

Subproductos de la cadena productiva de la palma de aceite como fuente potencial de fitoquímicos biológicamente activos*

By-products of the Oil Palm Production Chain as a Potential Source of Biologically Active Phytochemicals

CITACIÓN: González-D., A. & García-N., J. A. (2021). Subproductos de la cadena productiva de la palma de aceite como fuente potencial de fitoquímicos biológicamente activos. *Palmas*, 42(3), 62-82.

PALABRAS CLAVE: Fitoquímicos, Aceites residuales, Vitamina E, Carotenoides, Antioxidantes, Subproductos.

KEYWORDS: Phytochemicals, Residual oils, Vitamin E, Carotenoids, Antioxidants, By-products.

* Artículo de revisión

RECIBIDO: abril de 2021.

APROBADO: agosto de 2021.

GONZÁLEZ DÍAZ ALEXIS
Asistente de Investigación II, Programa de Procesamiento de Cenipalma
Autor de correspondencia
agonzalezd@cenipalma.org

GARCÍA NÚÑEZ JESÚS ALBERTO
Investigador Titular, Coordinador Programa de Procesamiento de Cenipalma

Resumen

A lo largo de la cadena productiva de la palma de aceite (CPPA) se generan grandes cantidades de subproductos sólidos y líquidos con cierto contenido de fracciones aceitosas residuales, además de subproductos grasos. Los aceites residuales recuperados de las fibras prensadas y de los efluentes de las plantas de beneficio, al igual que los ácidos grasos destilados de palma y las fracciones aceitosas extraídas de las tierras de blanqueo gastadas que son resultantes de la refinación del aceite de palma crudo, así como, el aceite recuperado de los fondos de las columnas de destilación de biodiésel de palma, contienen cantidades importantes de vitamina E, carotenoides, escualeno y fitoesteroles, compuestos biológicamente activos de valor funcional y nutricional que representan una oportunidad real para la generación de nuevos productos y para la incursión

en mercados especializados. Actualmente, existe un número creciente de estudios focalizados en los potenciales usos y en las tecnologías aplicables para la recuperación y refinación de fitoquímicos de palma a partir de subproductos de la CPPA. Este estudio tiene como objetivo proporcionar una visión general de las bondades de los principales fitoquímicos recuperables de ciertos subproductos de la CPPA y de las concentraciones de estos mismos compuestos encontrados en distintos trabajos, además de presentar un estimativo general de la cantidad de fitoquímicos que pueden ser recuperados y las tecnologías y metodologías empleadas para tal fin. Este documento pretende proponer a los aceites residuales ricos en fitoquímicos de palma como materias primas disponibles para distintas industrias.

Abstract

Throughout the oil palm production chain (OPPC), large quantities of solid and liquid by-products are generated with a certain content of residual oily fractions, as well as fatty by-products. Residual oils recovered from palm pressed fibres and palm oil mill effluents, as well as palm distillate fatty acids and oily fractions extracted from spent bleaching earths resulting from refining crude palm oil, as well as oil recovered from the bottoms of palm biodiesel distillation columns, contain significant amounts of vitamin E, carotenoids, squalene and phytosterols, biologically active compounds of functional and nutritional value that represent a real opportunity for the generation of new products and for entry into niche markets. Currently, there are a growing number of studies focused on the potential uses and applicable technologies for the recovery and refining of palm phytochemicals from CPPA by-products. This paper aims to provide an overview of the main phytochemicals recoverable from certain by-products of the CPPA and the concentrations of these compounds found in different studies, as well as to present a general estimate of the number of phytochemicals that can be recovered and the technologies and methodologies employed for this purpose. This work aims to propose phytochemical-rich palm waste oils as available raw materials for different industries.

Introducción

De conformidad con el último informe del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA por su sigla en inglés), el de palma es el aceite de origen vegetal de mayor consumo a nivel mundial. Entre 2019 y 2020, más de 73 millones de toneladas (t) de aceite de palma fueron utilizadas para distintos propósitos en todo el mundo (USDA-FAS, 2020). Para el año 2019, Colombia ocupó el cuarto puesto en la producción global de aceite de palma con cerca de 1,5 millones de toneladas (Fedepalma, 2020). En crudo, el aceite de palma (*Elaeis guineensis*, Jacq.) contiene cantidades significativas de vitamina E (600-1.000 mg·kg⁻¹) y de carotenoides (α -y β -caroteno, principalmente) (500-700 mg·kg⁻¹) (Md Sarip *et al.*, 2016), de fitoesteroles

(300-620 mg·kg⁻¹) (A. S. Chang *et al.*, 2016), escualeno (250-540 mg·kg⁻¹) (May y Nesaretnam, 2014), fosfolípidos (20-100 mg·kg⁻¹) y polifenoles (40-70 mg·kg⁻¹) (A. S. Chang *et al.*, 2016). Estas moléculas, con propiedades bioquímicas de valor funcional, conforman en mayor medida el grupo de compuestos menores del aceite de palma crudo (APC).

En las plantas de beneficio de palma de aceite, el APC es obtenido mediante extracción mecánica de los frutos maduros producidos por los cultivares comerciales de palma africana *Elaeis guineensis* tipo tenera D×P (Dura × Pisífera) [APC D×P] o por los híbridos interespecíficos O×G (*Elaeis oleífera* × *Elaeis guineensis*) [APC O×G], bajo condiciones específicas de presión y de temperatura. Durante este proceso se genera, además, cantidades significativas de subproductos

sólidos (biomasa sólida) y líquidos (biomasa líquida). De acuerdo con el trabajo realizado por Ramírez *et al.* (2015), cerca del 40 % de la composición de los racimos de fruta fresca (RFF) procesados en planta de beneficio corresponde a subproductos sólidos (biomasa sólida, en base húmeda), representada por 20,2 % de tusas, 13,6 % de fibra prensada de mesocarpio (de ahora en adelante fibra), 5,63 % de cuesco, 0,53 % de ceniza generada en caldera y 0,20 % de lodos de tricanter. Por otra parte, los subproductos líquidos (biomasa líquida), están compuestos por los flujos condensados del sistema de esterilización, por las corrientes líquidas procedentes de las descargas de centrifuga y de tricanter, aguas de lavado, entre otros. Generándose en promedio 0,70 m³ de efluentes de planta de beneficio (de ahora en adelante efluentes), por cada t de RFF procesada. Además de lo anterior, es común encontrar aceite de palma remanente en los subproductos sólidos y líquidos generados en planta de beneficio. En la fibra, el contenido de aceite de palma residual se ha determinado entre 5-10 % de aceite en relación con la materia seca (Mansor *et al.*, 2019), mientras que en los efluentes el contenido de APC residual puede estar comprendido entre 0,6-0,7 % m/v (T. Y. Wu *et al.*, 2009).

De otro lado, el APC contiene pequeñas cantidades de ácidos grasos libres, peróxidos, fosfolípidos, trazas de metales y compuestos cromóforos en mayor medida, que pueden afectar la salud de los consumidores (Sampaio *et al.*, 2017). La refinación del APC es el método más conveniente para la remoción de este tipo de compuestos. En las refinadoras esta actividad se realiza por medio de procesos físicos o químicos y fraccionados hasta la obtención de oleína líquida y estearina sólida (González-Díaz *et al.* 2021b). Las tierras de blanqueo gastadas (TBG) y los ácidos grasos destilados de palma (AGDP) hacen parte de los subproductos generados durante la refinación del APC. Las TBG contienen un alto contenido de aceite de palma remanente (APR), entre 20-40 % de acuerdo con Kheang, Foon, May y Ngan, (2006). Por otra parte, los AGDP están conformados principalmente por ácidos grasos libres (>80 %), siendo el oleico y el palmítico los de mayor preponderancia en esta matriz (A. S. Chang *et al.*, 2016).

Por otra parte, el APC es utilizado como materia prima para la producción de biodiésel. En las refine-

rias, este se produce como resultado de la reacción entre el aceite de palma refinado y un alcohol en medio catalizado, hasta la obtención de ésteres metílicos o etílicos de ácidos grasos (Pleanjai y Gheewala, 2009). Los aceites residuales en los fondos de las columnas de destilación (ARCD) y las TBG hacen parte de los subproductos obtenidos durante la producción y refinación del biodiésel de palma (Koushki *et al.*, 2015; Mba *et al.*, 2015; Teixeira *et al.*, 2013).

Generalmente, la fibra es empleada como combustible en las calderas de vapor en las plantas de beneficio, mientras que los efluentes son pretratados en tanques trampa (florentinos) antes de ser dirigidos a los sistemas de tratamiento de aguas residuales. En las refinadoras de APC, las TBG son tratadas generalmente como residuos, por el contrario, los AGDP son empleados en la industria de los jabones y hacen parte de agregados nutricionales para consumo animal (Teo *et al.*, 2018). Estos son materia prima en la industria oleoquímica, pues son empleados para la manufactura de velas y de cosméticos (Abdul *et al.*, 2017), asimismo, son materiales básicos para la formulación de emulsionantes para alimentos y coadyuvantes en el procesamiento del caucho (Hosseini *et al.*, 2015), además, son componentes principales en la industria de los saborizantes y de las fragancias (A. S. Chang *et al.*, 2016), así como en la producción de biodiésel (Sangar *et al.*, 2019). Por otra parte, los ARCD han mostrado ser un sustrato lipídico con alto contenido de fitoquímicos de valor nutricional y funcional potencialmente aprovechables (González-Díaz *et al.*, 2021a).

La explotación de los subproductos generados en las plantas de beneficio de palma de aceite, en las refinadoras de APC y en las refinerías de biodiésel de palma es actualmente una necesidad y una estrategia de aprovechamiento que añade valor a la cadena productiva de la palma de aceite (CPPA). Por lo cual, el objetivo de este trabajo es presentar el potencial biológico del grupo de fitoquímicos contenidos en aceites residuales en parte de los subproductos generados en la CPPA, así como destacar las posibilidades de nuevos negocios para las plantas de beneficio, refinadoras de APC y refinerías de biodiésel de palma, y el acceso a nichos de mercado especializado, generación de nuevas fuentes de ingreso y la consecuente disminución de la carga orgánica dispuesta como residuos.

