behavior of human cancer cells or endothelial cell capillary formation. *J Food Sci.* 2014;79:1469–75. doi: 10.1111/1750-3841.12500.
 11. Toshiyuki Tashiro et al. Oral Administration of Polymer Hyaluronic Acid Alleviates Symptoms of Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study over a 12-Month Period. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 167928.
 12. Sasaki K. et al. Quantitative measurement of serum hyaluronic acid molecular weight in rheumatoid arthritis patients and the role of hyaluronidase. *Int J Rheum Dis.* 2011 Oct;14(4):313-9.
 13. Mariko Oe et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles: a double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017; 10: 267–273.
 14. Kawada C, Kimura M, Masuda Y, Nomura Y. Oral administration of hyaluronan prevents skin dryness and epidermal thickening in ultraviolet irradiated hairless mice. *J Photochem Photobiol B.* 2015;153:215–221.
 15. Sato T, Sakamoto W, Odanaka W, Yoshida K, Urushibata O. Clinical effects of hyaluronic acid diet for dry and rough skin. *Aesthe Derma.* 2002;12:109–120.
 16. Sato T, Yoshida T, Kanemitsu T, Yoshida K, Hasegawa M, Urushibata O. Clinical effects of hyaluronic acid diet for moisture content of dry skin. *Aesthe Derma.* 2007;17:33–39.
 17. Longas MO, Russell CS, He XY. Evidence for structural changes in dermatan sulfate and hyaluronic acid with aging. *Carbohydr Res.* 1987;159(1):127–136.
 18. Watanabe M, Matsui K, Kondo S. Effects of low molecular weight hyaluronic acid by oral intake to beautify skin - placebo-controlled double-blind comparative study. *Jpn Pharmacol Ther.* 2015;43:57–64.
 19. Cyphert JM, Trempus CS, Garantziotis S. Size matters: molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology. *Int J Cell Biol.* 2015;2015:563818.
 20. Greco RM, Iocono JA, Ehrlich HP. Hyaluronic acid stimulates human fibroblast proliferation within a collagen matrix. *J Cell Physiol.* 1998;177(3):465–473.
 21. Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:167928.
 22. Olczyk P. Inni. Hialuronian- struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2008; 62: 651- 659.
 23. Wilk-Jędrusik M. Kwas hialuronowy w dermatologii estetycznej i kosmologii: intradermoterapia, suplementacja doustna i aplikacja zewnętrzna. *Rozprawa doktorska 2016.*

Dr Maciej Paruzel

Specjalista chirurg, specjalista kosmologii i medycyny estetycznej,
specjalista hirudologii i hirudoterapii, Prezes Polskiego Towarzystwa
Hirudologicznego, Ekspert Międzynarodowej Komisji ICCHP.

<https://www.parmed.eu/index.php/dyplomy-i-certyfikaty>