



Provital  
Do Care

# Gladback™

Devuelve a la piel madura  
las características de su  
juventud

CareActives

---

Anti-edad



# Gladback™

## PIEL BONITA A CUALQUIER EDAD

---

El aspecto de la piel cambia con el paso de los años, los procesos internos, los factores ambientales, la herencia y la exposición solar son las principales causas. En las mujeres, las modificaciones que se producen por el **envejecimiento natural se añaden** a las producidas por la **menopausia**. Esta nueva etapa para la mujer representa un cambio global que afecta a muchos órganos, entre ellos la piel.

Todo ello causa:

- falta de luminosidad

-piel más fina

-flacidez

- deshidratación y arrugas

(Subramaniam, R. et al, 2002)

**Gladback™ recupera los mecanismos de la juventud en la piel que se debilitan por los cambios hormonales.**





Algunas de las estructuras clave involucradas son:

-Ácido hialurónico

-Colágeno

-Proteínas involucradas en la hidratación.

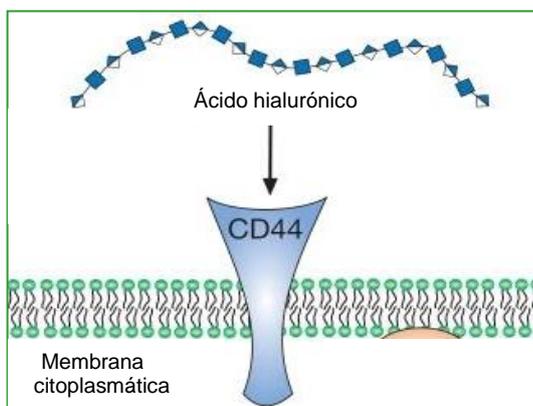
## EL ÁCIDO HIALURÓNICO

---

### El ácido hialurónico y su receptor

El ácido hialurónico es un **glicosaminoglicano** de alto peso molecular muy abundante **en la matriz extracelular** que está implicado directamente en las funciones de **cohesión, reparación y cicatrización tisular**.

Aunque está muy presente en el organismo, la piel es su mayor reservorio, con **más del 50%** de su totalidad. En la dermis se sitúa justo debajo de la membrana basal, entre los fibroblastos, y en la epidermis en los espacios intercelulares entre queratinocitos.



El **receptor principal del ácido hialurónico** en queratinocitos es el **CD44** (Bourguignon, L., 2004), una glicoproteína transmembrana que también tiene otros ligandos de la matriz extracelular como colágeno, laminina y fibronectina (Goodison, S. et al, 1999). Este receptor **se expresa de forma natural** en los queratinocitos. Una vez maduran a **corneocitos**, **dejan de expresar este receptor**.



### ¿Por qué la piel necesita al ácido hialurónico y su receptor?

La **epidermis** es la principal barrera entre el ambiente exterior y el organismo, por lo que sus células deben estar en perfecto estado para poder evitar los efectos negativos de los agentes externos.

En los **queratinocitos**, el **CD44 fija** las moléculas de **ácido hialurónico**.

La interacción entre este receptor y su ligando también promueve la síntesis de lípidos y estructuras necesarias para que la **permeabilidad** de la **barrera epidérmica** sea adecuada y funcione correctamente (Bourguignon, L. et al, 2006).

Por estas razones, cuando debido al envejecimiento o a las radiaciones solares el **CD44 disminuye**, se producen **alteraciones** en las capas superiores de la piel. Se ha comprobado que las radiaciones ultravioletas disminuyen la expresión de este receptor y también del ácido hialurónico en la epidermis (Tzellos, T.G. et al, 2009).

En la **dermis**, el CD44 también actúa uniendo los componentes de la matriz extracelular a los fibroblastos, lo cual **refuerza la cohesión** del tejido. Un defecto en este receptor puede provocar una acumulación de ácido hialurónico en la superficie de la dermis, pérdida de elasticidad, alteración de la respuesta inflamatoria e incluso de la reparación tisular. Además, el CD44 es **esencial para la degradación** y posterior **regeneración del hialuronato (homeostasis)**, a nivel extracelular e intracelular (Harada, H. et al, 2007).