Fitoquímicos del aceite de palma

Tocoferoles y tocotrienoles

Los tocoferoles y los tocotrienoles son un conjunto de isómeros liposolubles comúnmente conocido como vitamina E, conformado por cuatro isoformas de tocoferol (α -, β -, γ -, y δ -tocoferol) y cuatro de tocotrienol (α -, β -, γ -, y δ -tocotrienol) (Bartella *et al.*, 2019; Peh *et al.*, 2016). La Figura 1 muestra la estructura molecular de uno de los isómeros de tocoferol.

La vitamina E es un potente antioxidante que, al donar átomos de hidrógeno presentes en la estructura del grupo anillado, es capaz de neutralizar radicales libres (Peh *et al.*, 2016). Se ha determinado que su consumo tiene efectos positivos en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Goon *et al.*, 2017), oculares y neurológicas (Musa *et al.*, 2017), óseas (Dutta y Dutta, 2003) y de diferentes tipos de cáncer (Peh *et al.*, 2016). A nivel funcional y nutricional, a los tocotrienoles se les atribuyen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, necesarias para el bienestar celular al inhibir especies reactivas de oxígeno en sistemas biológicos (Karmowski *et al.*, 2015). En la manufactura de cosméticos, la vitamina E es empleada por sus propiedades antioxidantes (Nimse y Pal, 2015), por proteger contra el fotoenvejecimiento de la piel (Zouboulis *et al.*, 2019) y contra la descomposición del colágeno en la dermis (Butt *et al.*, 2017; Zouboulis *et al.*, 2019).

Figura 1. Estructura molecular del α -tocoferol (Advanced Chemistry Development Inc. (ACD/Labs, 2018))

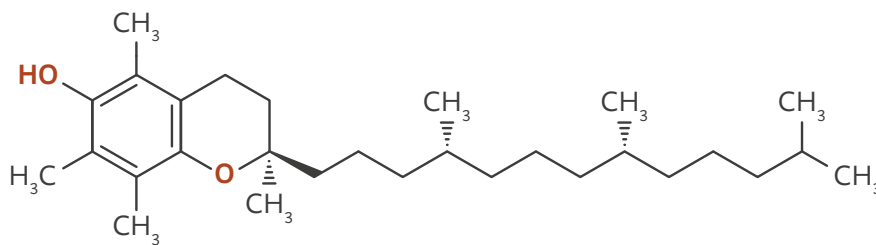
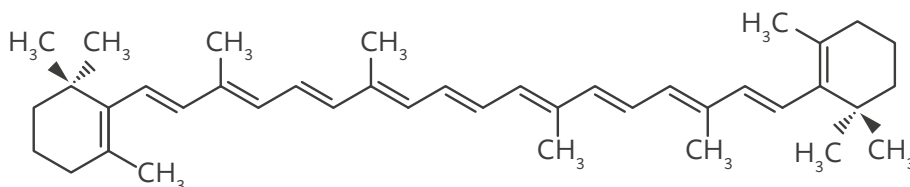


Figura 2. Estructura molecular del β -caroteno (Advanced Chemistry Development Inc. (ACD/Labs, 2018))



Vitamina A-carotenoides (o provitamina A)

La vitamina A es un sustrato lipídico soluble en grasas y aceites, de presencia natural en lácteos, derivados lácteos, huevos, vegetales y en algunas carnes (Mendu *et al.*, 2019; Parreiras *et al.*, 2020; Tozer *et al.*, 2019). El término vitamina A hace alusión a un grupo de compuestos relacionados dentro de los que se destacan el β -caroteno, el retinil palmitato, el todo-*trans*-retinol, el todo-*trans*-retinal, el 11-*cis*-retinal, el ácido todo-*trans*-retinoico, el ácido 9-*cis*-retinoico y el ácido 13-*cis*-retinoico (Condrón *et al.*, 2017; Malau *et al.*, 2019). El α - y el β -caroteno son provitaminas de importancia biológica relevantes en el cuerpo humano para la síntesis de vitamina A (Gul *et al.*, 2015). El β -caroteno (Figura 2) tiene la capacidad de producir 2 moléculas de vitamina A por acción enzimática de la β , β -caroteno-15,15'-monooxigenasa (Bohn *et al.*, 2019; L. Wu *et al.*, 2016).

La inclusión de β -caroteno en la dieta trae beneficios como la prevención de diabetes (Asemi *et al.*, 2016), de enfermedades cardiovasculares (Meyers *et al.*, 2013) y de ciertos tipos de cáncer (Alizadeh *et al.*, 2014; Bail *et al.*, 2016; Bennett *et al.*, 2012; Mondul *et al.*, 2013). Asimismo, otros estudios le han atribuido propiedades antioxidantes y anticancerígenas (Dal Prá *et al.*, 2017). Los carotenoides son empleados en formulaciones de lociones para después del afeitado, en jabones de tocador, acondicionadores

para el cabello, cremas y geles para el cuidado de la piel (Balić y Mokos, 2019; Dini y Laneri, 2019; Meléndez-Martínez *et al.*, 2019; Ribeiro *et al.*, 2018; Stahl y Sies, 2012). El β -caroteno es un antioxidante fuerte, adicionado en productos para el cuidado de la piel, destinados para la protección de la dermis frente a los radicales libres (Fiedor y Burda, 2014; Ribeiro *et al.*, 2018) y para trabajar en contra el daño ocasionado por la luz UV (Balić y Mokos, 2019).

Escualeno

El escualeno (Figura 3) es un precursor bioquímico del colesterol en el cuerpo humano (Buddhan *et al.*, 2007). Además, es un fuerte antioxidante que tiene la capacidad de inhibir radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno presentes en el cuerpo (Buddhan *et al.*, 2007; Narayan *et al.*, 2010).

El escualeno secretado en la dermis brinda protección frente a la radiación UV (Gaforio *et al.*, 2014). A nivel industrial es utilizado para la producción de fármacos y de productos cosméticos (Buddhan *et al.*, 2007; Kotelevets *et al.*, 2017; Ronco y De Stéfani, 2013). Tam-

bién hace parte de agregados nutricionales con varios beneficios para la salud (Buddhan *et al.*, 2007; Kotelevets *et al.*, 2017; Ronco y De Stéfani, 2013). Es considerado como uno de los mejores emolientes naturales y de mayor absorción en la piel, por lo que es usado de manera regular en maquillaje y en cremas hidratantes (Pham *et al.*, 2015; Sumi *et al.*, 2018). Además, es común encontrarlo en productos para el cabello, labios y cuidado de las uñas (Batory *et al.*, 2019; Gorini *et al.*, 2019). El escualeno es un agente quimioterapéutico eficaz, principalmente en el tratamiento de carcinomas de colon (Kim, Kim y Kang, 2019), cáncer de mama (Cirmena *et al.*, 2018) y tumores pancreáticos (Birhanu *et al.*, 2017).

Fitoesteroles

Son esterolés naturales de origen vegetal presentes en frutas, verduras, hortalizas, aceites vegetales, nueces y cereales (Bacchetti, Masciangelo, Bicchiega, Bertoli y Ferretti, 2011). El β -sitosterol (Figura 4), el campesterol, el estigmasterol y el colesterol son los fitoesteroles más comunes en la naturaleza (Uddin *et al.*, 2015).

Figura 3. Estructura molecular del escualeno (Advanced Chemistry Development Inc. (ACD/Labs, 2018)

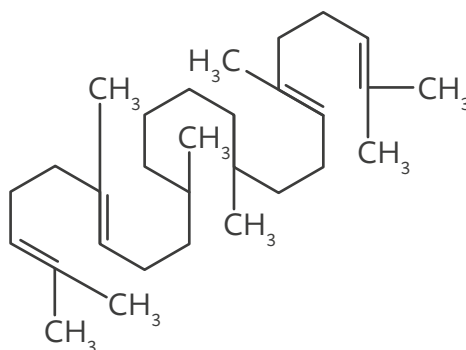
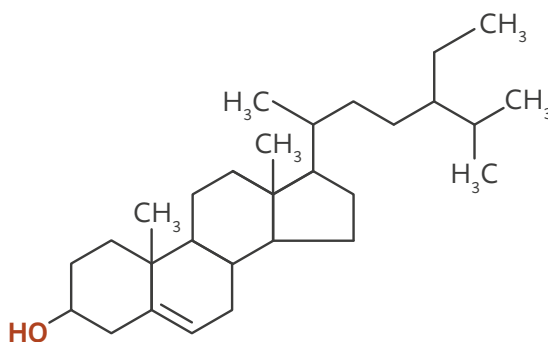


Figura 4. Estructura molecular del β -sitosterol (Advanced Chemistry Development Inc. (ACD/Labs, 2018)



El colesterol es un constituyente importante de las membranas celulares, además, es el precursor de moléculas bioquímicamente activas como hormonas (Šošić-Jurjević *et al.*, 2017), vitamina D (Prabhu *et al.*, 2016; Hanel y Carlberg, 2020) y ácidos biliares (Zerbinati y Iuliano, 2017). Los fitoesteroles disminuyen la absorción del colesterol en el intestino, lo que resulta en una concentración menor de lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés) (Godswill *et al.*, 2016), asimismo, reducen las concentraciones séricas de triglicéridos (Plat *et al.*, 2015). Los esteroides de origen natural son predilectos en diferentes industrias para la producción de distintos productos (Baumgartner *et al.*, 2017; Ras *et al.*, 2016; Weingärtner *et al.*, 2017).

