

Plantas medicinales y derivados en dermatología (I)

María Emilia Carretero Accame

La piel se puede considerar el órgano de mayor tamaño del cuerpo humano. Su superficie es de aproximadamente dos metros cuadrados y su peso en un adulto puede llegar a 4 o 5 kg o más. El espesor varía entre 0,5 y 4 mm, desde zonas como los párpados hasta las palmas de las manos o las plantas de los pies. El cabello y las uñas son un tipo modificado de piel. Es fundamental para la supervivencia humana ya que su función es proteger al organismo del mundo exterior, tanto de las agresiones como de la pérdida de líquidos, infecciones, radiaciones, etc. Es también muy importante en la regulación de la temperatura y en la percepción de diversos estímulos.

Consta de tres capas: epidermis, dermis e hipodermis; en los tratados de anatomía se habla de epidermis, dermis y subcutis o tejido subcutáneo. Desde el punto de vista terapéutico las más importantes son las dos primeras, epidermis y dermis. La capa más externa o epidermis carece de vascularización y a su vez se divide en varias zonas, siendo el estrato córneo el más superficial, constituido por células muertas que van desprendiéndose continuamente siendo sustituidas por otras más profundas. En la dermis se encuentran la capa papilar y la capa reticular; se localizan aquí capilares sanguíneos, fibras nerviosas y corpúsculos o receptores de la piel, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, folículos pilosos, fibras de colágeno y elastina, y células adiposas.

Son numerosas las afecciones que puede sufrir la piel y diversas especies vegetales o productos derivados de las mismas, pueden ser utilizados para tratar dichas afecciones. No es fácil establecer una barrera clara entre plantas medicinales utilizadas en enfermedades de la piel y las que se emplean en cosmética, ya que muchas de estas últimas tienen propiedades terapéuticas y además, problemas como la sequedad o el envejecimiento prematuro, pueden ser debidos a trastornos de distinta naturaleza.

Se conocen plantas con propiedades hidratantes, cicatrizantes, antisépticas, antiinflamatorias, etc., que serán recomendadas para el tratamiento del acné, en heridas, excoriaciones y quemaduras, en casos de psoriasis y en dermatosis en general.

Comienza esta serie de artículos con algunos aceites procedentes de plantas que tienen propiedades emolientes, hidratantes, cicatrizantes y que además nutren y protegen la piel. En algunos casos no hay apenas trabajos de investigación sobre sus propiedades terapéuticas en este campo, pero su composición química les confiere interés potencial como herramientas útiles en problemas dermatológicos. No pueden clasificarse estas especies vegetales estrictamente en razón de su actividad o efectos, ya que plantas con propiedades antiinflamatorias por ejemplo, pueden ser además antisépticas o cicatrizantes. Se agruparán teniendo en cuenta su principal aplicación aunque se mencionarán también otras actividades de dichas plantas.

Aguacate

El aguacate, en inglés "avocado", corresponde a la especie botánica *Persea americana* Mill. (= *P. drymifolia* Cham. & Schltdl.; *P. edulis* Raf.; *P. gratissima* Gaertn.; *P. persea* Cockerell.; *Laurus persea* L.) de la familia Lauraceae. Es un árbol perenne, con corteza grisácea, hojas alternas pecioladas, coriáceas, enteras, muy pubescentes en el envés. Presenta flores en panículo y frutos en forma de baya, de color verde-pardo, ovoides o globosas, con epicarpio rugoso,

resistente, y mesocarpio carnoso muy rico en grasa. En su interior se incluye una única semilla de gran tamaño.

Aunque es originaria de América Central (Méjico y Guatemala) donde se empleaba desde la antigüedad, actualmente se cultivan sus variedades y cultivares seleccionados (Fuerte; Hass; Shepard; Margarida), con fines alimentarios en muy diferentes partes del mundo, incluida España. Existen referencias de su cultivo en Méjico desde 500 años a.C.

En terapéutica se utilizan las hojas y los frutos. De estos últimos se extrae por expresión en frío un aceite, a partir del cual se obtiene un insaponificable con interesantes actividades farmacológicas. Estudios recientes están dirigiendo también su atención hacia las semillas, subproducto no empleado en alimentación pero que puede ser una fuente de principios activos de interés en la terapéutica.

