



REVIEW ARTICLE

Topical urea in skincare: A review

Leonardo Celleno

Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy

Correspondence

Leonardo Celleno, MD,
Catholic University of Sacred Heart,
Largo Francesco Vito 1,
00168, Rome, Italy.
Email: lcelleno@gmail.com

Tổng quan

Những thay đổi trong chức năng hàng rào có liên quan đến một số bệnh về da, bao gồm khô da (xerosis), viêm da cơ địa và bệnh vẩy nến. Urea, một thành phần của yếu tố giữ ẩm tự nhiên của da, đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì độ ẩm và tính toàn vẹn của da. Một số nghiên cứu đã điều tra tác động của urê trong môi trường lâm sàng. Ở đây, chúng tôi tóm tắt các bằng chứng lâm sàng hiện có về tác dụng của urê trong việc duy trì làn da khỏe mạnh và kiểm soát các rối loạn về da. Ở nồng độ thấp ($\leq 10\%$), các công thức bôi ngoài da có chứa urê hoạt động như một chất dưỡng ẩm cho da, trong khi ở nồng độ cao hơn ($>10\%$ urê), các chế phẩm chứa urê có tác dụng tiêu sừng. Urea cũng hữu ích khi kết hợp với thuốc chống viêm và chống nấm, do nó làm tăng cường thâm nhập của thuốc.

KEY WORDS

atopic dermatitis, ichthyosis vulgaris, keratolytic agent, moisturizer, onychomycosis, psoriasis, topical urea, xerosis

1 | GIỚI THIỆU

Vai trò của da là bảo vệ cơ thể khỏi tác hại của môi trường đồng thời duy trì đầy đủ các đặc tính cơ học, bao gồm cả độ đàn hồi. Làn da khỏe mạnh được đặc trưng bởi khả năng kiểm soát mất nước hiệu quả, cho phép duy trì mức độ hydrat hóa tốt, và do đó, tạo ra một rào cản vật lý và hóa học mạnh mẽ (Verdier-Sévrain & Bonté, 2007).

Urê là một phân tử phân cực, hút ẩm được sản xuất nội sinh bởi cơ thể con người và được tìm thấy tự nhiên trong da. Urê có nguồn gốc từ quá trình chuyển hóa protein và các hợp chất nitơ hữu cơ khác và bài tiết qua nước tiểu và mồ hôi (Kapuscinska & Nowak, 2014; Mosher, 1933). Là một trong những thành phần của Yếu tố giữ ẩm tự nhiên (Natural Moisturizing Factor-NMF), urê góp phần duy trì mức độ hydrat hóa lành mạnh của da. Mặc dù liên tục phát hiện ra các thành phần mới và công thức mới cho chăm sóc da, urê vẫn là một trong những hoạt chất hữu ích nhất dành cho bác sĩ da liễu do các đặc tính phân tử và chức năng của nó. Ở đây, chúng tôi trình bày tổng quan về các bằng chứng lâm sàng hỗ trợ việc sử dụng urê trong việc duy trì sự toàn vẹn của da và điều trị các bệnh liên quan đến rối loạn chức năng hàng rào bảo vệ da.

Lớp sừng (stratum corneum-SC), lớp ngoài cùng của da, bảo vệ cơ thể khỏi các tác nhân bên ngoài và kiểm soát sự trao đổi chất với môi trường, đặc biệt là sự mất nước qua thượng bì (trans-epithelial water loss-TEWL). Tổ chức cấu trúc của SC và sự hiện diện của các phân tử hút ẩm, được gọi chung là NMF, cho phép SC giữ nước, do đó giữ cho lớp biểu bì ẩm và đàn hồi. SC bao gồm các tế bào tạo sừng (keratinocytes) đã biệt hóa ở giai đoạn cuối, được đặt tên là tế bào sừng (Corneocytes), được sắp xếp thành nhiều lớp chặt chẽ và được tập hợp lại với nhau bởi các corneodesmosomes. Các tế bào sừng được nhúng trong một ma trận ngoại bào lipid kỵ nước, gọi là cornified cell envelope (Pouillot, Dayan, Polla, Polla, & Polla, 2008). Mặc dù hàng rào SC có cấu trúc giống như một bức tường gạch, SC có bản chất động và phức tạp hơn (Elias, 1983). Thật vậy, lớp cornified cell envelope bao quanh các tế bào sừng là một môi trường hoạt động bao gồm các enzyme liên quan đến sự biệt hóa thượng bì và hình thành NMF (Pouillot et al., 2008).

