

USO DE LA VITAMINA C EN MEDICINA ESTÉTICA.

REVISION SISTEMATICA.

Víctor García – Guevara^{1,2}

1. Catedra Libre de Estética Facial y Medicina Regenerativa. Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela.
2. Fundación Centro de Estudios de medicina Estética. Caracas Venezuela.

Correspondencia: Calle Maracay, Quinta Riva, Urbanización El Marqués Caracas - Venezuela. Tlf: 58 (212) 435 0610

Email: fuceme@gmail.com

RESUMEN

El ácido ascórbico es uno de las antioxidantes más importantes a nivel extracelular, es una vitamina esencial y un importante agente antioxidante hidrosoluble, que se sintetiza químicamente a partir de la glucosa, mediante una serie de reacciones enzimáticas. El ácido ascórbico funciona como cofactor en varias reacciones de hidroxilación y amidación; así como en la conversión de residuos de prolina y lisina del procolágeno a hidroxiprolina e hidroxilisina durante la síntesis del colágeno; igualmente participa en la oxidación de las cadenas laterales de la lisina para la formación de carnitina, en la conversión del Acido fólico a Acido folínico a nivel del metabolismo tisular de las drogas, así como en la hidroxilación de la dopamina para formar noradrenalina. A nivel dérmico ha tenido mucha aceptación en cuanto a su uso como elemento activo en sesiones de intradérmicas locales por su papel esencial en el tejido conjuntivo. Esta revisión demuestra que su uso en medicina estética puede ser un aliado importante en las terapéuticas antienvjecimiento

PALABRAS CLAVE: Vitamina C, Colágeno, Hidroxilacion, piel

USE OF VITAMIN C IN COSMETIC MEDICINE. SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Ascorbic acid is one of the most important antioxidants extracellular level, is an essential vitamin and an important water-soluble antioxidant that is chemically synthesized from glucose through a series of enzymatic reactions. Ascorbic acid functions as cofactor in several hydroxylation and amidation reactions; as well as in the conversion of proline and lysine residues procollagen hydroxyproline and hydroxylysine to during collagen synthesis; also participates in the oxidation of the side chains of lysine to carnitine formation in the conversion of folic acid into folinic tissue level Acid drug metabolism and in the hydroxylation of dopamine to form norepinephrine. A dermal level has been widely accepted as to its use as an active element in local intradermal sessions for its essential role in connective tissue. This review demonstrates that its use in aesthetic medicine can be an important ally in the anti-aging treatment

KEYWORDS: Vitamin C, Collagen, hydroxylation, skin

INTRODUCCION

Las necesidades de Vitamina C (ácido ascórbico) en el cuerpo son innumerables, es considerado uno de los más potentes agentes antioxidantes del organismo; en humanos se encuentra concentrado en ciertos órganos como: ojo, hígado, bazo, cerebro, glándulas

suprarrenales y tiroideas (1, 2, 3, 4, 5). Es una vitamina hidrosoluble y esencial, sintetizada químicamente a partir de glucosa esencial, necesaria para todas las funciones biológicas, incluidas las reacciones enzimáticas y las antioxidantes. Se absorbe en el intestino delgado por un proceso activo

dependiente de sodio, siendo SVTC-1 (*sodium-dependent vitamin C transporter 1*) el transportador que tiene selectividad para el isómero L del AA y el ácido L-dehidroascórbico (ADA), pero no para glucosa (8). En el cromosoma humano 5q31.2-31.3 se encuentra el gen SLC23A2 que codifica para el transportador SVCT-1 y el gen SLC23A1 que codifica para el transportador SVCT-2 (1,2,3). La vitamina C interviene en múltiples reacciones metabólicas, además, esta vitamina mejora la elasticidad de la piel, las aplicaciones externas de vitamina C ayudan a refinar la textura de la piel, reducen los puntos de pigmentación y mejoran significativamente el tono de la piel, estimulando la producción de colágeno ayudando así a conseguir una piel más firme, esta revisión basa su perfil en las necesidades humanas del ácido ascórbico a nivel sistémico y local.