El 85% del aceite está constituido por ésteres de ácidos grasos, mayoritariamente triglicéridos, aunque también mono y diglicéridos, monoinsaturados (71%) (ácido oleico), poliinsaturados (13%) (ácidos linoléico y linolénico) y saturados (16%) (ácidos esteárico y palmítico). Además se encuentran ácidos grasos libres y fosfolípidos. Esta composición puede variar, no solo dependiendo de la variedad de *Persea americana*, sino también del proceso de extracción.

El insaponificable, que corresponde aproximadamente a un 1% del aceite, contiene un 45% de esteroides (colesterol, estigmasterol, beta-sitosterol y campesterol), un 30% de alcoholes triterpénicos (cicloartenol, 24-metil-cicloartenol) y un 20% de hidrocarburos alifáticos de cadena larga. Se han identificado compuestos liposolubles como tocoferoles (vitamina E), carotenoides (alfa- y beta-caroteno), xantofilas (luteína y criptoxantina), clorofilas y vitaminas A y D. En las semillas se encuentran alcoholes grasos polihidroxilados, los mayoritarios: 1-acetoxi-2,4-dihidroxi-hepta-dec-16-eno y 1-acetoxi-2,4-dihidroxi-hepta-dec-16-ino, también presentes en el fruto; fitoesteroides, taninos, ácidos grasos y glucósidos del ácido abscísico.

Las hojas contienen un aceite esencial constituido por estragol, cariofileno, eugenol, anetol, alfa y beta-pineno, cimeno, linalol, farneseno, e-cadineno y humuleno. Poseen además taninos catéquicos y polioles (perseitol o perseina).

Además de su empleo en alimentación, la medicina tradicional ha utilizado diferentes partes de la planta para el tratamiento de erupciones cutáneas y mejorar el proceso de cicatrización. El extracto acuoso de la hoja se ha empleado por vía oral para favorecer la diuresis, disminuir la presión arterial, como emenagogo, para el tratamiento de afecciones respiratorias (bronquitis y tos), para inflamaciones y en el tratamiento de disentería y diarreas. Los frutos, además de ser considerados afrodisíacos, también se han utilizado como emenagogos, antidiarreicos y para tratar la disentería.

Sus efectos beneficiosos sobre la piel, principalmente debidos a su efecto protector sobre el colágeno, han sido fundamentados mediante la realización de diversos ensayos experimentales tanto *in vitro* como *in vivo*. Los estudios sugieren que los componentes del fruto, incluidos en sus extractos, el aceite y su insaponificable, contribuyen a la salud de la piel mediante la promoción de la cicatrización y la protección frente al daño inducido por la luz UV. Por ello se han utilizado como cicatrizantes, en el tratamiento de la psoriasis y para prevenir y tratar estrías y arrugas en la piel.

En varios ensayos realizados en lesiones inducidas por escisión en la zona cervical en ratas se ha comprobado que el aceite, en aplicación tópica, consigue incrementar el porcentaje de contracción de la herida y su reepitelialización. Se observó además una disminución de la inflamación y una mejoría en la fase proliferativa, a través del incremento en la densidad del colágeno y su realineación en las líneas de tensión, y en la formación del tejido granular, además de una aceleración en la epitelialización. Los autores de los trabajos relacionan esta actividad con la presencia de ácidos grasos mono y poliinsaturados que son además responsables de su acción emoliente.

El insaponificable posee propiedades regenerativas de la epidermis, incrementa el contenido en colágeno soluble de la dermis sin afectar al colágeno total.

La mezcla de insaponificables de aguacate/soja también ha demostrado ejercer un efecto cicatrizante en ratas. La aplicación tópica durante 10 días incrementó significativamente el contenido en glicosaminoclicanos y colágeno durante el proceso de cicatrización. También disminuyó el proceso inflamatorio y favoreció el de contracción de la herida y la reepitelialización. Como resultado se observó un mejor aspecto de las lesiones y de sus características biomecánicas, en comparación a los animales tratados con el vehículo.