**Gladback™ incrementa la expresión del receptor CD44 en queratinocitos, mejorando así la fijación del ácido hialurónico.**



## COLÁGENO

---

El **colágeno**, y principalmente el colágeno tipo IV, es uno de los principales componentes de la matriz extracelular compleja que forma parte de la **unión dermo-epidérmica**. El **colágeno IV** es un 25% más largo que otros colágenos, presenta mayor flexibilidad estructural y da soporte al resto de moléculas, por ello su presencia es clave para la **estabilidad mecánica de la piel**.

El **envejecimiento desciende gradualmente** el contenido de colágeno cutáneo (Vázquez, F. et al, 1996) y la **menopausia lo disminuye aún más (2,1% anual)**.



**Gladback™ incrementa la expresión del colágeno IV (el gen COL4A2), mantiene elevados sus niveles cutáneos y así ofrece estabilidad mecánica a la piel.**

## SPRR, LA FAMILIA PROTEICA

---

### El último paso de la diferenciación epidérmica

Los **corneocitos** son el **producto terminal de la diferenciación epidérmica** (cornificación). La formación de la **envoltura cornificada** es un proceso complejo a partir de proteínas precursoras, calcio y diversos enzimas. Además de la queratina, una de las principales familias proteicas que forma la envoltura cornificada es la de las **SPRRs**.

La familia de **pequeñas proteínas ricas en prolina (SPRRs)** está presente en la **envoltura densa proteínica de los corneocitos** entre un 3-5%. Está formada por 3 subgrupos diferentes (SPRR1, SPRR2 y SPRR3), también conocidos como **cornifinas** o **pancornulinas**. Su función es actuar de puente para facilitar la unión de otras proteínas e **inducir la diferenciación de los queratinocitos** epidérmicos, por ello resultan fundamentales en la función barrera que realiza el estrato córneo. De ellas **depende la adecuada hidratación de los corneocitos y el control de la pérdida de agua transepidérmica**.



Por otra parte, una **sobreexpresión de las SPRRs** está relacionada con desajustes y **envejecimiento** (Saunders, N.A. et al, 1993). Se ha comprobado que la expresión del ARNm de estas proteínas (concretamente SPRR2) en queratinocitos de zonas no irradiadas es 48 veces superior en adultos respecto a neonatos, mientras que es sólo 9 veces superior en jóvenes (Garzyn, M. et al, 1992). Tesfaigzi, J. et al (1999) confirmaron que en casos de psoriasis, problemas inflamatorios y eczemas los niveles de algunas de estas proteínas también son elevados.



**Gladback™ reduce la expresión de las SPRRs en queratinocitos. La normalización de su expresión se traduce en una visible mejoría del aspecto de la piel madura.**

## LA PIEL MADURA

---

Existen cuatro puntos clave que se ven afectados durante la **perimenopausia** y el **envejecimiento**: grosor cutáneo, luminosidad de la piel, microcirculación sanguínea y aparición de arrugas.

### Grosor cutáneo

El grosor de la piel está **determinado principalmente** por la cantidad de **colágeno** (Schmid, D., 2002). Al perder colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, la piel **envejecida** se afina y se vuelve más delgada. La **menopausia** acentúa esta **pérdida de grosor**, volviendo la piel más delgada en más de un 1% anual.

Por otra parte, la ausencia o mengua del receptor **CD44** (causado por el envejecimiento), implica la no fijación del ácido hialurónico, lo cual está relacionado con la disminución del grosor de la piel. Se ha observado que en la dermis de la piel envejecida el **ácido hialurónico** está presente en menor cantidad, mientras que ha **desaparecido de la epidermis**.

**Los resultados muestran que Gladback™ incrementa el grosor y la densidad de la piel.**

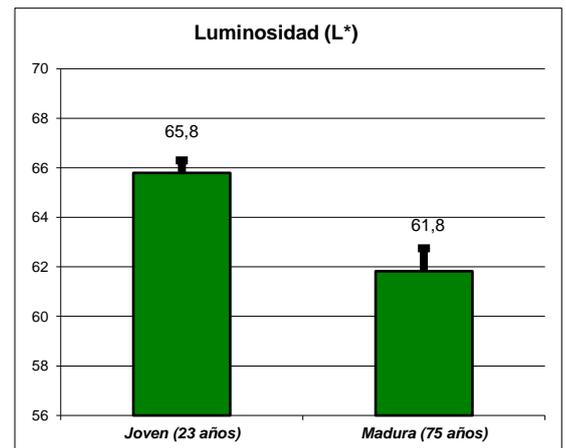


## Luminosidad de la piel

Kelly, R.I. et al (1995) realizaron un estudio cuantitativo para valorar *in vivo* (en la frente y el antebrazo) los cambios que suceden con el paso de los años y el consecuente cambio en la luminosidad de la piel. Se crearon dos grupos según la edad, el primero con una media de 75 años (voluntarios entre 65 y 88 años) y el segundo con 23 años de media (entre 18 y 26 años).