Mức độ hydrat hóa thích hợp là cần thiết để duy trì các đặc tính cơ học của da, chẳng hạn như độ bền, tính linh hoạt và độ đàn hồi (Mojumdar, Pham, Topgaard, & Sparr, 2017). In vivo, mức độ hydrat hóa bình thường nằm trong khoảng 30–50% trọng lượng khô của SC (Caspers, Lucassen, Carter, Bruining, & Puppels, 2001). Nước được tìm thấy trong SC chủ yếu được hấp thụ bởi các tế bào sừng Corneocytes, có thể phồng lên tới 50% trọng lượng của chúng (Richter, Müller, Schwarz, Wepf, & Wiesendanger, 2001; Mojumdar et al., 2017). Trong điều kiện độ ẩm tương đối (relative humidity-RH) thấp, SC dễ vỡ và dễ gãy, SC trở nên đàn hồi hơn khi RH tăng (Mojumdar et al., 2017).

2 | UREA VÀ DA

Những thay đổi về RH cũng làm thay đổi tính di động của các sợi keratin có trong tế bào sừng, chứng tỏ về vai trò của nước trong quá trình hóa dẻo của keratin (Mojumdar và cộng sự, 2017).

NMF rất quan trọng để duy trì một SC khỏe mạnh vì nó đóng vai trò quan trọng trong việc hydrat hóa da (Robinson, Visscher, Laruffa, & Wickett, 2010). Việc giảm nồng độ NMF gây mất nước trong SC và làm giảm độ đàn hồi của biểu bì (Verdier-Sévrain & Bonté, 2007). **NMF bao gồm các phân tử có nguồn gốc từ sự phân hủy protein hoặc được tiết ra bởi tuyến bã nhờn và tuyến mồ hôi.** Thành phần chi tiết của NMF được mô tả trong Hình 1. Sự phân hủy của filaggrin, một loại protein được hình thành trong quá trình biệt hóa tế bào sừng (Simon et al., 1996; Kezic, Kammeyer, Calkoen, Fluhr, & Bos, 2009), tạo ra các axit amin hút ẩm và các sản phẩm phụ khác, bao gồm urê (Björklund et al., 2014). **Ở SC khỏe mạnh, urê tương ứng với 7% NMF, tỷ lệ này giảm dần theo tuổi** (Verdier-Sévrain & Bonté, 2007).

3 | UREA VÀ SỰ TOÀN VỆN CHỨC NĂNG CỦA LỚP SỪNG

Qua nhiều năm, tác dụng giữ ẩm của urê đã được nghiên cứu in vivo (Serup, 1992; Bettinger, Gloor, Gehring, & Wolf, 1995; Treffel & Gabard, 1995; Loden, 1996, 1997; Kuzmina, Hagströmer, & Emtestam, 2002; Grether-Beck, Mühlberg, Brenden, & Krutmann, 2008; Borelli, Bielfeldt, Borelli, Schaller, & Korting, 2011). Pan và các đồng nghiệp đã xem xét các dữ liệu lâm sàng này vào năm 2013 (Pan, Heinecke, Bernardo, Tsui, & Levitt, 2013).

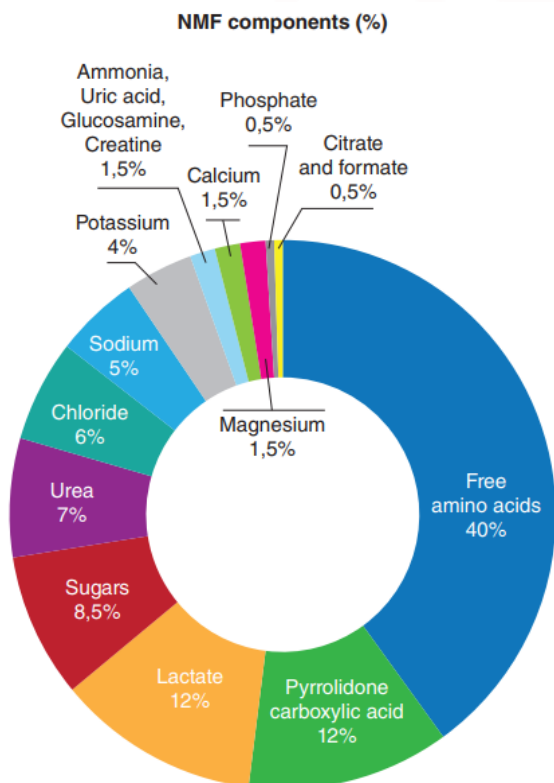


FIGURE 1 Chemical composition of the NMF. Data from (Verdier-Sévrain & Bonté, 2007)

Urê đã được chứng minh là làm giảm TEWL (Loden, 1996, 1997; Borelli và cộng sự, 2011), cải thiện quá trình hydrat hóa (Borelli và cộng sự, 2011) và giữ nước (Treffel & Gabard, 1995). Ngoài ra, urê có thể làm tăng lượng nước tự do trong điều kiện độ ẩm cao (Bettinger et al., 1995) và hoạt động như một chất làm ẩm da và bạt sừng hiệu quả (Serup, 1992).