Esta mezcla se emplea además en estomatología en el tratamiento de parodontopatías. En cultivos de fibroblastos gingivales se ha comprobado que previene los efectos deletéreos de IL-1 beta que tienen lugar en las enfermedades periodontales. A bajas dosis disminuye la secreción de metaloproteinasas MMP-2 y MMP-3.

Los alcoholes grasos de la semilla y de la parte comestible del fruto han demostrado ejercer un efecto protector frente a la citotoxicidad inducida por radiaciones UVB en queratinocitos epidérmicos humanos en cultivo. En explantes de piel de cuero cabelludo se ha comprobado que también disminuye el número de células dañadas por exposición a la radiación UVB.

Puesto que estos compuestos no absorben la luz UVB, el efecto protector es más bien debido a un efecto promotor de los mecanismos de reparación del ADN y a una inhibición en la liberación de mediadores proinflamatorios (IL-6 y PGE2) en queratinocitos, que a un posible efecto de apantallamiento. El efecto inhibitor en la síntesis de estos mediadores también se ha observado cuando los queratinocitos son tratados con ésteres de forbol, por lo que no parece ser específico del daño causado por la luz UVB.

Estos alcoholes también han demostrado tener actividad anticancerosa en diferentes líneas celulares y actividades antifúngicas, antibacterianas y antiparasitarias, que contribuyen a la higienización de las zonas tratadas.

Desde hace varios años se vienen empleando diferentes preparados comerciales de una mezcla de insaponificables de aguacate (1/3) y soja (2/3) denominados genéricamente como ASU (en Francia, Piascledine®), si bien su composición no es siempre la misma. Los componentes mayoritarios son fitosteroles: beta-sitosterol, campesterol y estigmasterol.

Existe abundante información derivada de estudios realizados *in vitro* con condrocitos humanos normales y artrósicos estimulados con IL-1beta, citocina implicada en el desarrollo de la artrosis. La mezcla de insaponificables de aguacate y soja (ASU) promueve la síntesis de agregano y de los componentes de la matriz extracelular como el colágeno tipo II, por estimulación de factores de crecimiento (TGF-beta, *transforming growth factor-beta*). Reducen además la producción de metaloproteinasas degradantes de la matriz extracelular (MMP-3 y MMP-13) y de otros mediadores de la inflamación como IL-6, IL-8 y prostaglandina E2, evitando sus efectos negativos sobre las células sinoviales y los condrocitos articulares.

En el mecanismo de acción también parece estar implicada una actividad inhibitora de la COX-2 e iNOS, originándose una reducción en la producción de NO y por ello también una disminución en la síntesis de MMP-13. Pero además, también actúa como antiinflamatorio en otras células diferentes a condrocitos y fibroblastos, como son los macrófagos de la membrana sinovial.

Estos efectos condroprotectores se han confirmado en experimentación con animales *in vivo*, al comprobar que es capaz de prevenir la degradación del cartílago, disminuyendo la severidad de las lesiones e incrementando su espesor, probablemente a través de la estimulación de la producción de algunos componentes de la matriz, como los glicosaminoglicanos, y del contenido en prostaglandinas. En perros se ha demostrado que estimula factores de crecimiento (TGF-beta 1 y 2) implicados en la síntesis de la matriz extracelular.

Los efectos obtenidos *in vitro* e *in vivo* se han confirmado mediante ensayos clínicos en los que han participado enfermos con artrosis de rodilla y cadera y en los que se han aplicado índices normalizados para la evaluación de la sintomatología.

Como conclusión del metanálisis publicado por Christensen *et al.* en el año 2008, se constata la eficacia de la administración de 300 mg/día de ASU durante 6 meses para mejorar la funcionalidad de las articulaciones y disminuir el dolor y, como consecuencia, la necesidad de

administrar AINEs. En algunos ensayos se observan mejorías significativas en un 70% de los pacientes tratados. Por esta razón, diversas asociaciones médicas relacionadas con las enfermedades reumáticas recomiendan el empleo de mezclas de insaponificables (100 mg de aguacate y 200 mg de soja) normalizados para el tratamiento sintomático de la artrosis.