Los valores de la colorimetría (gráfica adjunta) muestran que la piel de las **personas mayores** es significativamente **menos luminosa (L\*)** que la de los jóvenes. Esta menor luminosidad se observó en las dos zonas estudiadas, lo cual indica que esta disminución se produce debido al **fotosenvejecimiento** (frente) así como por el **envejecimiento intrínseco** (antebrazo).

A partir de los datos, se concluye que el **envejecimiento conlleva una disminución del 0,12% anual** de la luminosidad cutánea.



**Según los resultados obtenidos, la aplicación diaria de Gladback™ proporciona una mejora sustancial y significativa de la luminosidad cutánea, como si la piel fuera 12 años más joven.**

## Microcirculación

La **vascularización cutánea se altera con la edad**, los capilares y vasos sanguíneos se desorganizan y disminuyen, y la trama capilar se degrada.

El fotosenvejecimiento (Chung, J.H. et al, 2002) produce **adelgazamiento de la epidermis**, una reducción de las arcadas capilares superficiales y una **degeneración de las fibras elásticas** en la dermis. Por otra parte, el envejecimiento intrínseco reduce significativamente el calibre medio de los vasos.

El parámetro más sensible para medir la vascularización cutánea es el porcentaje de **superficie ocupado por los vasos capilares**. Este valor se ve **reducido** drásticamente con la edad al igual que también disminuye de forma notable el número y la profundidad de las papilas dérmicas, lo cual coincide con una **reducción relevante del flujo sanguíneo epidérmico** (Farage, M.A. et al, 2009). Esta disminución puede explicar el descenso del eritema inducido (UV), la palidez y la menor capacidad de respuesta vascular cutánea.

**Gladback™ incrementa la circulación sanguínea cutánea para una piel más joven.**



## GLADBACK™, NUESTRA SOLUCIÓN

---

**Gladback™** se obtiene a partir de una **fracción purificada** de *Poria cocos* (Schwein.) F.A. Wolf. cultivado, que es especialmente rico en triterpenos y polisacáridos. Esta fracción del hongo **estandarizada en azúcares totales** es altamente eficaz contra los efectos perjudiciales del envejecimiento y la menopausia en la piel.

### Pero... ¿qué son los hongos?

Los hongos son organismos aerobios, **heterótrofos**, sin clorofila y que se reproducen por **esporas**.

El **cuerpo vegetativo** del hongo aparece recubierto de **quitina** y está constituido por **hifas** (filamentos unicelulares), las células de las cuales no están separadas completamente (**hifas septadas**). Debido a su rápido crecimiento y ramificaciones, se forma un cuerpo vegetativo de gran superficie: el **micelio**. Esta formación se encarga de la absorción de nutrientes y crece hacia abajo. A partir del micelio se forma el **esclerocio**, cuerpo reducido **formado por hifas**, con una **corteza dura y resistente**.



### El elemento clave, Poria

*Poria cocos* (= *Wolfiporia extensa* (Peck) Ginns.; *Wolfiporia cocos* (F.A. Wolf) R&G.) pertenece a la familia Polyporaceae y se conoce básicamente por **Poria**. Su **esclerocio** se conoce según la zona por: Hoelen (inglés), Fu Ling o Hoeleu (China), Tuckhoe o Indian bread (indios nativos de Estados Unidos), e incluso China root.

Su **esclerocio hipogeo** crece entre las raíces de árboles caducos y de coníferas (*Picea*, *Tsuga* y *Pinus*). Esta formación varía en tamaño y forma, pero generalmente es oblongo-globosa, tiene 10-30 cm y 1 Kg de peso. Su superficie externa es rugosa, fibrosa y de color pardo, aunque internamente es clara. Por su sabor, se utiliza en varios países como alimento (Nigeria, China y Estados Unidos) y como ingrediente de varios tipos de té.

Según la **Medicina tradicional china** el esclerocio de Poria es un excelente diurético y calmante. Se utiliza para tratar desórdenes del sueño y alimentarios, taquicardias, agitación, fatiga, dolor de cabeza y tos. Actúa también como tónico interno y del sistema inmunitario.