Điều thú vị là tất cả các nghiên cứu lâm sàng này đều sử dụng các công thức bôi tại chỗ, ở dạng kem, nhũ tương hoặc bột, với nồng độ urê từ 10% trở xuống. **Không có tác dụng phụ nào được báo cáo, xác nhận sự an toàn của việc sử dụng các công thức urê tại chỗ.**

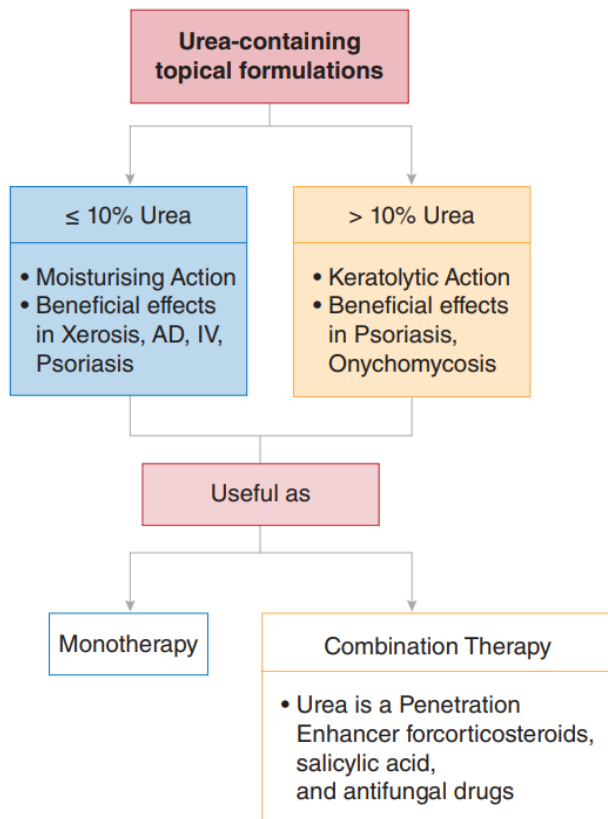
Urê làm tăng hàm lượng nước trong SC bằng cách hoạt động như một chất giữ ẩm nhưng cũng bằng cách duy trì sự lưu động của SC (Albèr et al., 2014; Mojumdar et al., 2017). Sử dụng corneometry measurements, Albèr et al. đã chứng minh rằng urê thúc đẩy quá trình hydrat hóa da ngay cả khi được sử dụng trong công thức giảm nước (Albèr et al., 2014). Những dữ liệu này ủng hộ giả thuyết rằng urê hoạt động như một chất giữ ẩm nội sinh tự nhiên bằng cách thay thế nước trong điều kiện độ ẩm thấp và duy trì SC dạng lưu động (Mojumdar et al., 2017).

Ở nồng độ cao hơn (>10%), urê có tác dụng làm mềm da/tiêu sừng. Bằng chứng đầu tiên đến từ các nghiên cứu của Swanbeck vào những năm 60. Những nghiên cứu này cho thấy rằng các công thức có nồng độ urê cao có thể được sử dụng để điều trị bệnh vảy cá và các tình trạng tăng sừng hóa khác (Swanbeck, 1968a, 1968b; Swanbeck & Rajka, 1970). Swanbeck cho rằng ở nồng độ cao, urê có thể hòa tan chất sừng, bằng cách thúc đẩy sự phá vỡ các liên kết hydro. Các nghiên cứu sâu hơn đã chỉ ra rằng urê có thể gây ra những thay đổi về hình dạng keratin gây ra sự biến tính cấu trúc protein (Pan et al., 2013).

Ngoài hoạt động như một chất giữ ẩm, duy trì tính lỏng của SC và thúc đẩy quá trình biến tính keratin, urê còn có thể tham gia vào quá trình điều hòa biểu hiện gen (Friedman, von Grote, & Meckfessel, 2016). Một nghiên cứu của Grether-Beck et al. báo cáo rằng urê gây ra sự biểu hiện của các gen biểu bì (Grether-Beck et al., 2012). Mặc dù các nghiên cứu bổ sung là cần thiết để hiểu rõ hơn về sự liên quan của urê trong việc điều hòa biểu hiện gen ở SC, vai trò tích cực của urê như một chất cảm ứng biểu hiện gen biểu bì có thể giải thích tác động tích cực của urê trong việc bảo tồn chức năng hàng rào bảo vệ da.