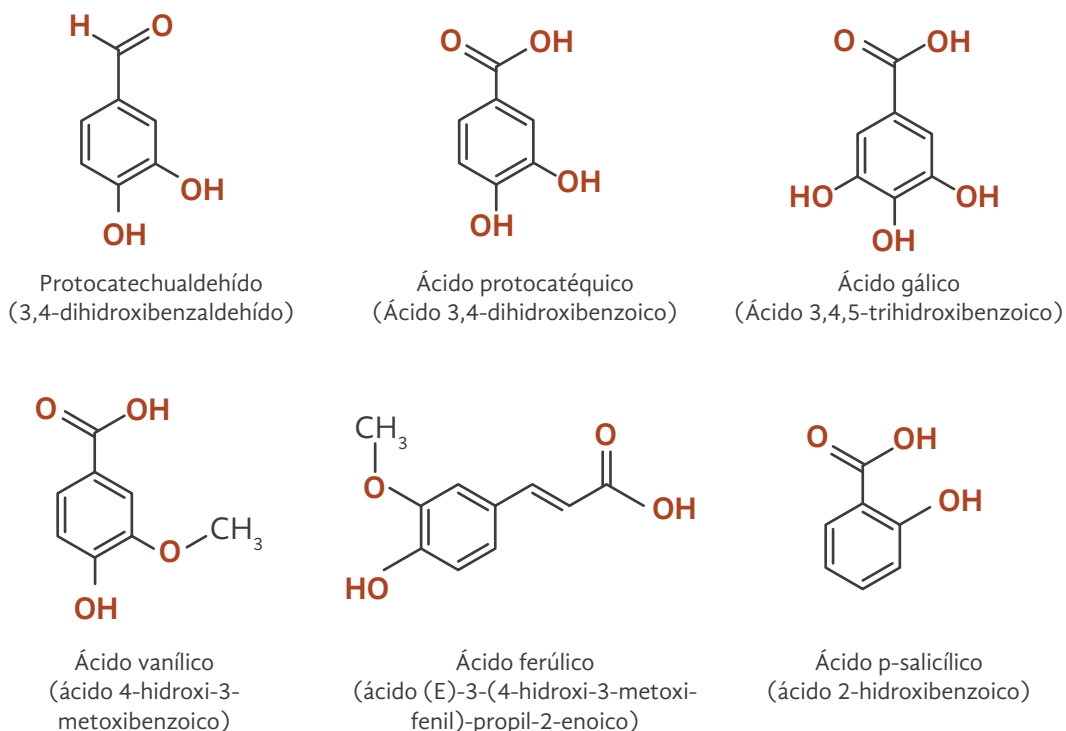
Fenoles y polifenoles

El APC contiene cantidades importantes de aldehídos fenólicos (p. ej. protocatechualdehído), de ácidos fenólicos (p. ej. ácido protocatéquico, ácido gálico, ácido

vanílico y ácido ferúlico) y de fitohormonas fenólicas (p. ej. ácido *p*-salicílico) (Rodríguez *et al.*, 2016) que conforman la mayor parte del grupo de compuestos fenólicos en este tipo de aceite (Figura 5). Estos metabolitos secundarios poseen notables propiedades como antioxidantes, atribuidas a la capacidad que tienen de actuar como quelantes de cationes divalentes e inhibidores de radicales libres (Darvin *et al.*, 2011; Liochev, 2013; Nimse y Pal, 2015).

El protocatecaldehído y el ácido protocatéquico son polifenoles de origen natural que se encuentran de manera regular en plantas, vegetales y frutas, ambos compuestos pertenecen a la familia de los benzoicos (Tanaka *et al.* 2011). El ácido protocatéquico tiene propiedades antioxidantes (Yin y Chao, 2008), anticancerígenas (Choi, *et al.*, 2014), antiobesidad (D'Archivio *et al.*, 2014) y neuroprotectoras (Guan *et al.*, 2011). Asimismo, el protocatecaldehído es un poderoso antioxidante, antitumoral y antiinflamatorio (Chang *et al.*, 2011; Wei *et al.*, 2013). De otro lado, el ácido gálico y el ácido vanílico son compuestos de

Figura 5. Compuestos fenólicos de mayor relevancia en el APC (Advanced Chemistry Development Inc. (ACD/Labs, 2018))



valor biológico con atributos como antioxidantes, antitumorales, antifúngicos y antiinflamatorios (Cláudio *et al.*, 2012; Tai *et al.*, 2012). Por otra parte, estudios llevados a cabo por Ou y Kwok (2004) destacaron las cualidades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, antitrombóticas y anticancerígenas del ácido ferúlico. De manera similar, en el trabajo por Randje-*lović et al.* (2015) se resaltaron las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias del ácido *p*-salicílico.

Fitoquímicos de palma en aceites residuales potencialmente recuperables de subproductos generados en planta de beneficio

El contenido de vitamina E y de carotenoides en el APC D×P comprende un rango entre 600-1.000 mg·kg⁻¹ (May y Nesaretnam, 2014) y entre 500-700 mg·kg⁻¹ (Han y Choo, 2015), respectivamente. En contraste, en el aceite residual contenido en fibra (Figura 6) se han determinado concentraciones de vitamina E y de carotenoides entre 3.700-4.000 mg·kg⁻¹ (Ofori-Boateng y Lee, 2013) y 1.790-2.539 mg·kg⁻¹ (Alvarenga *et al.*, 2020), respectivamente. Por otra parte, en el trabajo por Sangkharak *et al.* (2016), el contenido promedio de vitamina E y de carotenoides en aceite recuperado de efluentes (Figura 6) fue establecido en 630 mg·kg⁻¹ y en 5.590 mg·kg⁻¹, respectivamente. La Tabla 1 señala algunos ejemplos de la cantidad de fitoquímicos de palma presentes en el APC D×P, en el APC O×G y en aceites recuperados de algunos de los subproductos generados en las plantas de beneficio de palma de aceite.

En Colombia, la capacidad instalada para el procesamiento de RFF en algunas plantas de beneficio puede variar entre 5 a 60 t RFF·h⁻¹ (García-Núñez *et al.*, 2016a; García-Núñez *et al.*, 2016b). Cerca de 150.000 t RFF·año⁻¹ pueden ser procesadas en una planta de beneficio con una capacidad de procesamiento de ~30 t RFF·h⁻¹ y generarse aproximadamente 37.000 t·año⁻¹ de biomasa en base seca (BBS) (fibra prensada, tusa y cuesco) y 120.000 t·año⁻¹ de efluentes (García-Núñez *et al.*, 2016b). La fibra y los efluentes (Figura 6) son subproductos de permanente disponibilidad en las plantas de beneficio con contenidos considerables de aceites remanentes que incluyen concentraciones importantes de fitoquímicos de valor que, al ser extraídos y purificados, pueden formar parte de las materias pri-

mas empleadas para la formulación de distintos productos en diferentes industrias (Gonzalez-Diaz *et al.*, 2021b). El aceite residual contenido en fibra (Figura 6) es un sustrato lipídico rico en vitamina E, carotenoides y otros fitoquímicos que pueden resultar en productos de alto valor agregado (Tabla 1).

Fitoquímicos de palma en subproductos generados en la refinación del APC y en la producción de biodiésel de palma

Entre 10-15 kg de TBG son utilizadas para la refinación de 1 t de APC (1 % a 1,5 %, en masa). En Malasia, cerca de 240.000 t de TBG (Figura 6) son generadas cada año en la refinación de APC (Beshara y Cheeseman, 2014; Kheang *et al.*, 2006). Para el año 2020 en Colombia, cerca de 11.520 t de TBG fueron generadas en la refinación de aproximadamente 768.000 t de APC. En el trabajo por Huang y Chang (2010) se estudió la viabilidad técnica y económica de la conversión de aceites residuales contenidos en TBG para la producción de biodiésel, con resultados satisfactorios que demostraron que el producto obtenido se ajustó razonablemente a las especificaciones de calidad y requisitos técnicos precisados en las normas EN 14214 (Liquid petroleum products-Fatty acid methyl esters (FAME) for use in diesel engines and heating applications-Requirements and test methods) y ASTM D6751 (Standard Specification for Biodiesel Fuel Blend Stock (B100) for Middle Distillate Fuels).

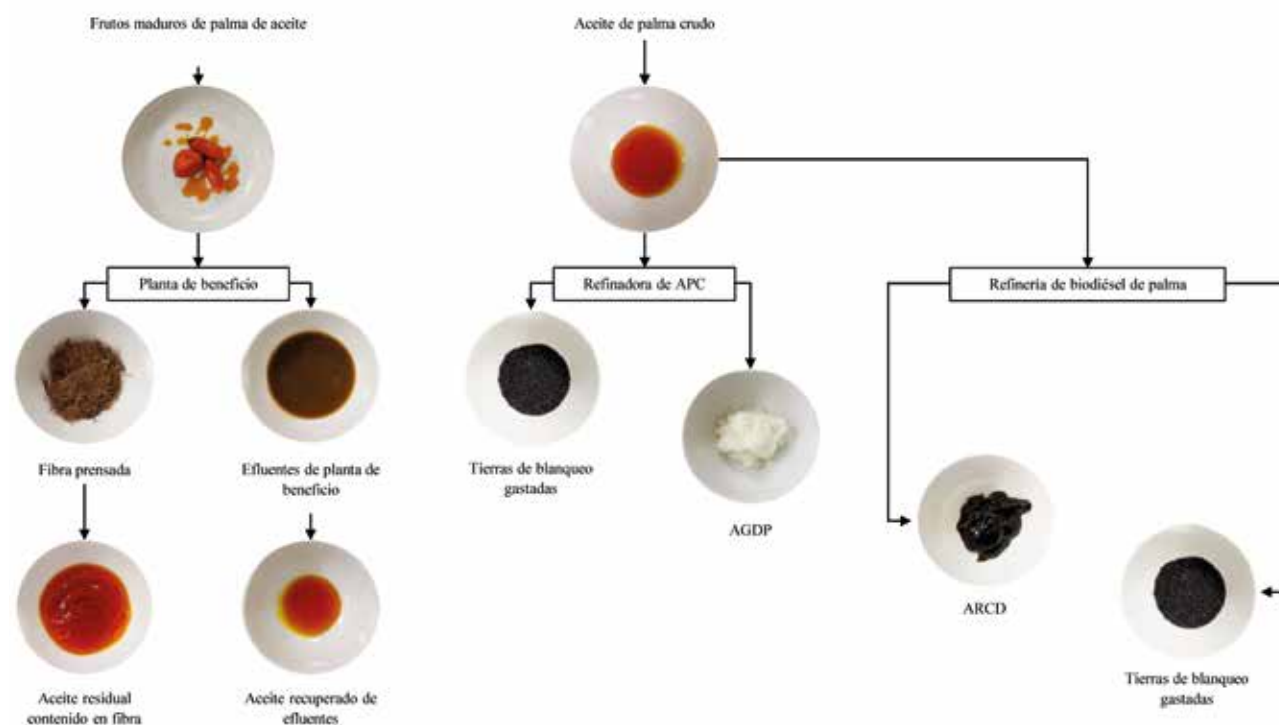
En otra medida, cerca de 700.000 t de AGDP fueron producidos en Malasia para 2010 en la refinación de APC (Cheah *et al.*, 2010). Aproximadamente 46 kg de AGDP (Figura 6) se producen en la refinación de 1 t de APC (Tan *et al.*, 2010). De conformidad con el trabajo por Tay (2009), los AGDP son un sustrato lipídico rico en vitamina E, en los que prevalece el γ -tocotrienol (49,8 %), el α -tocotrienol (18,7 %), el δ -tocotrienol (14,6 %) y el α -tocoferol (10,3 %). En otros estudios, se han encontrado cantidades importantes de vitamina E (4.000-5.000 mg·kg⁻¹) (Maarasyid *et al.*, 2014), escualeno (1.380,2-2.767,1 mg·kg⁻¹) y fitoesteroides (3.915,2-7.476,6 mg·kg⁻¹) (Estiasih *et al.*, 2013) y otros compuestos volátiles (Chua *et al.*, 2007; Maarasyid *et al.*, 2014), en AGDP.