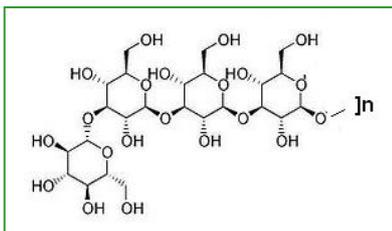
En cosmética son útiles sus propiedades **nutritivas**, **antioxidantes** y **antiinflamatorias**, que mejoran la piel con psoriasis, acnéica y/o grasa. Fue muy apreciado en la China imperial para mantener la **piel limpia y libre de arrugas**.



## Composición de la Poria

De la **composición química** de la *Poria cocos* cabe destacar los **polisacáridos y derivados triterpenos** pero también presenta 15 aminoácidos, incluyendo ácido aspártico, serina y valina.

De su micelio se han aislado distintos **polisacáridos**: PCM1 y PCM2 (formados por D-ramnosa, D-fucosa, D-xilosa, D-manosa, D-galactosa, D-glucosa y ácido D-glucurónico), PCM4 (D-glucosa y ácido glucurónico) y PCM3, que es la mayor fracción de



polisacáridos (**56%**). Esta última fracción está formada mayoritariamente por cadenas de (1,3)- $\beta$ -glucanos y recibe el nombre de **pachyman** (Illana, C., 2009) (figura adjunta). Además, a partir de su esclerocio se han aislado distintos compuestos lanostanos tipo **triterpenos**.

Estructura química del pachyman

**Gladback™** es una **fracción enriquecida en polisacáridos** (contenido medio de poli/oligosacáridos del 50%), de los cuales el **componente mayoritario es el pachyman**. Asimismo, también se pueden hallar trisacáridos (de glucosa-fructosa (2:1)), disacáridos (de glucosa-galactosa), y heteropolisacáridos derivados de D-glucosa, D-galactosa, D-manosa, D-fucosa y D-xilosa, siendo especialmente abundante la D-galactosa.

## ESTUDIO *IN VITRO*, EXPRESIÓN GÉNICA

### Diseño del estudio y preparación

Se realizó un estudio *in vitro* sobre líneas celulares de **queratinocitos humanos** para verificar la capacidad del Gladback™ para **estimular o inhibir la expresión** de genes involucrados en el envejecimiento. Para la cuantificación se utilizó un **DNA array**.

Las células en cultivo fueron tratadas o no (control) con **Gladback™**



## Resultados del test

La siguiente tabla (tabla 1) recoge las variaciones (%) de expresión producidas por **Gladback™** respecto al control, en los genes involucrados en el envejecimiento.

Gen	Control	Gladback™	Variación vs control (%)
Receptor ácido hialurónico (CD44)	26,9	49,0	<b>182</b>
Proteína SPRR (1A)	692,5	396,0	<b>57</b>
Proteína SPRR (1B)	560,4	310,2	<b>55</b>
Proteína SPRR (2A)	311,1	208,4	<b>67</b>
Colágeno IV (COL4A2)	22,4	33,6	<b>150</b>

Tabla 1. Resultados de las variaciones de expresión

El tratamiento con **Gladback™** incrementa:

- **la expresión del receptor CD44 (182%)**, que resulta fundamental para captar el ácido hialurónico, mantener el grosor de la piel y la función barrera de la epidermis, así como para la correcta diferenciación y fisiología de los queratinocitos.
- en un **150% la expresión del colágeno IV**, necesario para mantener la cohesión de las capas de la piel y su estabilidad.

Por el contrario, **Gladback™** reduce:

- **la expresión** de las proteínas de **la familia SPRR**, relacionadas con deshidratación y desajustes de la piel, y que se ven aumentadas con la edad.



## TEST *IN VIVO*

Se realizó un estudio *in vivo* sobre aquellos aspectos característicos que se ven afectados por el envejecimiento y la menopausia:

- el grosor cutáneo
- la luminosidad de la piel
- la microcirculación sanguínea
- la aparición de arrugas.