4 | UREA VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH DA LIỄU

Rối loạn sừng hóa được đặc trưng bởi những thay đổi định tính hoặc định lượng đối với cấu trúc của SC. Urea, đơn lẻ hoặc trong các liệu pháp kết hợp, cải thiện việc kiểm soát các tình trạng bệnh lý như vậy, bao gồm bệnh khô da, viêm da cơ địa, bệnh vảy cá, bệnh vẩy nến và bệnh nấm móng (Pan và cộng sự, 2013). Xerosis, hoặc da khô, có thể do mất nước hoặc thay đổi sản xuất lipid. Da mất nước, đặc trưng của người cao tuổi, các mô thiếu nước, mỏng, yếu và dễ gãy. Lượng sebum thấp và mức độ lipid biểu bì bất thường (như đã



HÌNH 2 Tóm tắt các tác dụng đã biết của các công thức bôi ngoài da có chứa urê trong môi trường lâm sàng. AD, viêm da cơ địa; IV, da vảy cá

thấy trong bệnh viêm da cơ địa) làm cho da trở nên mỏng, đục, đỏ và quá mẫn cảm với các tác nhân bên ngoài. Trong cả hai trường hợp, các công thức bôi ngoài da có chứa urê là công cụ quản lý bệnh. Khi được sử dụng ở liều lượng thấp (hầu hết <10%, một nghiên cứu sử dụng 40% urê), urê điều chỉnh TEWL và khôi phục khả năng hút và duy trì hydrat hóa của SC (Pan và cộng sự, 2013; Danby và cộng sự, 2016). Kem dưỡng ẩm có chứa urê cải thiện khả năng chữa lành vết nứt ở bệnh nhân tiểu đường (Federici, Federici, & Milani, 2015; Gin và cộng sự, 2017). Các vết nứt gót chân hở tạo điều kiện cho vi khuẩn xâm nhập và có thể dẫn đến nhiễm trùng và các biến chứng nặng hơn. Ngoài ra, một quy trình chăm sóc da bao gồm bước dưỡng ẩm sẽ ngăn chặn sự tiến triển của các bệnh khô da liên quan đến viêm và tăng sinh thượng bì (Friedman, von Grote, & Meckfessel, 2016).

Rối loạn chức năng hàng rào bảo vệ da có liên quan đến việc tăng nguy cơ phát triển viêm da cơ địa (AD) (Egawa & Kabashima, 2018). Hàng rào bảo vệ da bị suy yếu tạo điều kiện cho các chất gây dị ứng và các tác nhân bên ngoài khác xâm nhập và khiến cơ thể dễ bị viêm. Nếu tình trạng viêm da kéo dài, chức năng rào cản sẽ bị suy giảm thêm (Egawa & Kabashima, 2018). AD là bệnh viêm da phổ biến nhất và ảnh hưởng đến 30% trẻ em trên toàn thế giới (Bieber, 2008). AD là biểu hiện trên da của khuynh hướng dị ứng di truyền và được đặc trưng bởi các tổn thương da tái phát mãn tính rất ngứa trên da khô (Egawa & Kabashima, 2018). Hydrat hóa SC thích hợp dường như rất quan trọng để ngăn ngừa AD vì việc sử dụng kem dưỡng ẩm ở trẻ sơ sinh làm giảm tỷ lệ mắc bệnh (Horimukai và cộng sự, 2014; Simpson và cộng sự, 2014).

Một số thử nghiệm lâm sàng đã điều tra tác dụng lâm sàng của các công thức urê tại chỗ trong AD (Pan et al., 2013). Ở nồng độ 10%, urê đã được chứng minh là cải thiện quá trình hydrat hóa da và giảm TEWL ở bệnh nhân AD (Sasaki, Tadaki, & Tagami, 1989). Tuy nhiên, hai nghiên cứu gần đây khẳng định rằng urê tăng cường hydrat hóa cho da trong AD mà không làm giảm TEWL (Hoppe và cộng sự, 2015; Ahmad Nasrollahi và cộng sự, 2018). Những kết quả mâu thuẫn này có thể được giải thích là do nồng độ urê thấp được sử dụng trong công thức được sử dụng (chỉ 5%).

Lợi ích lâm sàng của urê trong bệnh AD đã được quan sát thấy khi dùng đơn độc và trong liệu pháp kết hợp với hydrocortisone hoặc betamethasone-17-valerate (Bohnsack, Tausch, Gassmuller, & Rippke, 1997; Wilhelm, Scholeremann, & Bohnsack, 1998; Loden et al., 2002; Wirén và cộng sự, 2009; Pan và cộng sự, 2013). Đáng chú ý, liệu pháp phối hợp với urê được cho là hiệu quả hơn so với điều trị bằng hydrocortisone hoặc betamethasone-17-alerate đơn thuần (Pan và cộng sự, 2013). Một đánh giá gần đây của Cochrane đã xác nhận rằng, trong AD, điều trị bằng kem dưỡng ẩm và corticosteroid tại chỗ hiệu quả hơn so với điều trị bằng corticosteroid tại chỗ đơn thuần (Van Zuuren, Fedorowicz, & Arents, 2017). Một đánh giá có hệ thống đã xác nhận tác dụng tích cực của chất giữ ẩm trong AD nhưng cảnh báo về sự cần thiết của các nghiên cứu được thiết kế tốt hơn cho phép so sánh trực tiếp giữa các chất giữ ẩm (Lindh & Bradley, 2015). Tuy nhiên, dữ liệu hiện có ủng hộ việc sử dụng kem dưỡng ẩm có chứa urê như liệu pháp đầu tiên trong AD (Lindh & Bradley, 2015).