Tabla 1. Fitoquímicos de valor en APC y en fracciones aceitosas contenidas en subproductos generados en planta de beneficio

Matriz	Fitoquímicos en APC y en aceites recuperados de subproductos de planta de beneficio (mg·kg ⁻¹)				Referencias
	Vitamina E	Carotenos	Fitoesteroles	Escualeno	
APC D×P	717-863	600-750	325-365	200-500	Loganathan <i>et al.</i> (2017)
APC O×G (cultivar Coari × La Mé)	937-1.299	1.172-1.449	N. D	N. D	Chaves <i>et al.</i> (2018)
	1.211	1.010	711	253	González-Díaz <i>et al.</i> (2021a)
Aceite residual contenido en fibra	2.400-15.200	7.100-11.400	1.300-1.400	3.100-15.050	Dal Prá <i>et al.</i> (2016)
	2.020	2.077	N. D	N. D	Putra, Wibobo, Machmudah y Winardi (2019)
Aceite recuperado de efluentes	N. D	1.430-1.665	N. D	N. D	Ofori-Boateng y Lee (2013)
	N. D	1.160	N. D	N. D	Hudiyono y Septian (2012)

N. D: no se reportan datos.

Figura 6. Parte de los subproductos generados en la CPPA y algunas de las fracciones aceitosas recuperadas de estos



Por otro lado, en investigaciones recientes se ha determinado que el ARCD (Figura 6) es un compuesto lipídico rico en fitoquímicos de valor, considerado actualmente como el subproducto con mayor contenido promedio de vitamina E y fitoesteroles, de todos los subproductos generados en la CPPA (González-Díaz *et al.*, 2021a). El ARCD tiene una concentración promedio de vitamina E de 17.584,1 mg·kg⁻¹, en la que los isómeros δ -tocotrienol, β + γ -tocotrienol, α -tocotrienol, δ -tocoferol y α -tocoferol contribuyen con un promedio de 2.639,5 mg·kg⁻¹, 4.371,5 mg·kg⁻¹, 6.387,8 mg·kg⁻¹, 687,2 mg·kg⁻¹ y 3.498,1 mg·kg⁻¹, respectivamente. Además, se han encontrado valores mínimos de 11.034,4 mg·kg⁻¹ y máximos de 30.282,1 mg·kg⁻¹ para el contenido de vitamina E en el ARCD.

Este no contiene cantidades cuantificables de carotenoides (α - o β -caroteno), un fenómeno que es atribuido al uso de tierras de blanqueo y a las altas temperaturas empleadas durante la refinación del APC antes de su conversión en biodiésel de palma (Almeida *et al.*, 2019). El ARCD es una potencial fuente de escualeno, con un contenido promedio de 5.675,5 mg·kg⁻¹, un valor mínimo de 3.975,2 mg·kg⁻¹ y un máximo de 6.775,8 mg·kg⁻¹. Adicionalmente, el ARCD tiene un alto contenido de fitoesteroles naturales, con un promedio de 155.464,9 mg·kg⁻¹, comprendido por 101.145,3 mg·kg⁻¹ de β -sitosterol (~64,1 %), 35.674,4 mg·kg⁻¹ de campesterol (~22,9 %), 17.366,9 mg·kg⁻¹ de estigmasterol (~11,2 %) y 1.278,3 mg·kg⁻¹ de colesterol (~1,8 %). De igual manera, se han encontrado concentraciones mínimas de 131.914,3 mg·kg⁻¹ y máximas de 177.891,2 mg·kg⁻¹, para el contenido de fitoesteroles en el ARCD.

Tecnologías para la recuperación, fraccionamiento o purificación de fitoquímicos de palma disponibles en subproductos de la CPPA

La lista de tecnologías y metodologías disponibles para la extracción y purificación de fitoquímicos contenidos en aceites remanentes en los subproductos de la CPPA es extensa en cuanto a la obtención de fracciones aceitosas ricas en vitamina E, carote-

noides y fitoesteroles, pero es limitada en cuanto a la recuperación de compuestos como el escualeno, una importante fracción no saponificable del APC con propiedades bioquímicas excepcionales (Godswill *et al.*, 2016; Han *et al.*, 2006a; Matias *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2017).

En el estudio adelantado por Kupan *et al.* (2016) se describe un proceso en el que se implementó la extracción por Soxhlet para la obtención de aceite residual contenido en fibra, por el cual lograron extractos aceitosos con una concentración en carotenoides cercana a 1.414 mg·kg⁻¹. Mientras que en trabajos por Nur *et al.* (2019) consiguieron obtener aceite residual contenido en fibra con un promedio de vitamina E y de carotenoides de 1.106 mg·kg⁻¹ y de 1.357 mg·kg⁻¹, respectivamente. De otro lado, Sangkharak *et al.* (2016) implementaron adsorbentes (sílice de cáscara de arroz y sílice de paja de arroz) y extracción líquido-líquido con n-hexano para lograr obtener aceite residual contenido en fibra con concentraciones promedio de vitamina E de 630 mg·kg⁻¹ y de carotenoides de 5.590 mg·kg⁻¹. En otros trabajos se han utilizado sustratos sólidos (Diaion® HP-20, Sepabeads® SP850, gel de sílice, Florisil, Diaion® HP-2MG y Amberlite XAD-7HP), solventes orgánicos (n-hexano, metanol y 2-propanol) y extracción en Soxhlet, para obtener fracciones aceitosas ricas en vitamina E, carotenoides y escualeno, a partir de APC y de aceite residual contenido en fibra.

Por otra parte, Posada *et al.* (2007) produjeron extractos oleosos ricos en tocotrienoles (6,63 %), α -tocoferol (2,20 %), escualeno (3,94 %) y esteroides (4,77 %), a partir de AGDP implementando destilación molecular. En otros estudios, Chu *et al.* (2004) utilizaron sílice para la recuperación de entre el 70,36-98,74 % de la vitamina E presente en AGDP. También, se han encontrado reportes relacionados con la extracción y purificación de fitoquímicos a partir de aceites residuales en TBG, por medio de metodologías como extracción líquido-líquido utilizando n-hexano como solvente por medio de sistemas Soxhlet (Huang y Chang, 2010); empleando agua en estado subcrítico (Abdelmoez *et al.*, 2015; Fattah *et al.*, 2014); y por medio de fluidos supercríticos utilizando CO₂ como solvente (Herrero *et al.*, 2010).

Estimativo general de la cantidad de fitoquímicos de palma potencialmente recuperables de subproductos generados en la CPPA

Tomando como base de cálculo el procesamiento de 150.000 t RFF·año⁻¹ en planta de beneficio, de los cuales cerca del 8,5 % corresponde a fibra en base seca, con un contenido de aceite remanente de aproximadamente el 7 % y la concentración encontrada de fitoquímicos en aceite residual contenido en fibra en el trabajo por (Dal Prá *et al.*, 2016) (Tabla 1), en la Tabla 2 se muestra la cantidad de fitoquímicos que pueden ser extraídos de aceite residual contenido en fibra. De manera similar, para el estimativo de la cantidad de fitoquímicos recuperables de los AGDP, se consideró como base de cálculo la refinación de 125.000 t APC·año⁻¹, con una tasa de producción de 46 kg AGDP·t APC⁻¹ y la concentración de fitoquímicos en AGDP reportada en el trabajo por (Estiasih *et al.*, 2013; Maarasyid *et al.*, 2014). Del mismo modo, la cantidad aproximada de fitoquímicos que pueden ser extraídos del ARCD se cuantificó adoptando una base de cálculo de 1.750 t ARCD·año⁻¹ producidos en una refinadora de biodiésel de palma (González-Díaz *et al.*, 2021a). En la Tabla 2 se muestra la cantidad de fitoquímicos

potencialmente recuperables de algunos de los subproductos generados en la CPPA.

Con base en lo anterior, puede establecerse que el aceite residual contenido en fibra es un sustrato lipídico con un contenido importante de fitoquímicos de valor funcional y nutricional que hoy por hoy es poco aprovechado, pero que puede ser parte de agregados funcionales con propósitos nutricionales, al igual que de formulaciones para diferentes productos en distintas industrias, al provenir de una fuente natural. Asimismo, este trabajo destaca que el ARCD y los AGDP son, sin lugar a duda, los subproductos generados en la CPPA con mayor potencial para la explotación de fitoquímicos de palma al contener concentraciones importantes de vitamina E, fitoesteroles y escualeno, incluso superiores a las encontradas de manera convencional tanto en el APC D×P como en el APC O×G del cultivar Coari × La Mé (Tabla 1). Adicional a lo anterior, el ARCD es un material aceitoso rico en fitoesteroles naturales, en el que el β-sitosterol se encuentra en altas proporciones. El consumo regular de β-sitosterol reduce la absorción de colesterol en el intestino (Johnston *et al.*, 2017; Vázquez-Vidal y Jones, 2020), disminuye las concentraciones de triglicéridos en suero y tiene efectos positivos sobre el sistema inmunitario (Plat *et al.*, 2015), lo que convierte al ARCD en un sustrato de interés biológico potencialmente aprovechable.