VITAMINA C

La vitamina C (ácido ascórbico) es un nutriente esencial de la dieta del hombre y otras pocas especies que carecen de la enzima L-glucono-g lactanoa oxidasa,

que es la última enzima en la biosíntesis del ácido ascórbico a partir de la glucosa (1). La principal consecuencia derivada del déficit de vitamina C es el escorbuto, caracterizado por un defecto en la formación de colágeno. De igual forma, la vitamina C es un importante antioxidante hidrosoluble que actúa potenciando el efecto de otros antioxidantes tal como sucede con la vitamina E y el selenio. Sus principales funciones son neutralizar el oxígeno singulete, capturar radicales hidróxilos y aniones superóxido y regenerar la forma oxidada de vitamina E, con la que trabaja de manera sinérgica (2). En la síntesis de las moléculas de colágeno ocurre un proceso complejo que requiere de gran cantidad de modificaciones post-traduccionales intracelulares y extracelulares, donde las variaciones de vitamina C juegan un papel importante en el equilibrio metabólico (3). En el espacio intracelular, durante la biosíntesis, algunos residuos de lisina y prolina son hidroxilados, y estos residuos hidroxilados están glicosilados por una enzima. Estas reacciones de hidroxilación y glicosilación son

fundamentales para conformar el tropocolágeno, el cual una vez secretado al exterior celular constituyen las redes fibrilares con enlaces cruzados.

FUNCION EN EL METABOLISMO DEL COLAGENO

El estudio de la función del ascorbato en el metabolismo del colágeno proporciona el hecho de que, en una variedad de tipos celulares la vitamina C incrementa la transcripción, traducción y estabilidad del ARNm del procolágeno (4, 5). La lectura del ARN mensajero por los polirribosomas del retículo endoplasmático constituye la fase inicial de la biosíntesis, seguido los polisomas se encargan de ensamblar los aminoácidos para formar las cadenas polipeptídicas, precursoras de las cadenas alfa. Las cadenas proalfa van a sufrir una hidroxilación en el seno del retículo endoplasmático, mediante la cual un centenar de grupos peptidilprolina se transforman en hidroxiprolina y una veintena de grupos peptidil-lisina se convierten en hidroxilisina. Acto seguido, se fijan en los grupos hidroxilisina moléculas de

galactosa y glucosa, mientras que en los grupos terminales de las cadenas se fijan otros azúcares. Finalmente, se crean puentes disulfuro entre las cadenas polipeptídicas, llegándose así a la formación de la molécula de procolágeno (5,6,7). Diferentes dioxigenasas que contienen Fe^{2+} son estimuladas por el ácido ascórbico, entre ellas se encuentran la prolil y la lisil hidroxilasa, siendo entonces este micronutriente el antioxidante que produce una mayor estimulación de la actividad de estas enzimas. La función primordial del ácido ascórbico es proveer electrones para mantener al hierro metálico en su forma reducida, lo que conlleva a la estimulación enzimática (6). Estas observaciones implican que el ácido ascórbico no se requiere para la hidroxilación como tal, pero sí para mantener en su estado ferroso al hierro que se encuentra en el sitio catalítico de las hidroxilasas. Estas enzimas convierten a la prolina en 4-hidroxiprolina (o 3-Hyp) y a la lisina en 5-hidroxilisina (6,7).

En condiciones normales, luego de ocurrir la hidroxilación de prolina y

lisina, se forma la hélice ocurriendo una rápida secreción del procolágeno. La inhibición de la formación de la hidroxiprolina, ya sea por la no existencia del ascorbato o por la adición de una sustancia quelante del hierro, como α, α dipiridil, en cultivos celulares o de órganos conlleva a una baja secreción de este elemento (7, 8). Un ejemplo de los efectos del ascorbato en la secreción del procolágeno se muestra en los estudios de Peterkofsky en fibroblastos de piel humana (9). Para demostrarlo se marcaron células con prolina radiactiva, procediéndose a continuación a medir la velocidad de síntesis y secreción del colágeno. Las observaciones demostraron que la velocidad de síntesis del colágeno relativa a la síntesis de proteínas totales no se afectó por el ascorbato, sin embargo, al no existir este micronutriente la velocidad inicial de secreción fue mucho más baja. Otro aspecto denotado en el estudio fue que la velocidad de secreción del procolágeno sin hidroxilar aumentó, comprobándose que el efecto del ascorbato en la secreción del procolágeno es específica,

ya que la secreción de proteínas no colagenosas no se ve afectada (10,11,12).

Estudios han demostrado que al someter cultivos celulares a la carencia de ácido ascórbico se puede inhibir la síntesis de colágeno, observándose una acumulación de procolágeno en el retículo endoplasmático rugoso con un bajo nivel de hidroxilación y sin haber alcanzado la forma helicoidal (10), pudiendo ser revertido este fenómeno con la adición de ácido ascórbico (11, 12). Todo esto nos permite comprender que la Vitamina C es necesaria para la conformación de la molécula de procolágeno y su secreción.