Bệnh vảy cá (IV) là một bệnh di truyền với tỷ lệ mắc là 1:300, gây ra bởi **đột biến mất chức năng ở gen filaggrin** (FLG) (Brown & McLean, 2012). IV được đặc trưng bởi da khô, bong tróc với vảy trắng hoặc xám đối xứng. Sự mở rộng quy mô xảy ra do không có protein filaggrin trong SC, gây ra sự luân chuyển tế bào chậm trong SC và **sự tích tụ keratin mãn tính**. Một đánh giá hệ thống gần đây đã kết luận rằng các công thức có chứa urê nên được sử dụng làm phương pháp điều trị đầu tiên trong IV (Lindh & Bradley, 2015). Điều trị duy trì với **10% urê** cũng tốt như điều trị có chứa 1% hydrocortison, 2% axit salicylic hoặc chất dưỡng ẩm parafin (Pan et al., 2013).

Bệnh vẩy nến là một bệnh viêm da mãn tính với tỷ lệ hiện mắc trên toàn thế giới là 2% (Parisi, Symmons, Griffiths, & Ashcroft, 2013). Bệnh vẩy nến được đặc trưng bởi sự phát triển của các mảng ban đỏ, tróc vảy do tăng sinh tế bào sừng và thay đổi sự biệt hóa biểu bì (Zhang et al., 2009). Các thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện để điều tra tác động của urê đối với vùng da bị vẩy nến (Pan và cộng sự, 2013). Một nghiên cứu đã quan sát thấy rằng khi sử dụng ở nồng độ 10% urê làm giảm TEWL và tăng cường hydrat hóa SC (Sasaki, Tadaki, & Tagami, 1989). Sau đó, Hagemann và Proksch cũng phát hiện ra rằng urê gây ra sự biệt hóa biểu bì (Hagemann & Proksch, 1996). Khi được sử dụng ở nồng độ từ 10 đến 40%, đơn trị liệu hoặc kết hợp với bifonazole hoặc dithranol, hầu hết các nghiên cứu đều báo cáo tình trạng lâm sàng và mở rộng quy mô được cải thiện ở bệnh nhân vẩy nến (Pan và cộng sự, 2013).

Ở nồng độ 40%, urê cho thấy lợi ích lâm sàng trong điều trị nhiễm nấm móng, chẳng hạn như bệnh nấm móng (Pan và cộng sự, 2013). Điều trị tại chỗ bằng fluconazole 1% và urê 40% hiệu quả hơn fluconazole đơn độc trong điều trị nấm móng (Bassiri-Jahromi, Ehsani, Mirshams-Shahshahani, & Jamshidi, 2012). **Urea tăng cường sự xâm nhập của chất kháng nấm** và do đó làm tăng hiệu quả điều trị (Pan et al., 2013).

Urea có thể được phân loại là chất tăng cường thâm thấu do khả năng tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển nhiều phân tử qua móng và da (Trommer & Neubert, 2006). Những phân tử này bao gồm các loại thuốc chống nấm đã đề cập ở trên, nhưng cũng có các hợp chất khác được sử dụng trong điều trị các bệnh về da, chẳng hạn như corticosteroid (Trommer & Neubert, 2006). Một nghiên cứu trước đây của Ayres và Hooper đã điều tra tác động tăng cường của urê đối với sự xâm nhập của cortisol qua da (Ayres & Hooper, 1978). Các tác giả đã quan sát thấy rằng một chế phẩm bôi tại chỗ gồm 1,0% cortisol và 10% urê cung cấp lượng cortisol cho da cao gấp 8 lần so với kem bôi được sử dụng làm đối chứng (1,0% cortisol trong kem có thể trộn với nước). Các nghiên cứu sau đó đã chỉ ra rằng urê tăng cường sự xâm nhập của hydrocortisone, progesterone và leuprolide qua SC (Trommer & Neubert, 2006). Đáng chú ý, trong một nghiên cứu in vitro điều tra sự khuếch tán qua da của progesterone, urê đã tăng cường sự xâm nhập của progesterone lên 2,5 lần (Valenta & Wedenig, 1997).

Cơ chế mà urê làm tăng tính thấm của SC vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn nhưng được cho là xuất phát từ khả năng tăng lượng nước được hấp thụ bởi các tế bào sừng, hệ quả trực tiếp của khả năng liên kết nước cao (Mueller et al., 2016). Ở liều lượng cao hơn, hoạt động tiêu sừng của urê cũng có thể đóng một vai trò trong việc tăng cường khả năng thâm nhập của thuốc (Trommer & Neubert, 2006). Do tác dụng được công nhận là chất tăng cường thâm nhập hóa học, urê nên được sử dụng cùng với corticosteroid tại chỗ, axit salicylic hoặc thuốc chống nấm để cải thiện kết quả

điều trị và phân phối thuốc.