Tabla 2. Fitoquímicos recuperables de fracciones aceitosas contenidas en subproductos de la CPPA

Subproducto	Fitoquímicos aprovechables de aceite residual contenido en fibra (kg·año ⁻¹)			
	Carotenos	Vitamina E	Escualeno	Fitoesteroles
Aceite residual contenido en fibra	6.337-10.175	2.142-13.566	2.767-13.432	1.160-1.250
Fitonutrientes aprovechables de AGDP (kg·año ⁻¹)				
	Carotenos	Vitamina E	Escualeno	Fitoesteroles
AGDP	N. D	23.000-28.750	7.935-15.910	22.511-42.987
Fitonutrientes aprovechables de ARCD (kg·año ⁻¹)				
	Carotenos	Vitamina E	Escualeno	Fitoesteroles
ARCD	N. D	19.309-52.993	6.956-11.858	230.849-311.309

N. D: no se encontraron datos.

Conclusiones

Los fitoquímicos presentes en el aceite residual contenido en fibra, en los AGDP y en los ARCD pueden ser considerados como un tipo de materia prima atractiva para diferentes industrias, en virtud de que las plantas de beneficio, las refinadoras de APC y las de biodiésel de palma, producen cantidades importantes de este tipo de subproductos durante todo el año.

Los tocoferoles y los tocotrienoles, al igual que los carotenoides, el escualeno y los fitoesteres contenidos en los aceites residuales de ciertos subproductos de la CPPA, son sustancias biológicamente activas indispensables para la vida que, en cantidades adecuadas, promueven el correcto desarrollo fisiológico de los organismos.

Se han desarrollado diferentes técnicas, metodologías y tecnologías para la extracción y purificación

de los fitoquímicos presentes en aceites residuales contenidos en subproductos de la CPPA. Actualmente, el número de estudios que demuestran resultados favorables en cuanto a rendimiento y pureza de los fitoquímicos de mayor valor comercial en subproductos de la CPPA va en aumento, además, el número de empresas comercializadoras de subproductos de palma se ha incrementado.

Como parte de este trabajo se destaca el amplio espectro de aplicaciones de las que pueden formar parte los fitoquímicos recuperados de la CPPA en distintas industrias.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Fondo de Fomento Palmero, administrado por Fedepalma, por la financiación de este trabajo.

Referencias

- Abdelmoez, W., Ashour, E. & Naguib, S. M. (2015). A Review on Green Trend for Oil Extraction Using Subcritical Water Technology and Biodiesel Production. *Journal of Oleo Science*, 64(5), 467-478. doi: 10.5650/jos.ess14269
- Abdul Kapur, N. Z., Maniam, G. P., Rahim, M. H. A. & Yusoff, M. M. (2017). Palm Fatty Acid Distillate as a Potential Source for Biodiesel Production-a Review. *Journal of Cleaner Production*, 143(December), 1-9. doi: 10.1016/j.jclepro.2016.12.163
- Advanced Chemistry Development Inc. (ACD/Labs). (2018). *ACD/ChemSketch*. Toronto. Recuperado de <https://www.acdlabs.com/>
- Alizadeh, F., Bolhassani, A., Khavari, A., Bathaie, S. Z., Naji, T. & Bidgoli, S. A. (2014). Retinoids and their Biological Effects Against Cancer. *International Immunopharmacology*, 18(1), 43-49. doi: 10.1016/j.intimp.2013.10.027
- Almeida, E. S., Carvalho, A. C. B., Soares, I. O. de S., Valadares, L. F., Mendonça, A. R. V., Silva, I. J. & Monteiro, S. (2019). Elucidating How Two Different Types of Bleaching Earths Widely Used in Vegetable Oils Industry Remove Carotenes from Palm Oil: Equilibrium, Kinetics and Thermodynamic Parameters. *Food Research International*, 121(January), 785-797. doi: 10.1016/j.foodres.2018.12.061

- Alvarenga, G. L., Cuevas, M. S., Capellini, M. C., Crevellin, E. J., de Moraes, L. A. B. & Rodrigues, C. E. da C. (2020). Extraction of Carotenoid-rich Palm Pressed Fiber Oil Using Mixtures of Hydrocarbons and short chain alcohols. *Food Research International*, 128, 108810. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108810
- Asemi, Z., Alizadeh, S. A., Ahmad, K., Goli, M. & Esmailzadeh, A. (2016). Effects of Beta-Carotene Fortified Synbiotic Food on Metabolic Control of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blind Randomized Cross-Over Controlled Clinical Trial. *Clinical Nutrition*, 35(4), 819-825. doi: 10.1016/j.clnu.2015.07.009
- Bacchetti, T., Masciangelo, S., Bichiega, V., Bertoli, E. & Ferretti, G. (2011). Phytosterols, Phytostanols and their Esters: From Natural to Functional Foods. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 4(3), 165-172. doi: 10.1007/s12349-010-0049-0
- Bail, J., Meneses, K. & Demark-Wahnefried, W. (2016). Nutritional Status and Diet in Cancer Prevention. *Seminars in Oncology Nursing*, 32(3), 206-214. doi: 10.1016/j.soncn.2016.05.004
- Balić, & Mokos. (2019). Do We Utilize Our Knowledge of the Skin Protective Effects of Carotenoids Enough? *Antioxidants*, 8(8), 259. doi: 10.3390/antiox8080259
- Bartella, L., Di Donna, L., Napoli, A., Sindona, G. & Mazzotti, F. (2019). High-throughput Determination of Vitamin E in Extra Virgin Olive Oil by Paper Spray Tandem Mass Spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. doi: 10.1007/s00216-019-01727-z
- Batory, M., Namieciński, P. & Rotsztejn, H. (2019). Evaluation of Structural Damage and Ph of Nail Plates of Hands After Applying Different Methods of Decorating. *International Journal of Dermatology*, 58(3), 311-318. doi: 10.1111/ijd.14198
- Baumgartner, S., Mensink, R. P., Smet, E. De, Konings, M., Fuentes, S., de Vos, W. M. & Plat, J. (2017). Effects of Plant Stanol Ester Consumption on Fasting Plasma Oxy(Phyto) Sterol Concentrations as Related to Fecal Microbiota Characteristics. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 169, 46-53. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.029
- Bennett, L. L., Rojas, S. & Seefeldt, T. (2012). Role of Antioxidants in the Prevention of Cancer. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 4(4), 215-222. doi: 10.1016/j.jecm.2012.06.001
- Beshara, A. & Cheeseman, C. R. (2014). Reuse of Spent Bleaching Earth by Polymerisation of Residual Organics. *Waste Management*, 34(10), 1770-1774. doi: 10.1016/j.wasman.2014.04.021
- Birhanu, G., Javar, H. A., Seyedjafari, E. & Zandi-Karimi, A. (2017). Nanotechnology for Delivery of Gemcitabine to Treat Pancreatic Cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 88, 635-643. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.071
- Bohn, T., Desmarchelier, C., El, S. N., Keijer, J., Van Schothorst, E., Rühl, R. & Borel, P. (2019). β -Carotene in the Human Body: Metabolic Bioactivation Pathways-From Digestion to Tissue Distribution and Excretion. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(1), 68-87. doi: 10.1017/S0029665118002641
- Buddhan, S., Sivakumar, R., Dhandapani, N., Ganesan, B. & Anandan, R. (2007). Protective Effect of Dietary Squalene Supplementation on Mitochondrial Function in Liver of Aged

Rats. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 76(6), 349-355. doi: 10.1016/j.plefa.2007.05.001

- Butt, H., Mehmood, A., Ali, M., Tasneem, S., Anjum, M. S., Tarar, M. N., ... Riazuddin, S. (2017). Protective Role of Vitamin E Preconditioning of Human Dermal Fibroblasts Against Thermal Stress In Vitro. *Life Sciences*, 184, 1-9. doi: 10.1016/j.lfs.2017.07.002
- Chang, A. S., Sherazi, S. T. H., Kandhro, A. A., Mahesar, S. A., Chang, F., Shah, S. N., ... Panhwar, T. (2016). Characterization of Palm Fatty Acid Distillate of Different Oil Processing Industries of Pakistan. *Journal of Oleo Science*, 65(11), 897-901. doi: 10.5650/jos.ess16073
- Chang, Z. Q., Gebru, E., Lee, S. P., Rhee, M. H., Kim, J. C., Cheng, H. & Park, S. C. (2011). In Vitro Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Protocatechualdehyde Isolated From *Phellinus gilvus*. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 57(1), 118-122. doi: 10.3177/jnsv.57.118
- Chaves, G., Ligarreto-Moreno, G. A. & Cayon-Salinas, D. G. (2018). Physicochemical Characterization of Bunches from American Oil Palm (*Elaeis oleifera* H. B. K. Cortés) and their hybrids with African oil palm (*Elaeis guineensis* Jacq.). *Acta Agronómica*, 67(1), 168-176. doi: 10.15446/acag.v67n1.62028
- Cheah, K. Y., Toh, T. S. & Koh, P. M. (2010). Palm Fatty Acid Distillate Biodiesel: Next-Generation Palm Biodiesel. *INFORM-International News on Fats, Oils and Related Materials*, 21(5), 264-266.
- Choi, J., Jiang, X., Jeong, J. B. & Lee, S. H. (2014). Anticancer Activity of Protocatechualdehyde in Human Breast Cancer Cells. *Journal of Medicinal Food*, 17(8), 842-848. doi: 10.1089/jmf.2013.0159
- Chu, B. S., Baharin, B. S., Che Man, Y. B. & Quek, S. Y. (2004). Separation of Vitamin E from Palm Fatty Acid Distillate Using Silica. III. Batch Desorption Study. *Journal of Food Engineering*, 64(1), 1-7. doi: 10.1016/S0260-8774(03)00198-5
- Chua, C. S. L., Baharin, B. S., Man, Y. B. C. & Tan, C. P. (2007). Separation of Squalene from Palm Fatty Acid Distillate Using Adsorption Chromatography. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 109(11), 1083-1087. doi: 10.1002/ejlt.200700312
- Cirmena, G., Franceschelli, P., Isnaldi, E., Ferrando, L., De Mariano, M., Ballestrero, A. & Zoppoli, G. (2018). Squalene Epoxidase as a Promising Metabolic Target in Cancer Treatment. *Cancer Letters*, 425, 13-20. doi: 10.1016/j.canlet.2018.03.034
- Cláudio, A. F. M., Ferreira, A. M., Freire, C. S. R., Silvestre, A. J. D., Freire, M. G. & Coutinho, J. A. P. (2012). Optimization of the Gallic Acid Extraction Using Ionic-Liquid-Based Aqueous Two-Phase Systems. *Separation and Purification Technology*, 97, 142-149. doi: 10.1016/j.seppur.2012.02.036
- Condrón, K. N., Waddell, J. N., Claeys, M. C., Lemenager, R. P. & Schoonmaker, J. P. (2017). Effect of Supplemental B-Carotene Compared to Retinyl Palmitate on Fatty Acid Profile and Expression of mRNA from Genes Involved in Vitamin A Metabolism in Beef Feedlot Cattle. *Animal Science Journal*, 88(9), 1380-1387. doi: 10.1111/asj.12794