PAPEL DEL VITAMINA C EN EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO CUTANEO

La vitamina C (ácido L-ascórbico) ha sido ampliamente utilizada en los productos cosméticos y dermatológicos debido a su efecto fotoprotector y a la capacidad de eliminar los radicales libres, yendo también a la posibilidad de inducir la síntesis de colágeno y suprimir los mecanismos pigmentarios,

situaciones propias del envejecimiento cutáneo. Crisan y col (13) reportaron que la aplicación tópica de vitamina C es altamente eficiente como una terapia de rejuvenecimiento, siendo la inducción de la síntesis de colágeno significativa en todos los grupos de edad con efectos secundarios mínimos. De igual manera, otras investigaciones apuntan sobre el uso de ácido ascórbico en preparaciones para mejorar la síntesis de colágeno y elastina, y de esa manera apoyar el tratamiento de los signos del fotoenvejecimiento (14, 15, 16).

En un estudio realizado por Kim M y col (17) se evaluó la mejoría de las ríides y la seguridad de aplicación de compuestos hidrófilos, uno de ellos con ácido ascórbico. La mejoría de las ríides fue evaluada mediante el uso de Visiometer SV 600. Los resultados reportaron una disminución de las arrugas estadísticamente significativas ($P < 0,05$). En particular, se mostraron diferencias altamente significativas en la aspereza de la piel y rugosidad media aritmética ($P < 0,001$). Además, no hubo efectos secundarios tales como alergias o dermatitis de contacto irritante. Así

mismo, en un estudio diseñado para evaluar la estabilidad química y la eficacia preclínica y clínica de las formulaciones que contienen dermocosméticos con ácido ascórbico, se demostró que las formulaciones presentaron estabilidad y hubo efectos hidratantes pronunciados en el estrato córneo. Estas formulaciones también mejoraron el micro relieve de la piel, especialmente en relación con la suavidad (18).

Los radicales libres han sido estudiados como contribuyente a los procesos de envejecimiento. Tanto la producción endógena de radicales libres como las fuentes exógenas que estimulan su producción, entre las cuales de importancia tenemos las radiaciones ultravioletas, pueden dañar la piel a nivel celular y tisular. Aunque el organismo posee un sistema de defensa para prevenir el daño de los radicales, este sistema innato puede ser sobrepasado dando lugar a un estado de estrés oxidativo. La suplementación tópica de antioxidantes puede proporcionar protección adicional para neutralizar

especies reactivas del oxígeno de ambas fuentes endógenas y exógenas (19).

Un estudio doble ciego evaluó el efecto fotoprotector de la administración oral de un preparado que contenía betacaroteno, vitamina C, vitamina E y selenio, consiguiendo retrasar la aparición de eritema cutáneo tras exposición solar, y paralelamente aumentando los niveles séricos de una metaloproteinasa a la que se han atribuido efectos fotoprotectores (20). Otras investigaciones arrojan resultados sobre la premisa de que algunos antioxidantes podrían reducir la aparición de líneas finas y arrugas, mejorar el aspecto de la piel, y proporcionar mayor protección contra el daño solar al combinarse con protectores tópicos, y entre ellos la vitamina C (21, 22). El hecho es que un importante conjunto de investigaciones científicas apoya el uso de cosmecéuticos que contienen vitamina C, reportando entre sus beneficios la promoción de la síntesis de colágeno y la fotoprotección contra rayos ultravioleta A y B, convirtiéndose en un activo de gran utilidad en la dermocosmética (23, 24, 25).

Las propiedades fotoprotectoras de la aplicación tópica de la vitamina C fueron demostradas también en otro estudio, doble ciego, aleatorizado, durante un período de aplicación de una crema con vitamina C al 5%, vs. placebo, en mujeres voluntarias sanas con piel fotoenvejecida, realizando la aplicación en cuello y brazos. Las evaluaciones clínicas incluyeron la valoración al principio y después de 3 y 6 meses de tratamiento diario. Los parámetros se determinaron sobre réplicas de caucho de silicona efectuados en los mismos puntos. Biopsias cutáneas se obtuvieron al final de la prueba e investigados mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica. El examen clínico reveló una mejora significativa, en términos de la "puntuación global", en el lado tratado con vitamina C en comparación con el control. Un aumento altamente significativo en la densidad de micro relieve de la piel y una disminución de los surcos profundos se demostró. También se obtuvo evidencia ultra estructural de la reparación del tejido elástico. La crema con vitamina C

al 5% fue bien tolerada y no presentó efectos adversos de importancia (26).