5 | CONCLUSION

Urea là một chất giữ ẩm và tiêu sừng nổi tiếng. Urê đã được sử dụng an toàn trong hơn một thế kỷ qua để duy trì làn da khỏe mạnh và điều trị một số bệnh về da. Các nghiên cứu lâm sàng đã xác nhận tác dụng tích cực của urê đối với các bệnh rối loạn chức năng hàng rào bảo vệ da. Khi được sử dụng ở các nồng độ khác nhau, urê có tác dụng khác nhau (Hình 2). Nồng độ urê giảm ($\leq 10\%$) có liên quan đến tác dụng giữ ẩm trong khi nồng độ cao hơn ($>10\%$) tạo ra tác dụng làm mềm da/tiêu sừng. Là một chất tăng cường thâm nhập vào da, urê tạo điều kiện cho các phân tử khác vượt qua hàng rào bảo vệ da và do đó, cải thiện tác dụng của các loại thuốc được sử dụng trong các liệu pháp kết hợp. Các công thức bôi tại chỗ có chứa urê có sẵn ở các nồng độ khác nhau và cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng nhiều lựa chọn thay thế để cải thiện việc kiểm soát các tình trạng da và sức khỏe của bệnh nhân.

ACKNOWLEDGMENTS

Raquel Carvalhosa, Ph.D., và ERA MS SRL cung cấp hỗ trợ biên tập và viết bài về y tế. RELIFE SRL đã hỗ trợ tài chính cho các dịch vụ viết và biên tập về y tế.

CONFLICT OF INTEREST

Các tác giả tuyên bố không có xung đột lợi ích.