- D'Archivio, M., Scazzocchio, B., Giovannini, C. & Masella, R. (2014). Chapter 15 - Role of Protocatechuic Acid in Obesity-Related Pathologies. En Watson, R. R., Preedy, V. R. & Zibadi, S. (Eds.). *Polyphenols in Human Health and Disease* pp. 177-189. San Diego: Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-398456-2.00015-3
- Dal Prá, V., Lunelli, F. C., Vendruscolo, R. G., Martins, R., Wagner, R., Lazzaretti, A. P., ... da Rosa, M. B. (2017). Ultrasound-Assisted Extraction of Bioactive Compounds from Palm Pressed Fiber with High Antioxidant and Photoprotective Activities. *Ultrasonics Sonochemistry*, 36, 362-366. doi: 10.1016/j.ultsonch.2016.12.021
- Dal Prá, V., Soares, J. F., Monego, D. L., Vendruscolo, R. G., Freire, D. M. G., Alexandri, M., ... Da Rosa, M. B. (2016). Extraction of Bioactive Compounds from Palm (*Elaeis guineensis*) Pressed Fiber Using Different Compressed Fluids. *Journal of Supercritical Fluids*, 112, 51-56. doi: 10.1016/j.supflu.2016.02.011
- Darvin, M. E., Fluhr, J. W., Meinke, M. C., Zastrow, L., Sterry, W. & Lademann, J. (2011). Topical Beta-Carotene Protects Against Infra-Red-Light-Induced Free Radicals. *Experimental Dermatology*, 20(2), 125-129. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01191.x
- Dini, I. & Laneri, S. (2019). Nutricosmetics: A Brief Overview. *Phytotherapy Research*, 1-10. doi: 10.1002/ptr.6494
- Dutta, A. & Dutta, S. K. (2003). Vitamin E and its Role in the Prevention of Atherosclerosis and Carcinogenesis: A Review. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(4), 258-268. doi: 10.1080/07315724.2003.10719302
- Estiasih, T., Ahmadi, K., Widyaningsih, T. D., Maligan, J. M., Mubarak, A. Z., Zubaidah, E., ... Puspitasari, R. (2013). Bioactive Compounds of Palm Fatty Acid Distillate (PFAD) from Several Palm Oil Refineries. *Advance Journal of Food Science and Technology*, 5(9), 1153-1159. doi: 10.19026/ajfst.5.3074
- Fattah, R. A., Mostafa, N. A., Mahmoud, M. S., & Abdelmoez, W. (2014). Recovery of Oil and Free Fatty Acids from Spent Bleaching Earth Using Sub-Critical Water Technology Supported with Kinetic and Thermodynamic Study. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 05(03), 261-272. doi: 10.4236/abb.2014.53033
- Fedepalma. (2020). *Anuario estadístico 2020. Principales cifras de la agroindustria de la palma de aceite en Colombia y en el mundo*, 238. Recuperado de <https://publicaciones.fedepalma.org/index.php/anuario/article/view/13235/13024>
- Fiedor, J. & Burda, K. (2014). Potential Role of Carotenoids as Antioxidants in Human Health and Disease. *Nutrients*, 6(2), 466-488. doi: 10.3390/nu6020466
- Gaforio, J. J., Sánchez-Quesada, C., López-Biedma, A., Ramírez-Tortose, M. del C. & Warleta, F. (2014). Molecular Aspects of Squalene and Implications for Olive Oil and the Mediterranean Diet. *The Mediterranean Diet: An Evidence-Based Approach*, 281-290. doi: 10.1016/B978-0-12-407849-9.00026-9
- García-Núñez, J. A., Ramírez-Contreras, N. E., Rodríguez, D. T., Silva-Lora, E., Frear, C. S., Stockle, C. & García-Perez, M. (2016). Evolution of Palm Oil Mills into Bio-Refineries:

Literature Review on Current and Potential Uses of Residual Biomass and Effluents. *Resources, Conservation and Recycling*, 110, 99-114. doi: 10.1016/j.resconrec.2016.03.022

- García-Núñez, J. A., Rodríguez, D. T., Fontanilla, C. A., Ramírez-Contreras, N. E., Silva Lora, E. E., Frear, C. S., ... García-Perez, M. (2016). Evaluation of Alternatives for the Evolution of Palm Oil Mills into Biorefineries. *Biomass and Bioenergy*, 95, 310-329. doi: 10.1016/j.biombioe.2016.05.020
- Godswill, N.-N., Benoit Constant, L.-L.-N., Joseph Martin, B., Kingsley, T.-M., Jean Albert, D.-M., Simo Thierry, K., ... Emmanuel, Y. (2016). Effects of Dietary Fatty Acids on Human Health: Focus on Palm oil from *Elaeis guineensis* Jacq. and Useful Recommendations. *Food and Public Health*, 6(3), 75-85. doi: 10.5923/j.fph.20160603.03
- González-Díaz, A., Pataquiva-Mateus, A. & García-Núñez, J. A. (2021a). Characterization and Response Surface Optimization Driven Ultrasonic Nanoemulsification of Oil With High Phytonutrient Concentration Recovered from Palm Oil Biodiesel Distillation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 612 (December 2020). doi: 10.1016/j.colsurfa.2020.125961
- González-Díaz, A., Pataquiva-Mateus, A. & García-Núñez, J. A. (2021b). Recovery of Palm Phytonutrients as a Potential Market for the By-Products Generated by Palm Oil Mills and Refineries-A Review. *Food Bioscience*, 41(February), 100916. doi: 10.1016/j.fbio.2021.100916
- Goon, J. A., Nor Azman, N. H. E., Abdul Ghani, S. M., Hamid, Z. & Wan Ngah, W. Z. (2017). Comparing Palm Oil Tocotrienol Rich Fraction with A-Tocopherol Supplementation on Oxidative Stress in Healthy Older Adults. *Clinical Nutrition ESPEN*, 21, 1-12. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.07.004
- Gorini, I., Iorio, S., Ciliberti, R., Licata, M. & Armocida, G. (2019). Olive Oil in Pharmacological and Cosmetic Traditions. *Journal of Cosmetic Dermatology*, (November 2018), 1-5. doi: 10.1111/jocd.12838
- Guan, S., Zhang, X.-L., Ge, D., Liu, T.-Q., Ma, X.-H. & Cui, Z.-F. (2011). Protocatechuic Acid Promotes the Neuronal Differentiation and Facilitates Survival of Phenotypes Differentiated from Cultured Neural Stem and Progenitor Cells. *European Journal of Pharmacology*, 670(2), 471-478. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.09.020
- Gul, K., Tak, A., Singh, A. K., Singh, P., Yousuf, B. & Wani, A. A. (2015). Chemistry, Encapsulation, and Health Benefits of B-Carotene-A Review. *Cogent Food & Agriculture*, 1(1), 1-12. doi: 10.1080/23311932.2015.1018696
- Han, N. M. & Choo, M. Y. (2015). Enhancing the Separation and Purification Efficiency of Palm Oil Carotenes Using Supercritical Fluid Chromatography. *Journal of Oil Palm Research*, 27(4), 387-392.
- Han, N. M., May, C. Y., Ngan, M. A., Hock, C. C. & Ali Hashim, M. (2006a). Separation of Coenzyme Q10 in Palm Oil by Supercritical Fluid Chromatography. *American Journal of Applied Sciences*, 3(7), 1929-1932. doi: 10.3844/ajassp.2006.1929.1932