Aunque el insaponificable de aguacate/soja se prescribe casi exclusivamente para el tratamiento de la artrosis, estudios realizados en rata han demostrado que su administración oral ejerce un papel neuroprotector en el daño cerebral originado durante el proceso isquemia-reperfusión. Parece probable que este efecto este íntimamente relacionado con sus propiedades antioxidantes, inhibidoras de la peroxidación lipídica e incrementadoras de los sistemas enzimáticos antioxidantes endógenos. También podría ser consecuencia de la disminución en la producción de NO tisular y por tanto de apoptosis en el hipocampo.

Por otra parte, ensayos *in vivo* o *in vitro* realizados con diferentes extractos de las hojas (frescas o desecadas, a veces con tallos) han demostrado actividad antiparasitaria (antimalárica, anti-giardia), diurética, relajante de la musculatura lisa y citostática.

En el caso de las semillas, empleando modelos animales, se han confirmado actividades antioxidante, antihipertensiva, hipolipidémica, larvicida, fungicida, amebicida y giardicida de algunos de sus extractos y de la harina administrada junto a la dieta. Los extractos etanólicos de los frutos han demostrado igualmente poseer actividad antimicrobiana sobre bacterias Gram positivas y Gram negativas, exceptuando *Escherichia coli*.

Además de estas actividades, algunos ensayos clínicos indican que el consumo de estos frutos puede regular los niveles plasmáticos de lípidos. En sujetos hipercolesterolémicos se comprobó que dietas ricas en aguacate mejoraban los perfiles lipídicos, reduciendo el LDL-colesterol y los triglicéridos e incrementando el HDL-colesterol. En sujetos normales solo se observó una reducción del LDL-colesterol sin afectar a los triglicéridos totales ni al HDL-colesterol.

Como se ha comentado, el insaponificable de aguacate está indicado para reducir el dolor y mejorar la funcionalidad en artrosis. La mezcla ASU (aguacate y soja) en el tratamiento de artrosis, principalmente de cadera y rodilla por vía oral.

El aceite de aguacate se emplea en preparados cosméticos para pieles secas, envejecidas y escamosas, así como para reparar el cabello estropeado por diversas causas.

Se trata de productos muy bien tolerados, raramente se han observado alteraciones gastrointestinales leves, cutáneas o hepáticas, por administración oral de los insaponificables. Debido a que el aceite esencial de las hojas (*Persea americana* var. *drymifolia* Mill.) puede contener estragol en concentración elevada (3-85%), los preparados elaborados con ellas no deben emplearse en tratamientos prolongados, ni a dosis elevadas. El contenido en látex podría originar reacciones de hipersensibilidad cruzada, si bien no existen en la literatura científica referencias de ello. Se han realizado pruebas de genotoxicidad con los extractos etanólicos de las semillas, siendo los resultados negativos.

Aunque no existen referencias acerca de posibles contraindicaciones o interacciones para los extractos de la hoja, el aceite o los insaponificables, el empleo tradicional como emenagogo y la inexistencia de estudios sobre su seguridad en embarazo, desaconsejan su empleo durante este periodo.

Argán

El árbol conocido como argán es originario del Suroeste de Marruecos, áreas áridas y semiáridas, donde constituye un biotopo llamado "bosque de argán". Se utiliza en alimentación humana y animal, en medicina tradicional, en cosmética, como combustible y además, su madera, de gran dureza, es muy apreciada en ebanistería y para incrustaciones en marquetería.

Argania spinosa (L.) Skeels es la única especie del género *Argania*, perteneciente a la familia Sapotaceae, familia que incluye unos 10 géneros y aproximadamente 600 especies. Se considera una reliquia viva del terciario. Su domesticación es difícil por lo que no se encuentra fuera de Marruecos, si bien en la obra Flora Ibérica se comenta que se ha introducido en Libia y en el Sureste español, aunque sin mucho éxito y que “aparece alguna vez como subespontánea en una zona muy concreta del centro de Alicante”.