Se seleccionó un panel de 18 voluntarias entre 50 y 65 años de edad. Durante **56 días**, cada voluntaria se aplicó **dos veces al día** la fórmula activa (con 5% de **Gladback™**) en un lado de la cara y el placebo en el otro lado. La eficacia se evaluó objetivamente con medidas instrumentales (Sonografía de Alta Resolución, Luminosidad, Láser Doppler y fotografías mediante Fotofinder Dermoscope), que se realizaron al inicio y al final del estudio (**D0 y D56**) en una habitación bioclimática, para mantener los valores de temperatura y humedad constantes.

Ingredientes	Formula ACTIVA	Fórmula placebo
Water (Aqua)	c.s.p. 100%	c.s.p. 100%
Dicaprylyl Carbonate	13	13
Glyceryl Stearate, PEG-100 Stearate	6,09	6,09
Glycerin	5,0	7,25
<b>GLADBACK™</b>	<b>5,0</b>	--
Cetyl Alcohol	3,4	3,4
Methyl Glucose Sesquistearate	2,2	2,2
Preservative	0,8	0,8
Parfum	0,4	0,4
Tetrasodium Glutamate Diacetate, Sodium Hydroxide, Aqua	0,1	0,1
Citric Acid	0,05	0,05

Tabla 2. Formulaciones utilizadas en el estudio *in vivo*



## Resultados del grosor de la piel

Las imágenes sonográficas de la piel fueron obtenidas con un escáner de alta resolución que emite ultrasonidos de alta frecuencia (20 MHz). Este instrumento permite visualizar, archivar y elaborar las **imágenes** de forma **bidimensional**. Utilizando una de las modalidades de este escáner (A) y partiendo de la señal reflejada, es posible medir el grosor de la piel.

Los resultados muestran que al finalizar el tratamiento (D56) la zona tratada con **Gladback™** :

- presenta un **aumento medio del grosor de 0,21 mm,**
- un **incremento estadísticamente significativo del 8% del grosor** de la piel.

La figura muestra un ejemplo de las imágenes obtenidas de la zona tratada con **Gladback™**, antes de iniciar el tratamiento (imagen superior, D0) y después de 56 días de tratamiento (imagen inferior, D56). En la última fotografía se observa claramente un incremento en el grosor y la densidad de la piel.

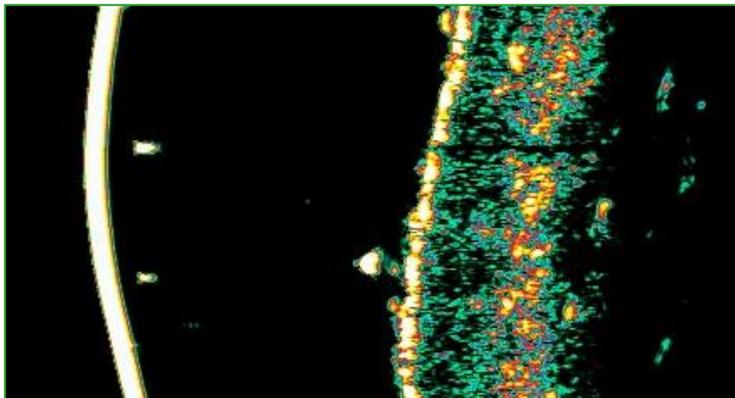


Imagen antes del tratamiento, D0

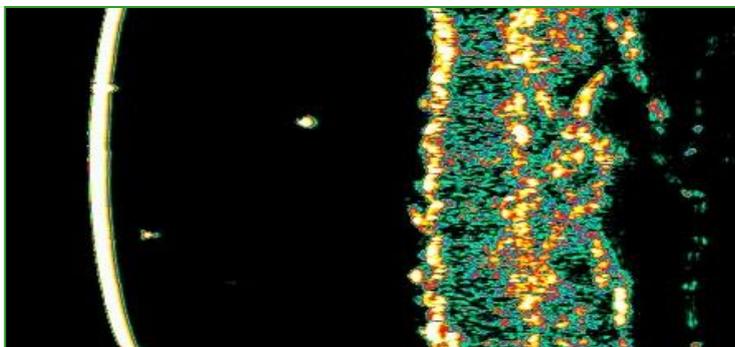


Imagen al finalizar el tratamiento, D56



## Variación de luminosidad

Tal como se ha comentado, el envejecimiento y la menopausia producen una disminución de la luminosidad asociada, concretamente un 0,12% cada año, según Kelly, R.I. et al (1995).