Se examinó el efecto inhibitor del ácido ascórbico (ASA) y sus derivados AsA 2-fosfato (AA-2P) y ASA 2-glucósido (AA-2G), en la citotoxicidad inducida por radiaciones ultravioletas de tipo B (UV-B) sobre queratinocitos. Los resultados mostraron que la viabilidad celular se reduce significativamente cuando se exponen estas células a los rayos UV-B en 0,1 a 0,4 J / cm² de una manera dependiente de la dosis. Sin embargo, al realizar las mismas exposiciones en presencia de vitamina C, esta fue capaz de inhibir el efecto nocivo de las radiaciones UV-B en queratinocitos humanos (27).

M Campos y col (28) realizaron un estudio con el fin de evaluar la actividad antioxidante in vitro del ácido ascórbico, así como su eficacia in vivo en la piel humana. El estudio de la actividad antioxidante in vitro se realizó con una solución acuosa y un sistema de lípidos. La metodología in vivo consistió en la aplicación de estas formulaciones en la piel del antebrazo de voluntarios humanos y el análisis de las condiciones

de la piel después de las aplicaciones diarias por un período de 4 semanas, analizando la pérdida de agua transepidérmica (TEWL), contenido de humedad del estrato córneo y la viscoelasticidad, utilizando un Tewameter, Corneometer y Cutometer, respectivamente. Los experimentos in vitro demostraron que el ácido ascórbico en un sistema acuoso tiene un mejor potencial antioxidante. En los estudios in vivo, todas las formulaciones mejoraron las condiciones del estrato córneo en comparación con los valores basales.

VITAMINA C COMO DESPIGMENTANTE CUTANEO

El tratamiento del melasma y la hiperpigmentación post inflamatoria es a menudo un desafío. Sin tratamiento ideal a corto plazo. La vitamina C sola y administrada mediante iontoforesis se ha estudiado y ha encontrado ser útil para mejorar estas condiciones. En un estudio, fueron evaluados 35 pacientes con hiperpigmentaciones adquiridas (34 mujeres, 1 hombre), a quienes se les aplicó vitamina C mediante iontoforesis en doce sesiones. El seguimiento

después del inicio del tratamiento se hizo con una media de 26 meses. Cuatro observadores independientes calificaron la mejoría del melasma y PIH usando una escala de 4 puntos. Antes del estudio, se utilizó cromatografía líquida de alto rendimiento para verificar la penetración iontoforética de la vitamina C en la piel a un nivel de 0,2 cm en voluntarios sanos (2 hombres y 2 mujeres). Una mejoría media del 73% en la pigmentación anormal se observó al final del tratamiento. Una mejoría superior al 25% se observó en 32 de 35 pacientes, y mayor que 50% de mejoría en 22 de 35 pacientes. Los puntajes del índice MASI demostraron una mejora sustancial para todos los pacientes, con una mejoría media de 15% (18).

La melanogénesis es un mecanismo de defensa de la piel contra las radiaciones ultravioletas (UV). Las radiaciones UVA desempeñan un papel en la melanogénesis mediante la promoción de estrés oxidativo, aumentando la formación de oxidantes y / o especies reactivas de nitrógeno. Se ha podido corroborar que el ácido ascórbico posee una capacidad comparable al ácido

kójico para producir un efecto despigmentante, observándose una disminución del contenido de melanina dada por una reducción de la actividad tirosinasa inducida por niveles de radicales libres (29). La vitamina C puede proteger contra la melanogénesis inducida por radiaciones UVA mediante la mejoría de la defensa antioxidante.

La exposición crónica a radiaciones ultravioletas afecta a los antioxidantes de la piel. El ascorbato, glutatión, superóxido dismutasa, catalasa y ubiquinol se depletan y agotan bajo la actividad de radiaciones ultravioletas B, tanto en dermis como en la epidermis. Estudios realizados sobre células de la piel cultivadas y la piel murina in vivo han podido demostrar que el daño inducido por la radiación ultravioleta conlleva a la generación de radicales libres y el agotamiento de los sistemas antioxidantes endógenos (30, 31). De igual manera se ha comprobado la efectividad de la aplicación o administración previa de antioxidantes con el fin de evitar el daño producido por las radiaciones ultravioletas, en pieles que han sido sometidas a exposición

aguda con rayos solares, disminuyendo los cambios biomoleculares que se pudiesen llevar a cabo (32, 33, 34).