Se trata de un árbol que puede alcanzar entre 8 y 10 m de altura, espinoso (espinas de hasta 2-3 cm), con hojas pequeñas, enteras, ovaladas, con el ápice redondeado; flores también pequeñas con 5 pétalos de color amarillo-verdoso. Los frutos (2-4 cm por 1,5-3 cm) son bayas carnosas con una piel gruesa, dura y amarga. Recuerdan a las aceitunas aunque su tamaño es algo mayor. La “nuez”, muy dura, contiene generalmente una, a veces dos o tres, semillas pequeñas (parecidas a las de calabaza) de las que se extrae el aceite. Las raíces son profundas y son muy interesantes en el mantenimiento del ecosistema, protegiendo frente al avance del desierto.

Gran parte de la economía de la zona depende del argán por lo que se han establecido acuerdos sobre los derechos legales. La UNESCO declaró en 1998 a la región “bosque de argán” Reserva de la Biosfera debido a su valor ecológico y económico para la zona. A pesar de ello, la población de estos árboles está disminuyendo.

Es una planta muy arraigada a la cultura y población bereber. Lo conocen como árbol de la vida, y las mujeres han empleado el aceite desde antiguo por sus virtudes culinarias y para cuidar su piel y cabello. Las propias mujeres son las que se ocupan de la extracción del aceite, hoy día agrupadas en cooperativas. Tradicionalmente se considera eficaz como cardioprotector, protector hepático, colerético, en afecciones de la piel (piel seca, infecciones, psoriasis, eccemas, etc.), en casos de hiperglucemia, además se le atribuyen propiedades afrodisiacas. Las hojas se utilizan en forma de infusión en gastritis, diarrea, fiebre y dolor de cabeza. Como cataplasma se aplican en torceduras, heridas infectadas y sarna en animales. El pericarpio de los frutos se emplea en casos de urticaria, y sobre todo para curtir la piel. Las raíces se utilizan para tratar la diabetes.

El aceite de argán se obtiene por presión en frío de los “granos” ligeramente tostados o sin tostar del argán. En el primer caso se utiliza en alimentación mientras que en el segundo, está destinado a la cosmética. Está constituido principalmente por triglicéridos de ácidos grasos monoinsaturados (ácidos oleico [43-49%] y linoleico [29-36%]) y otros dos ácidos omega-6. Contiene además una pequeña proporción de ácidos grasos saturados (esteárico, palmítico). Otros componentes del aceite de argán son ácidos fenólicos, alcoholes triterpénicos, saponinas, tocoferoles (γ -tocoferol), carotenos, esteroides (escotanol, espinasterol, etc.), escualeno y xantofilas. El origen geográfico y el procedimiento de extracción del aceite, influyen en la composición y en las características del mismo.

Desde hace pocos años, este aceite se ha sometido a estudios farmacológicos (*in vitro*, *in vivo* y en humanos) para comprobar su actividad, especialmente a nivel cardiovascular. Se ha comprobado que el aceite de argán virgen disminuye los niveles de triglicéridos e incrementa el HDL-colesterol en humanos, así como disminuye el LDL-colesterol en sujetos sanos. Su consumo puede reducir el riesgo cardiovascular ya que posee efecto hipotensor, hipolipemiente y antioxidante. Estos efectos pueden atribuirse a la presencia de ácidos grasos insaturados, a la vitamina E y a otros antioxidantes como los polifenoles. *In vitro* e *in vivo* se ha observado su efecto antiagregante y antitrombótico. Recientemente se han identificado en el aceite virgen de argán otras moléculas antioxidantes como son CoQ 10 y melatonina. Por otra parte, se ha demostrado en experimentación animal que el consumo de aceite de argán podría prevenir la diabetes. Igualmente, se ha estudiado la actividad antiproliferativa de éste aceite y de algunos de sus componentes aislados, mediante ensayos *in vitro* sobre distintas líneas celulares tumorales. Como era de prever dada su composición química y su semejanza con el aceite de oliva, se ha confirmado dicha actividad.

Aunque existe muy poca investigación sobre la actividad del aceite de argán en problemas de piel, su contenido en moléculas activas justifica su empleo tradicional y actual en dichos problemas.