La medida de la luminosidad de la piel se realiza con un colorímetro portátil, que es un analizador compacto. Las medidas se expresan en valores numéricos según tres parámetros, aunque para este estudio sólo se tuvo en cuenta el parámetro de la luminosidad (L\*). Después del tratamiento con **Gladback™** y con placebo existe una diferencia de **luminosidad cutánea**, siendo un **0,55% superior** en el primer caso. El **aumento máximo** registrado fue de **1,4%**, que si se relaciona con la pérdida anual representa **una mejora de la luminosidad de 12 años**.

**Gladback™ devuelve a la piel la luminosidad que tenía hace 12 años.**

## Microcirculación

Se cuantificó la microcirculación sanguínea mediante el dispositivo Periflux PF4001, que expresa los resultados en **unidades de perfusión sanguínea**. Los resultados indican claramente que **Gladback™** :

- **Incrementa la circulación sanguínea con un promedio del 0,53%,**
- **aumento máximo del 6,8%.**

## Efecto anti-arrugas

Con la ayuda de una videocámara de color de alta definición (Fotofinder Dermoscope 2.0) se memorizaron y **procesaron imágenes** de la superficie cutánea. La figura muestra las imágenes obtenidas de la zona tratada con **Gladback™**, a tiempo cero (D0) y después de 56 días de tratamiento (D56).



Imagen al inicio del tratamiento, D0



Imagen al final del tratamiento, D56



Tras el tratamiento con **Gladback™** se produce una clara disminución de estas arrugas.

## CONCLUSIÓN

---

**Gladback™** es un activo para pieles maduras y/o aquellas que se enfrentan a cambios hormonales.

**Aumenta el grosor de la piel para un efecto redensificante**

**Recupera la luminosidad que la piel tenía hace 12 años**

**Incrementa la microcirculación cutánea.**

**Reduce la aparición de las arrugas propias de la edad.**

**Gladback™ ayuda a la piel a redescubrir los mecanismos de una piel joven y radiante.**



## APLICACIONES COSMÉTICAS

---

- Cuidado facial y corporal para pieles maduras
- Líneas antiedad globales
- Maquillaje con tratamiento

## DOSIFICACIÓN RECOMENDADA

---

La dosificación recomendada de **GLADBACK™** es de 3-6%.

## BIBLIOGRAFÍA

---

Apt, P., Saavedra, D. *Piel y climaterio*. Rev. Med. Clin. Condes, 2009; 20(1): 84-91.

Bourguignon, L., Ramez, M., Gilad, E., Singleton, P.A., Man, M.Q., Crumrine, D.A., Elias, P.A., Feingold, K.R. *Hyaluronan-CD44 interaction stimulates keratinocyte differentiation, lamellar body formation/secretion, and permeability barrier homeostasis*. Journal of Investigative Dermatology, 2006; 126: 1356-1365.

Bourguignon, L., Singleton, P., Diedrich, F. *Hyaluronan-CD44 interaction with Rac1-dependent protein kinase N-γ promotes phospholipase Cy1 activation, Ca<sup>2+</sup> signaling, and cortactin-cytoskeleton function leading to keratinocyte adhesion and differentiation*. Journal of Biological Chemistry, 2004; 279 (28): 29654-29669.

Calikoglu, E., Sorg, O., Tran, C., Grand, D., Carraux, P., Saurat, J.H., Kaya, G. *UVA and UVB decrease the expression of CD44 and hyaluronate in mouse epidermis, which is counteracted by topical retinoids*. Photochem Photobiol., 2006; 82(5): 1342-7.

Chung, J.H., Yano, K., Lee, M.K., Youn, C.S., Seo, J.Y., Kim, K.H., Cho, K.H., Eun, H.C., Detmar, M. *Differential Effects of photoaging vs intrinsic aging on the vascularization of human skin*. Arch Dermatol., 2002; 138: 1437-1442.