ORCID

Leonardo Celleno  <https://orcid.org/0000-0002-7129-198X>

REFERENCES

- Ahmad Nasrollahi, S., Ayatollahi, A., Yazdanparast, T., Samadi, A., Hosseini, H., Shamsipour, M., ... Firooz, A. (2018). Comparison of lino- leic acid-containing water-in-oil emulsion with urea-containing water-in-oil emulsion in the treatment of atopic dermatitis: A random- ized clinical trial. *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology*, 11, 21-28. <https://doi.org/10.2147/CCID.S145561>
- Albèr, C., Buraczewska-Norin, I., Kocherbitov, V., Saleem, S., Lodén, M., & Engblom, J. (2014). Effects of water activity and low molecular weight humectants on skin permeability and hydration dynamics - a double-blind, randomized and controlled study. *International Journal of Cosmetic Science*, 36(5), 412-418. <https://doi.org/10.1111/ics.12136>
- Ayres, P. J., & Hooper, G. (1978). Assessment of the skin penetration prop- erties of different carrier vehicles for topically applied cortisol. *British Journal of Dermatology*, 99(3), 307-317. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1978.tb02002.x>
- Bassiri-Jahromi, S., Ehsani, A. H., Mirshams-Shahshahani, M., & Jamshidi, B. (2012). A comparative evaluation of combination therapy of fluconazole 1% and urea 40% compared with fluconazole 1% alone in a nail lacquer for treatment of onychomycosis: Therapeutic trial. *Journal of Dermatological Treatment*, 23(6), 453-456. <https://doi.org/10.3109/09546634.2011.588191>
- Bettinger, J., Gloor, M., Gehring, W., & Wolf, W. (1995). Influence of emul- sions with and without urea on water-binding capacity of the stratum corneum. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 46(5), 247-254.
- Bieber, T. (2008). Atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 358(14), 1483-1494. <https://doi.org/10.1056/NEJMr074081>
- Björklund, S., Andersson, J. M., Pham, Q. D., Nowacka, A., Topgaard, D., & Sparr, E. (2014). Stratum corneum molecular mobility in the presence of natural moisturizers. *Soft Matter*, 10(25), 4535-4546. <https://doi.org/10.1039/C4SM00137K>
- Bohsack, K., Tausch, I., Gassmuller, J., & Rippke, F. (1997). Efficacy on the symptom "dry skin" and long-term dermal tolerance of Laceran lotion 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Zeitschrift für Hautkran- kheiten*, 72, 34-39.
- Borelli, C., Bielfeldt, S., Borelli, S., Schaller, M., & Korting, H. C. (2011). Cream or foam in pedal skin care: Towards the ideal vehicle for urea used against dry skin. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(1), 37-43. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00576.x>
- Brown, S. J., & McLean, W. H. I. (2012). One remarkable molecule: filag- grin. *The Journal of Investigative Dermatology*, 132(3 Pt 2), 751-762. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.393>
- Caspers, P. J., Lucassen, G. W., Carter, E. A., Bruining, H. A., & Puppels, G. J. (2001). In vivo confocal Raman microspectroscopy of the skin: Noninvasive determination of molecular concentration profiles. *The Journal of Investigative Dermatology*, 116(3), 434-442. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2001.01258.x>
- Danby, S. G., Brown, K., Higgs-Bayliss, T., Chittock, J., Albenali, L., & Cork, M. J. (2016). The effect of an emollient containing urea, ceramide NP, and lactate on skin barrier structure and function in older people with dry skin. *Skin Pharmacology and Physiology*, 29(3), 135-147. <https://doi.org/10.1159/000445955>
- Egawa, G., & Kabashima, K. (2018). Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergy International*, 67(1), 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.ait.2017.10.002>
- Elias, P. M. (1983). Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *The Journal of Investigative Dermatology*, 80(Suppl), 44s-49s.
- Federici, A., Federici, G., & Milani, M. (2015). Use of a urea, arginine and carnosine cream versus a standard emollient glycerol cream for treat- ment of severe xerosis of the feet in patients with type 2 diabetes: A randomized, 8 month, assessor-blinded, controlled trial. *Current Med- ical Research and Opinion*, 31(6), 1063-1069. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1037731>
- Friedman, A. J., von Grote, E. C., & Meckfessel, M. H. (2016). Urea: A clinically oriented overview from bench to bedside. *Journal of Drugs in Der- matology: JDD*, 15(5), 633-639.
- Gin, H., Rorive, M., Gautier, S., Condomines, M., Saint Aroman, M., & Garrigue, E. (2017). Treatment by a moisturizer of xerosis and cracks of the feet in men and women with diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetic Medicine*, 34(9), 1309-1317. <https://doi.org/10.1111/dme.13402>
- Grether-Beck, S., Felsner, I., Brenden, H., Kohne, Z., Majora, M., Marini, A., ... Krutmann, J. (2012). Urea uptake enhances barrier function and anti- microbial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *Journal of Investigative Dermatology*, 132(6), 1561-1572. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.42>
- Grether-Beck, S., Mühlberg, K., Brenden, H., & Krutmann, J. (2008). Urea plus ceramides and vitamins: Improving the efficacy of a topical urea preparation by addition of ceramides and vitamins. *Der Hautarzt; Zeitschrift Fur Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*, 59(9), 717-718, 720-723. <https://doi.org/10.1007/s00105-008-1594-z>
- Hagemann, I., & Proksch, E. (1996). Topical treatment by urea reduces epi- dermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica*, 76(5), 353-356.
- Hoppe, T., Winge, M. C. G., Bradley, M., Nordenskjöld, M., Vahlquist, A., Törmä, H., & Berne, B. (2015). Moisturizing treatment of patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris improves dry skin, but has a modest effect on gene expression regardless of FLG genotype. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 29(1), 174-177. <https://doi.org/10.1111/jdv.12333>
- Horimukai, K., Morita, K., Narita, M., Kondo, M., Kitazawa, H., Nozaki, M., ... Ohya, Y. (2014). Application of moisturizer to neonates prevents devel- opment of atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunol- ogy*, 134(4), 824-830.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.060>
- Kapuscinska, A., & Nowak, I. (2014). The use of urea and its derivatives in the cosmetics industry. *CHEMIK*, 68(2), 91-98.
- Kezic, S., Kammeyer, A., Calkoen, F., Fluhr, J. W., & Bos, J. D. (2009). Natu- ral moisturizing factor components in the stratum corneum as bio- markers of filaggrin genotype: Evaluation of minimally invasive methods. *British Journal of Dermatology*, 161(5), 1098-1104. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09342.x>
- Kuzmina, N., Hagströmer, L., & Emtestam, L. (2002). Urea and sodium chlo- ride in moisturisers for skin of the elderly--a comparative, double-blind, randomised study. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, 15(3), 166-174. <https://doi.org/10.1159/000063545>
- Lindh, J. D., & Bradley, M. (2015). Clinical effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: A systematic review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 16(5), 341-359. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0146-4>
- Loden, M. (1996). Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normalskin. *Archives of Dermatological Research*, 288(2), 103-107.
- Loden, M. (1997). Barrier recovery and influence of irritant stimuli in skin treated with a moisturizing cream. *Contact Dermatitis*, 36(5), 256-260.
- Loden, M., Andersson, A.-C., Anderson, C., Bergbrant, I.-M., Frödin, T., Ohman, H., ... Lindberg, M. (2002). A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Dermato-Venereologica*, 82(1), 45-47.
- Mojumdar, E. H., Pham, Q. D., Topgaard, D., & Sparr, E. (2017). Skin hydra- tion: Interplay between molecular dynamics, structure and water uptake in the stratum corneum. *Scientific Reports*, 7(1), 15712. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15921-5>
- Mosher, H. H. (1933). Simultaneous study of constituents of urine and per- spiration. *Journal of Biological Chemistry*, 99, 781.
- Mueller, J., Oliveira, J. S. L., Barker, R., Trapp, M., Schroeter, A., Brezesinski, G., & Neubert, R. H. H. (2016). The effect of urea and tau- rine as hydrophilic penetration enhancers on stratum corneum lipid models. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1858(9), 2006-2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2016.05.010>
- Pan, M., Heinecke, G., Bernardo, S., Tsui, C., & Levitt, J. (2013). Urea: A comprehensive review of the clinical literature. *Dermatology Online Journal*, 19(11), 20392.
- Parisi, R., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M., & Ashcroft, D. M. (2013). Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(2), 377-385. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.339>