La actividad antisebácea fue comprobada para una crema que contenía aceite de argán, extracto de *Serenoa repens* y semillas de sésamo. La administración de la crema facial, dos veces al día, durante cuatro semanas a 20 voluntarios sanos de entre 17 y 50 años (16 con piel grasa y 4 con piel mixta), disminuyó el aspecto graso y mejoró el aspecto de la piel de la cara. La crema fue muy bien tolerada y no se modificó el número de glándulas sebáceas activas.

Se considera que es un aceite carente de toxicidad ya que se ha consumido en alimentación y se ha utilizado para problemas de piel durante muchos siglos. No obstante, en 2010, se ha publicado el primer caso de reacción alérgica al aceite de argán y se ha caracterizado una proteína, posiblemente una oleosina, como responsable.

Se utiliza como suavizante, posee fuerte poder hidratante (pero no engrasa la piel), no es comedogénico, nutre la piel y le confiere elasticidad. También es empleado en casos de acné juvenil y piel escamosa. Se emplea como aceite para masajes por ser emoliente pero además en casos de artrosis o dolores articulares. Se aplica además en uñas frágiles y quebradizas y en el cuidado del cabello (brillo, fortaleza).

El aceite de argán es muy caro, el más caro de los aceites comestibles (le llaman en Marruecos "oro líquido") lo que le convierte en un alimento de lujo, por lo que se puede adulterar con otros aceites vegetales de menor precio como aceite de oliva, de soja o de girasol. Por esta razón es necesario llevar a cabo análisis que aseguren su calidad. En Europa se prepara un aceite de argán industrial por extracción con disolventes a partir de semillas importadas. Este solo se emplea en la preparación de cremas hidratantes, champús y otros productos cosméticos.

La pulpa fresca o seca de los frutos de argán contiene aceite esencial que en ambos casos tiene como componente mayoritario alcanfor. En el caso de la fresca se encuentra además una cantidad importante de 1,8-cineol. Ello podría sugerir un posible uso local de este producto, actualmente de desecho, como repelente de insectos.

Por otra parte, un extracto en acetato de etilo y la decocción de los frutos de argán han mostrado una potente actividad antioxidante y antimalárica. El extracto demostró también citotoxicidad frente a células cancerosas de mama (MCF7).

Bibliografía

- Astier C, Benchad Yel A, Moneret-Vautrin DA, *et al.* Anaphylaxis to argan oil. *Allergy* 2010, 65(5): 662-3.
- Bellahcen S, Mekhfi H, Ziyat A, *et al.* Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by virgin argan oil. *Phytother Res* 2012, 26(2): 180-5.
- Boileau C, Martel-Pelletier J, Caron J, *et al.* Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R41. doi: 10.1186/ar2649.
- Castroviejo S. Flora Ibérica.
http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/05_079_01%20Argania.pdf
- Cherki M, Berrougui H, Drissi A, *et al.* Argan oil: Which benefits on cardiovascular diseases?. *Pharmacol Res* 2006, 54(1): 1-5.
- Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008, 16(4): 399-408.
- Dabas D, Shegog RM, Ziegler GR, Lambert JD. Avocado (*Persea americana*) seed as a source of bioactive phytochemicals. *Curr Pharm Des* 2013, 19(34): 6133-40.
- Ding H, Chin YW, Kinghorn AD, D'Ambrosio SM. Chemopreventive characteristics of avocado fruit. *Semin Cancer Biol* 2007, 17(5): 386-94.
- Dobrev H. Clinical and instrumental study of the efficacy of a new sebum control cream. *J Cosmet Dermatol* 2007, 6(2): 113-8.
- Dreher ML, Davenport AJ. Hass avocado composition and potential health effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013, 53(7): 738-50.
- El Abbassi A, Khalid N, Zbakh H, Ahmad A. Physicochemical characteristics, nutritional properties, and health benefits of argan oil: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014, 54(11): 1401-14.
- El Babilí F, Bouajila J, Fouraste I, *et al.* Chemical study, antimalarial and antioxidant activities, and cytotoxicity to human breast cancer cells (MCF7) of *Argania spinosa*. *Phytomedicine* 2010, 17(2): 157-60.
- EMA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Final Position paper on the use of herbal medicinal products containing estragol. EMEA/HMPWP/338/03. 2004.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/12/WC500018033.pdf [acceso 3 marzo 2014]

- Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis – a systematic review. *Clin Rheumatol* 2003, 22(4-5): 285-8.
- Guillaume D, Charrouf Z. Argan oil. *Altern Med Rev* 2011, 16(3): 275-9.
- Haimeur A, Messaouri H, Ulmann L, et al. Argan oil prevents prothrombotic complications by lowering lipid levels and platelet aggregation, enhancing oxidative status in dyslipidemic patients from the area of Rabat (Morocco). *Lipids Health Dis* 2013, 12: 107.
- Harhar H, Gharby S, Ghanmi M, et al. Composition of the essential oil of *Argania spinosa* (Sapotaceae) fruit pulp. *Nat Prod Commun* 2010, 5(6): 935-6.
- Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? - a narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthritis Cartilage* 2011, 19(1): 1-21.
- Kut-Lasserre C, Miller CC, Ejeil AL, et al. Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin 1 (MMP-3), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP-1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture. *J Periodontol* 2001, 72(12): 1685-94.
- Little C, Parsons T, Logan S. Herbal therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Art. No.: CD002947. DOI: 10.1002/14651858.CD002947.
- López LC, Cabrera-Vique C, Venegas C, et al. Argan oil-contained antioxidants for human mitochondria. *Nat Prod Commun* 2013, 8(1): 47-50.
- Mekhfi H, Belmekki F, Ziyyat A, et al. Antithrombotic activity of argan oil: An *in vivo* experimental study. *Nutrition* 2012, 28(9): 937-41.
- Monfalouti HE, Guillaume D, Denhez C, Charrouf Z. Therapeutic potential of argan oil: a review. *J Pharm Pharmacol* 2010, 62(12): 1669-75.
- Nayak BS, Raju SS, Chalapathi Rao AV. Wound healing activity of *Persea americana* (avocado) fruit: a preclinical study on rats. *J Wound Care* 2008, 17(3): 123-6.
- de Oliveira AP, Franco Ede S, Rodrigues Barreto R, et al. Effect of semisolid formulation of *Persea americana* Mill (avocado) oil on wound healing in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013, 2013: 472382.
- Oryan A, Mohammadalipour A, Moshiri A, Tabandeh MR. Avocado/soybean unsaponifiables: a novel regulator of cutaneous wound healing, modelling and remodelling. *Int Wound J* 2013, Dec 10. doi: 10.1111/iwj.12196.
- Padilla-Camberos E, Martínez-Velázquez M, Flores-Fernández JM, Villanueva-Rodríguez S. Acute toxicity and genotoxic activity of avocado seed extract (*Persea americana* Mill., c.v. Hass). *Scientific World Journal* 2013, 2013:245828. doi: 10.1155/2013/245828.
- Pahua-Ramos ME, Ortiz-Moreno A, Chamorro-Cevallos G, et al. Hypolipidemic effect of avocado (*Persea americana* Mill) seed in a hypercholesterolemic mouse model. *Plant Foods Hum Nutr* 2012, 67(1): 10-6.
- Raymond Chia TW, Dykes GA. Antimicrobial activity of crude epicarp and seed extracts from mature avocado fruit (*Persea americana*) of three cultivars. *Pharm Biol* 2010, 48(7): 753-6.
- Rosenblat G, Meretski S, Segal J, et al. Polyhydroxylated fatty alcohols derived from avocado suppress inflammatory response and provide non-sunscreen protection against UV-induced damage in skin cells. *Arch Dermatol Res* 2011, 303(4): 239-46.
- Salghi R, Armbruster W, Schwack W. Detection of argan oil adulteration with vegetable oils by high-performance liquid chromatography-evaporative light scattering detection. *Food Chem* 2014, 153: 387-92.
- Werman MJ; Mokady S; Nimni ME; Neeman I. The effect of various avocado oils on skin collagen metabolism. *Connect Tissue Res* 1991; 26(1-2): 1-10.