- De las Heras, E. *Alteraciones morfológicas en la piel en la mujer perimenopáusica*. XVIII Reunión del Grupo Español de Dermatología Cosmética y Terapéutica. Lanzarote, 2006.
- Farage, M.A., Millar, K.W., Beradesca, E., Maibach, H.I. *Clinical implications of aging skin*. Am. J. Clin Dermatol., 2009; 10(2): 73-86.
- Fujimoto, W., Marvin, K.W., George, M.D., Celli, G., Darwiche, N., De Luca, L.M., Jetten, A.M. *Expression of cornifin in squamous differentiating epithelial tissues, including psoriatic and retinoic acid-treated skin*. J Invest Dermatol., 1993; 101: 268-274.
- García-Mellado, V. *Alteraciones fisiológicas de la piel en la mujer perimenopáusica*. XVIII Reunión del Grupo Español de Dermatología Cosmética y Terapéutica. Lanzarote, 2006.
- Garmyn, M., Yaar, M., Boileau, N., Backendorf, C., Glichrest, B.A. *Effect of aging and habitual sun exposure on the genetic response of cultured human keratinocytes to solar-simulated irradiation*. J Invest Dermatol., 1992; 99: 743-748.
- Goodison, S., Urquidi, V., Tarin, D. *CD44 cell adhesion molecules*. Mol Pathol., 1999; 52: 189-196.
- Harada, H., Takahashi, M. *CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and 2*. Journal of Biological Chemistry, 2007; 282 (23): 5597-5607.
- Illana-Esteban, C. *Interés medicinal de Poria cocos (=Wolfiporia extensa)*. Revista Iberoamericana de Micología, 2009; 26(2): 103-107.
- Kaya, G., Grand, D., Hotz, R., Augsburg, E., Carraux, P., Didierjean, L., Saurat, J.H. *Upregulation of CD44 and Hyaluronate Synthases by Topical Retinoids in Mouse Skin*. Journal of Investigative Dermatology, 2005; 124 (1): 287.
- Kelly, R.I., Pearse, R., Bull, R.H., Leveque, J.L., de Rigal, J., Mortimer, P.S. *The effects of aging on the cutaneous microvasculature*. J Am Acad Dermatol., 1995; 33: 749-756.
- Marvin, K.W., George, M.D., Fujimoto, W., Saunders, N.A., Bernacki, S.H., Jetten, A.M. *Cornifin, a cross-linked envelope precursor in keratinocytes that is down-regulated by retinoids*. Proc. Natl. Acad. Sci., 1992; 89(2): 11026-11030.
- Saunders, N.A., Smith, R.J., Jetten, A.M. *Regulation of proliferation-specific and differentiation-specific genes during senescence of human epidermal keratinocyte and mammary epithelial cells*. Biochem Biophys Res Commun, 1993; 197 (1): 46-54.



- Schmid, D., Züllig, F. *Topically applied soy isoflavones increase skin thickness*. Cosmetic & Toiletries magazine, 2002; 117 (6): 45-40.
- Steinert, P.M., Candi, E., Kartasova, T., Marekov, L. *Small proline-rich proteins are cross-bridging proteins in the cornified cell envelopes of stratified squamous epithelia*. Journal of Structural Biology, 1998; 122: 76-85.
- Subramaniam, R., Subramaniam, K., Keong, T.C. *Menopause and the skin*. Journal of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology, 2002.
- Tesfagzi, J., Carlson, D.M. *Expression, regulation, and function of the SPRR family of proteins*. Cell Biochemistry and Biophysics, 1999; 30 (2): 243-265.
- Tuhkanen, A.L., Agren, U.M., Tammi, M.I., Tammi, R.H. *CD44 expression marks the onset of keratinocyte stratification and mesenchymal into fibrous dermis in fetal human skin*. J Histochem Cytochem, 1999; 47 (12): 1617-1624.
- Tzellos, T.G., Klagas, I., Vahtsevanos, K., Triaridis, S., Printza, A., Kyrgidis, A., Karakiulakis, G., Zouboulis, C.C., Papakonstantinou, E. *Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes*. Exp Dermatol., 2009 Jul 8; 18(12): 1028-35.
- Vázquez, F. *Piel, menopausia y envejecimiento*. Consultado el 14.04.10 (Centro de Estudios de Obstetricia y Ginecología Asociado. CEOGA, Lugo)
- Vázquez, F., Palacios, S., Alemán, N., Guerrero, F. *Changes of the basement membrane and type IV collagen in human skin during aging*. Maturitas, 1996; 25(3): 209-215.
- Waller, J.M., Maibach, H.I. *Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water and lipid content and structure*. Skin Research and Technology, 2006; 12: 145-154.
- Waller, J.M., Maibach, H.I. *Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity*. Skin Research and Technology, 2005; 11: 221-235.
- Waller, J.M., Maibach, H.I. *Cutaneous blood flow in aging skin*. Cosmetic & Toiletries magazine, 2006; 121 (7): 38-40.



**Provital**  
Do Care

[weareprovital.com](http://weareprovital.com)