- Hanel, A. & Carlberg, C. (2020). Vitamin D and Evolution: Pharmacologic Implications. *Biochemical Pharmacology*, 173. doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024
- Herrero, M., Mendiola, J. A., Cifuentes, A. & Ibáñez, E. (2010). Supercritical Fluid Extraction: Recent Advances and Applications. *Journal of Chromatography A*, 1217(16), 2495-2511. doi: 10.1016/j.chroma.2009.12.019
- Hosseini, S., Janaun, J. & Choong, T. S. Y. (2015). Feasibility of Honeycomb Monolith Supported Sugar Catalyst to Produce Biodiesel from Palm Fatty Acid Distillate (PFAD). *Process Safety and Environmental Protection*, 98, 285-295. doi: 10.1016/j.psep.2015.08.011
- Huang, Y. P. & Chang, J. I. (2010). Biodiesel Production from Residual Oils Recovered from Spent Bleaching Earth. *Renewable Energy*, 35(1), 269-274. doi: 10.1016/j.renene.2009.07.014
- Hudiyono, S. & Septian, A. (2012). Optimization Carotenoids Isolation of the Waste Crude Palm Oil Using α -Amylase, β -Amylase, and Cellulase. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 2(2), 07-12. doi: 10.9790/5736-0220712
- Johnston, T. P., Korolenko, T. A., Pirro, M. & Sahebkar, A. (2017). Preventing Cardiovascular Heart Disease: Promising Nutraceutical and Non-Nutraceutical Treatments for Cholesterol Management. *Pharmacological Research*, 120, 219-225. doi: 10.1016/j.phrs.2017.04.008
- Karmowski, J., Hintze, V., Kschonsek, J., Killenberg, M. & Böhm, V. (2015). Antioxidant Activities of Tocopherols/tocotrienols and Lipophilic Antioxidant Capacity of Wheat, Vegetable Oils, Milk and Milk Cream by Using Photochemiluminescence. *Food Chemistry*, 175, 593-600. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.12.010
- Kaur, R. & Myrie, S. B. (2020). Association of Dietary Phytosterols with Cardiovascular Disease Biomarkers in Humans. *Lipids*, 55(6), 569-584. doi: 10.1002/lipd.12262
- Kheang, L. S., Foon, C. S., May, C. Y. & Ngan, M. A. (2006). A Study of Residual Oils Recovered from Spent Bleaching Earth : Their Characteristics and Applications Loh Soh Kheang , Cheng Sit Foon , Choo Yuen May and Ma Ah Ngan. *American Journal of Applied Sciences*, 3(10), 2063-2067. doi: 10.3844/ajassp.2006.2063.2067
- Kim, J. H., Kim, C. N. & Kang, D. W. (2019). Squalene Epoxidase Correlates E-Cadherin Expression and Overall Survival in Colorectal Cancer Patients: The Impact on Prognosis and Correlation to Clinicopathologic Features. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 632. doi: 10.3390/jcm8050632
- Kotelevets, L., Chastre, E., Caron, J., Mougín, J., Bastian, G., Pineau, A., ... Couvreur, P. (2017). A Squalene-Based Nanomedicine for Oral Treatment of Colon Cancer. *Cancer Research*, 77(11), 2964-2975. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1741
- Koushki, M., Nahidi, M. & Cheraghali, F. (2015). Physico-Chemical Properties, Fatty Acid Profile and Nutrition in Palm Oil Mohammadreza. *Journal of Paramedical Sciences (JPS)*, 6(3), 117-134. doi: 10.22037/jps.v6i3.9772
- Liochev, S. I. (2013). Reactive Oxygen Species and the Free Radical Theory of Aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 60, 1-4. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.011

- Loganathan, R., Subramaniam, K. M., Radhakrishnan, A. K., Choo, Y. M. & Teng, K. T. (2017). Health-Promoting Effects of Red Palm Oil: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrition Reviews*, 75(2), 98-113. doi.org/10.1093/nutrit/nuw054
- Maarasyid, C., Muhamad, I. I. & Supriyanto, E. (2014). Potential Source and Extraction of Vitamin E from Palm-Based Oils: A Review. *Jurnal Teknologi (Sciences and Engineering)*, 69(4), 43-50. doi: 10.11113/jt.v69.3172
- Malau, K. M., Andarwulan, N., Martianto, D., Gitapratwi, D., Wulan, A., Fitriani, D. & Hariyadi, P. (2019). Kinetics of Vitamin A Degradation and Oxidation of Palm Oil Fortified with Retinyl Palmitate and β -Carotene from Red Palm Oil. *International Journal of Oil Palm*, 2(3), 108-119. doi: 10.35876/ijop.v2i3.44
- Mansor, K. N., Halim, M. A. M., Ali, N., Rahman, W. Z. W. A. & Abdullah, S. B. (2019). Integrating ILS in Dissolving Palm Fruit Cellulose. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 702(1). doi: 10.1088/1757-899X/702/1/012013
- Matias, A. A., Nunes, A. V. M., Casimiro, T. & Duarte, C. M. M. (2004). Solubility of Coenzyme Q10 in Supercritical Carbon Dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*, 28(2-3), 201-206. doi: 10.1016/S0896-8446(03)00038-X
- May, C. Y. & Nesaretnam, K. (2014). Research Advancements in Palm Oil Nutrition. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 116(10), 1301-1315. doi: 10.1002/ejlt.201400076
- Mba, O. I., Dumont, M. J. & Ngadi, M. (2015). Palm Oil: Processing, Characterization and Utilization in the Food Industry-A Review. *Food Bioscience*. doi: 10.1016/j.fbio.2015.01.003
- Md Sarip, M. S., Morad, N. A., Yamashita, Y., Tsuji, T., Yunus, M. A. C., Aziz, M. K. A. & Lam, H. L. (2016). Crude Palm Oil (CPO) Extraction Using Hot Compressed Water (HCW). *Separation and Purification Technology*, 169, 103-112. doi: 10.1016/j.seppur.2016.06.001
- Meléndez-Martínez, A. J., Stinco, C. M. & Mapelli-Brahm, P. (2019). Skin Carotenoids in Public Health and Nutricosmetics: The Emerging Roles and Applications of the UV Radiation-Absorbing Colourless Carotenoids Phytoene and Phytofluene. *Nutrients*, 11(5). doi: 10.3390/nu11051093
- Mendu, V. V. R., Nair, K. P. M. & Athe, R. (2019). Systematic Review and Meta-Analysis Approach on Vitamin A Fortified Foods and its Effect on Retinol Concentration in Under 10 Year Children. *Clinical Nutrition ESPEN*, 30(April), 126-130. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.01.005
- Meyers, K. J., Mares, J. A., Igo, R. P., Truitt, B., Liu, Z., Millen, A. E., ... Iyengar, S. K. (2013). Genetic Evidence for Role of Carotenoids in Age-Related Macular Degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study (CAREDS). *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(1), 587-599. doi:10.1167/iovs.13-13216
- Mondul, A. M., Sampson, J. N., Moore, S. C., Weinstein, S. J., Evans, A. M., Karoly, E. D., ... Albanes, D. (2013). Metabolomic Profile of Response to Supplementation with B-Carotene in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(2), 488-493. doi: 10.3945/ajcn.113.062778

- Musa, I., Khaza'ai, H., Abdul Mutalib, M. S., Yusuf, F., Sanusi, J. & Chang, S. K. (2017). Effects of Oil Palm Tocotrienol Rich Fraction on the Viability and Morphology of Astrocytes Injured with Glutamate. *Food Bioscience*, 20, 168-177. doi: 10.1016/j.fbio.2017.10.005
- Narayan Bhilwade, H., Tatewaki, N., Nishida, H. & Konishi, T. (2010). Squalene as Novel Food Factor. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 11(8), 875-880. doi: 10.2174/138920110793262088
- Nimse, S. B. & Pal, D. (2015). Free Radicals, Natural Antioxidants, and Their Reaction Mechanisms. *RSC Advances*, 5(35), 27986-28006. doi: 10.1039/c4ra13315c
- Nuno M. F. S. A., Cerquera, E. F., Oliveira, D. S., Gestó, D. S.-M., Cátia Moreira, H. N., Moorthy, M. J. R. & Fernandes, P. A. (2016). Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry*, 55(39), 5483-5506. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00342
- Nur Sulihatimarsyila, A. W., Lau, H. L. N., Nabilah, K. M. & Nur Azreena, I. (2019). Refining Process for Production of Refined Palm-Pressed Fibre Oil. *Industrial Crops and Products*, 129(November 2018), 488-494. doi: 10.1016/j.indcrop.2018.12.034
- Ofori-Boateng, C. & Lee, K. T. (2013). Sustainable Utilization of Oil Palm Wastes for Bioactive Phytochemicals for the Benefit of the Oil Palm and Nutraceutical Industries. *Phytochemistry Reviews*, 12(1), 173-190. doi: 10.1007/s11101-013-9270-z
- Ou, S. & Kwok, K. C. (2004). Ferulic Acid: Pharmaceutical Functions, Preparation and Applications in Foods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84(11), 1261-1269. doi: 10.1002/jsfa.1873
- Parreiras, P. M., Vieira Nogueira, J. A., Rodrigues da Cunha, L., Passos, M. C., Gomes, N. R., Breguez, G. S., ... Menezes, C. C. (2020). Effect of Thermosonication on Microorganisms, the Antioxidant Activity and the Retinol Level of Human Milk. *Food Control*, 113, 107172. doi: 10.1016/j.foodcont.2020.107172
- Peh, H. Y., Tan, W. S. D., Liao, W. & Wong, W. S. F. (2016). Vitamin E Therapy Beyond Cancer: Tocopherol Versus Tocotrienol. *Pharmacology and Therapeutics*, 162, 152-169. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.12.003 Associate Editor: Y. Zhang
- Pham, D. M., Boussouira, B., Moyal, D. & Nguyen, Q. L. (2015). Oxidization of Squalene, a Human Skin Lipid: A New and Reliable Marker of Environmental Pollution Studies. *International Journal of Cosmetic Science*, 37(4), 357-365. doi: 10.1111/ics.12208
- Plat, J., Baumgartner, S. & Mensink, R. P. (2015). Mechanisms Underlying the Health Benefits of Plant Sterol and Stanol Ester Consumption. *Journal of AOAC International*, 98(3), 697-700. doi: 10.5740/jaoacint.SGEPlat
- Pleanjai, S. & Gheewala, S. H. (2009). Full Chain Energy Analysis of Biodiesel Production from Palm Oil in Thailand. *Applied Energy*, 86(SUPPL. 1), S209-S214. doi: 10.1016/j.apenergy.2009.05.013
- Posada, L. R., Shi, J., Kakuda, Y. & Xue, S. J. (2007). Extraction of Tocotrienols from Palm Fatty Acid Distillates Using Molecular Distillation. *Separation and Purification Technology*, 57(2), 220-229. doi: 10.1016/j.seppur.2007.04.016