- Pouillot, A., Dayan, N., Polla, A. S., Polla, L. L., & Polla, B. S. (2008). The stratum corneum: A double paradox. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 7(2), 143-148. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2008.00379.x>
- Richter, T., Müller, J. H., Schwarz, U. D., Wepf, R., & Wiesendanger, R. (2001). Investigation of the swelling of human skin cells in liquid media by tapping mode scanning force microscopy. *Applied Physics A*, 72(S1), S125-S128. <https://doi.org/10.1007/s003390100750>
- Robinson, M., Visscher, M., Laruffa, A., & Wickett, R. (2010). Natural moisturizing factors (NMF) in the stratum corneum (SC). I. Effects of lipid extraction and soaking. *Journal of Cosmetic Science*, 61(1), 13-22.
- Sasaki, Y., Tadaki, T., & Tagami, H. (1989). The effects of topical application of urea cream on the function of pathological stratum corneum. *Acta Dermatol-Kyoto*, 84(4), 581-586.
- Serup, J. (1992). A three-hour test for rapid comparison of effects of moisturizers and active constituents (urea). Measurement of hydration, scaling and skin surface lipidization by noninvasive techniques. *Acta Dermato-Venereologica. Supplementum*, 177, 29-33.
- Simon, M., Haftek, M., Sebbag, M., MontéZin, M., Girbal-Neuhauser, E., Schmitt, D., & Serre, G. (1996). Evidence that filaggrin is a component of cornified cell envelopes in human plantar epidermis. *Biochemical Journal*, 317(1), 173-177. <https://doi.org/10.1042/bj3170173>
- Simpson, E. L., Chalmers, J. R., Hanifin, J. M., Thomas, K. S., Cork, M. J., McLean, W. H. I., ... Williams, H. C. (2014). Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(4), 818-823. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.005>
- Swanbeck, G. (1968a). A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. *Acta Dermato-Venereologica*, 48(2), 123-127.
- Swanbeck, G. (1968b). Carbamide cream for dry and hyperkeratotic skin. *Läkartidningen*, 65(22), 2286-2290.
- Swanbeck, G., & Rajka, G. (1970). Antipruritic effect of urea solutions. An experimental and clinical study. *Acta Dermato-Venereologica*, 50(3), 225-227.
- Treffel, P., & Gabard, B. (1995). Stratum corneum dynamic function measurements after moisturizer or irritant application. *Archives of Dermatological Research*, 287(5), 474-479.
- Trommer, H., & Neubert, R. H. (2006). Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacology and Physiology*, 19(2), 106-121. <https://doi.org/10.1159/000091978>
- Valenta, C., & Wedenig, S. (1997). Effects of penetration enhancers on the in-vitro percutaneous absorption of progesterone. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 49(10), 955-959. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1997.tb06023.x>
- Van Zuuren, E. J., Fedorowicz, Z., & Arents, B. W. M. (2017). Emollients and moisturizers for eczema: Abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *British Journal of Dermatology*, 177(5), 1256-1271. <https://doi.org/10.1111/bjd.15602>
- Verdier-Sévrain, S., & Bonté, F. (2007). Skin hydration: A review on its molecular mechanisms. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 6(2), 75-82. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2007.00300.x>
- Wilhelm, K. P., Scholermann, A., & Bohnsack, K. (1998). Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Aktuelle Dermatologie*, 24, 26-30.
- Wirén, K., Nohlgård, C., Nyberg, F., Holm, L., Svensson, M., Johannesson, A., ... Lodén, M. (2009). Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: A prospective and randomized controlled clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23(11), 1267-1272. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03303.x>
- Zhang, X.-J., Huang, W., Yang, S., Sun, L.-D., Zhang, F.-Y., Zhu, Q.-X., ... Liu, J.-J. (2009). Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nature Genetics*, 41(2), 205-210. <https://doi.org/10.1038/ng.310>

How to cite this article: Celleno L. Topical urea in skincare: A review. *Dermatologic Therapy*. 2018;31:e12690. <https://doi.org/10.1111/dth.12690>