- Prabhu, A. V., Luu, W., Sharpe, L. J. & Brown, A. J. (2016). Cholesterol-Mediated Degradation Of 7-Dehydrocholesterol Reductase Switches the Balance from Cholesterol to Vitamin D Synthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 291(16), 8363-8376. doi: 10.1074/jbc.M115.699546
- Putra, N. R., Wibobo, A. G., Machmudah, S. & Winardi, S. (2019). Recovery Of Valuable Compounds From Palm-Pressed Fiber by Using Supercritical CO₂ Assisted by Ethanol: Modeling and Optimization. *Separation Science and Technology*, 00(00), 1-14. doi: 10.1080/01496395.2019.1672740
- Ramírez, N., Arévalo S, Á. & García, J. A. (2015). Inventario de la biomasa disponible en plantas de beneficio para su aprovechamiento y caracterización fisicoquímica de la tusa en Colombia. *Palmas*, 36(4), 41-54.
- Randjelović, P., Veljković, S., Stojiljković, N., Sokolović, D., Ilić, I., Laketić, D., ... Randjelović, N. (2015). The Beneficial Biological Properties of Salicylic Acid. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 32(4), 259-265. doi: 10.1515/afmnai-2015-0026
- Ras, R. T., Koppenol, W. P., Garczarek, U., Otten-Hofman, A., Fuchs, D., Wagner, F. & Trautwein, E. A. (2016). Increases in Plasma Plant Sterols Stabilize within Four Weeks of Plant Sterol Intake and are Independent of Cholesterol Metabolism. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 26(4), 302-309. doi: 10.1016/j.numecd.2015.11.007
- Ribeiro, D., Freitas, M., Silva, A. M. S., Carvalho, F. & Fernandes, E. (2018). Antioxidant and Pro-Oxidant Activities of Carotenoids and their Oxidation Products. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 681-699. doi: 10.1016/j.fct.2018.07.060
- Ricaurte, L., Perea-Flores, M. D. J., Martínez, A. & Quintanilla-Carvajal, M. X. (2016). Production of High-Oleic Palm Oil Nanoemulsions by High-Shear Homogenization (Microfluidization). *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 35(March), 75-85. doi: 10.1016/j.ifset.2016.04.004
- Rodríguez, J. C., Gómez, D., Pacetti, D., Núñez, O., Gagliardi, R., Frega, N. G., ... Lucci, P. (2016). Effects of the Fruit Ripening Stage on Antioxidant Capacity, Total Phenolics, and Polyphenolic Composition of Crude Palm Oil from Interspecific Hybrid *Elaeis oleifera* × *Elaeis guineensis*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(4), 852-859. doi: 10.1021/acs.jafc.5b04990
- Ronco, A. L. & De Stéfani, E. (2013). Squalene: A Multi-Task Link in the Crossroads of Cancer and Aging. *Functional Foods in Health and Disease*, 3(12), 462. doi: 10.31989/ffhd.v3i12.30
- Sampaio, K. A., Ayala, J. V., Van Hoed, V., Monteiro, S., Ceriani, R., Verhé, R. & Meirelles, A. J. A. (2017). Impact of Crude Oil Quality on the Refining Conditions and Composition of Nutraceuticals in Refined Palm Oil. *Journal of Food Science*, 82(8), 1842-1850. doi: 10.1111/1750-3841.13805
- Sangar, S. K., Lan, C. S., Razali, S. M., Farabi, M. S. A. & Taufiq-Yap, Y. H. (2019). Methyl Ester Production from Palm Fatty Acid Distillate (PFAD) Using Sulfonated Cow Dung-Derived Carbon-Based Solid Acid Catalyst. *Energy Conversion and Management*, 196, 1306-1315. doi: 10.1016/j.enconman.2019.06.073

- Sangkharak, K., Pichid, N., Yunu, T. & Kingman, P. (2016). Separation of Carotenes and Vitamin E from Palm Oil Mill Effluent Using Silica From Agricultural Waste as an Adsorbent. *Walailak Journal of Science and Technology*, 13(11), 939-947. doi:10.14456/vol13iss12pp%p
- Silva, L., Bermúdez, A., Mojica, P., Cuellar, S. & Medina, C. (2017). *Fitonutrientes derivados de la palma africana, sacha inchi y macadamia*. Bogotá. Recuperado de <http://www.sic.gov.co/boletines-tecnologicos/fitonutrientes-derivados-de-la-palma-africana-sacha-inchi-y-macadamia>
- Šošić-Jurjević, B., Lütjohann, D., Jarić, I., Miler, M., Vojnović Milutinović, D., Filipović, B., ... Milošević, V. (2017). Effects of Age and Soybean Isoflavones on Hepatic Cholesterol Metabolism and Thyroid Hormone Availability in Acyclic Female Rats. *Experimental Gerontology*, 92(October), 74-81. doi: 10.1016/j.exger.2017.03.016
- Stahl, W., & Sies, H. (2012). β -Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96(5), 1179-1184. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.034819>
- Sumi, E. S., Anandan, R., Rajesh, R., Ravishankar, C. N. & Mathew, S. (2018). Nutraceutical and Therapeutic Applications of Squalene. *Fishery Technology*, 55, 229-237.
- Tai, A., Sawano, T. & Ito, H. (2012). Antioxidative Properties of Vanillic Acid Esters in Multiple Antioxidant Assays. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 76(2), 314-318. doi: 10.1271/bbb.110700
- Tan, Y. A., Muhammad, H., Hashim, Z., Subramaniam, V., Wei, P. C., Let, C. C., ... May, C. Y. (2010). Life Cycle Assessment of Refined Palm Oil Production and Fractionation (part 4). *Journal of Oil Palm Research*, 22(December), 913-926.
- Tanaka, T., Tanaka, T. & Tanaka, M. (2011). Potential Cancer Chemopreventive Activity of Protocatechuic Acid. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, 3(1), 27-33. doi: 10.1016/j.jecm.2010.12.005
- Tay, B., Ping, Y. & Yusof, M. (2009). Characteristics and Properties of Fatty Acid Distillates from Palm Oil. *Oil Palm Bulletin*, 59(November), 5-11.
- Teixeira, C. B., Macedo, G. A., Macedo, J. A., da Silva, L. H. M. & Rodrigues, A. M. da C. (2013). Simultaneous Extraction of Oil and Antioxidant Compounds from Oil Palm Fruit (*Elaeis guineensis*) by an Aqueous Enzymatic Process. *Bioresource Technology*, 129, 575-581. doi: 10.1016/j.biortech.2012.11.057
- Teo, K. T., Hassan, A. & Gan, S. N. (2018). UV-Curable Urethane Acrylate Resin from Palm Fatty Acid Distillate. *Polymers*, 10(12), 1-16. doi: 10.3390/polym10121374
- Tozer, S., O'Mahony, C., Hannah, J., O'Brien, J., Kelly, S., Kosemund-Meynen, K. & Alexander-White, C. (2019). Aggregate Exposure Modelling of Vitamin A from Cosmetic Products, Diet and Food Supplements. *Food and Chemical Toxicology*, 131(January), 110549. doi: 10.1016/j.fct.2019.05.057

- Uddin, M. S., Sarker, M. Z. I., Ferdosh, S., Akanda, M. J. H., Easmin, M. S., Bt Shamsudin, S. H. & Yunus, K. Bin. (2015). Phytosterols and their Extraction from Various Plant Matrices Using Supercritical Carbon Dioxide: A Review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(7), 1385-1394. doi: 10.1002/jsfa.6833
- USDA-FAS. (2020). Palm Oil Global Production. Recuperado de <https://ipad.fas.usda.gov/cropexplorer/cropview/commodityView.aspx?cropid=4243000#>
- Vázquez-Vidal, I. & Jones, P. J. H. (2020). Nutrigenetics and Blood Cholesterol Levels in Response to Plant Sterols. En *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics* (Vol. 2, pp. 227-230). Elsevier Inc. doi: 10.1016/b978-0-12-804572-5.00029-x
- Wei, G., Guan, Y., Yin, Y., Duan, J., Zhou, D., Zhu, Y., ... Wen, A. (2013). Anti-inflammatory Effect of Protocatechuic Aldehyde on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury In Vivo and In Vitro. *Inflammation*, 36(3), 592-602. doi: 10.1007/s10753-012-9581-z
- Weingärtner, O., Bogeski, I., Kummerow, C., Schirmer, S. H., Husche, C., Vanmierlo, T., ... Laufs, U. (2017). Plant Sterol Ester Diet Supplementation Increases Serum Plant Sterols and Markers of Cholesterol Synthesis, but Has No Effect on Total Cholesterol Levels. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 169(July 2016), 219-225. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.07.016
- Wu, L., Guo, X., Wang, W., Medeiros, D. M., Clarke, S. L., Lucas, E. A., ... Lin, D. (2016). Molecular Aspects Of B, B-Carotene-9', 10'-Oxygenase 2 in Carotenoid Metabolism and Diseases. *Experimental Biology and Medicine*, 241(17), 1879-1887. doi: 10.1177/1535370216657900
- Wu, T. Y., Mohammad, A. W., Jahim, J. M. & Anuar, N. (2009). A Holistic Approach to Managing Palm Oil Mill Effluent (POME): Biotechnological Advances in the Sustainable Reuse of POME. *Biotechnology Advances*, 27(1), 40-52. doi: 10.1016/j.biotechadv.2008.08.005
- Yin, M. & Chao, C. (2008). Anti-Campylobacter, Anti-Aerobic, and Anti-Oxidative Effects of Roselle Calyx Extract and Protocatechuic Acid in Ground Beef. *International Journal of Food Microbiology*, 127(1), 73-77. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.06.002
- Zerbinati, C. & Iuliano, L. (2017). Cholesterol and Related Sterols Autoxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, 111, 151-155. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.013>
- Zouboulis, C. C., Ganceviciene, R., Liakou, A. I., Theodoridis, A., Elewa, R. & Makrantonaki, E. (2019). Aesthetic Aspects of Skin Aging, Prevention, and Local Treatment. *Clinics in Dermatology*, 37(4), 365-372. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.04.002