Las moléculas de ADN en las células de la piel están constantemente sometidas a la actividad deletérea de los radicales libres generados por procesos endógenos, agentes medioambientales y las fuentes de radiación. Los antioxidantes pueden mejorar los sistemas de reparación del ADN a través de una regulación de genes pos transcripcional de factores de transcripción (35). Si tomamos en cuenta que durante el proceso de envejecimiento la eficacia del sistema antioxidante endógeno disminuye, la suplementación exógena de antioxidantes podría ser una estrategia de protección de la piel contra el daño oxidativo asociado a la edad.

Muchas evaluaciones científicas han podido demostrar la importancia de la aplicación exógena de antioxidantes sobre la piel para disminuir los efectos nocivos de las radiaciones solares. La aplicación de estos elementos posterior a la exposición a radiaciones ultravioletas no limita el daño, ya que le daño a las

células de la piel por las radiaciones es un evento muy rápido, por lo que, para evitar el daño, es necesario la existencia de niveles adecuados de antioxidantes durante la exposición solar (36).

CONCLUSION

La administración de vitamina C por cualquier vía terapéutica. Oral, intradérmica o tópica, representa una opción terapéutica a tener en cuenta como medida preventiva o correctiva cuando se abordan los signos de envejecimiento cutáneo, además de representar un tratamiento de importante acción preventiva para evitar daños celulares inducidos por radiaciones solares.

REFERENCIAS

1. Chatterjee IB. Ascorbic acid metabolism. *World Rev Nutr Diet* 1978;30:69-87.
2. Shekelle P, Hardy ML, Coulter I, Udani J, Spar M, Oda K, et al. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of

- cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2003;75:1-3.
3. Kipp DE, McElvain M, Kimmel DB, Akhter MP, Robinson RG, Lukert BP. Scurvy results in decreased collagen synthesis and bone density in the guinea pig animal model. *Bone* 1996;18(3):281-8.
 4. Schwarz RI, Kleinman P, Owens N. Ascorbate can act as an inducer of the collagen pathway because most steps are tightly coupled. *Ann NY Acad Sci* 1987;498:172-85.
 5. Tajima S, Pinnell SR. Ascorbic acid preferentially enhances type I and III collagen gene transcription in human skin fibroblast. *J Dermatol Sci* 1996;11 (3):250-3.
 6. Harish P. Vitamin C: newer insights into its biochemical functions. *Nutr Rev* 1991;49(3):65-70.
 7. Blanck TJJ, Peterkofsky B. The stimulation of collagen secretion by ascorbate as a result of increased proline hydroxylation in chick embryo fibroblast. *Arch Biochem Biophys* 1975, 171:259-67.
 8. Eleftheriades EG, Ferguson AG, Spragia ML, Samarel AM. Prolyl hydroxylation regulates intracellular procollagen degradation in cultured rat cardiac fibroblast. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27(8):1459-73.
 9. Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1135S-40S.
 10. Pacifici M, Iozzo RV. Remodeling of the rough endoplasmic reticulum during stimulation of procollagen secretion by ascorbic acid in cultured chondrocytes. A biochemical and morphological study. *J Biol Chem* 1988;263:2483-92.
 11. Schwarz RI. Procollagen secretion meets the minimum requirements for the rate-controlling steps in the ascorbate

- induction of procollagen synthesis. *J Biol Chem* 1985;260:3045-9.
12. Dumas M, Chaudagne C, Bonte F, Meybeck A. Age-related response of human dermal fibroblast to L-ascorbic acid: study of type I and III collagen synthesis. *CR Acad Sci III* 1996;319 (12):1127-32.
13. Crisan D, Roman I, Crisan M, Scharffetter-Kochanek K, Badea R. The role of vitamin C in pushing back the boundaries of skin aging: an ultrasonographic approach. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Sep 2;8:463-70.
14. Hinek A, Kim HJ, Wang Y, Wang A, Mitts TF. Sodium L-ascorbate enhances elastic fibers deposition by fibroblasts from normal and pathologic human skin. *J Dermatol Sci*. 2014 Sep;75(3):173-82.
15. Thomas JR, Dixon TK, Bhattacharyya TK. Effects of topicals on the aging skin process. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2013 Feb;21(1):55-60.
16. Xu TH, Chen JZ, Li YH, Wu Y, Luo YJ, Gao XH, Chen HD. Split-face study of topical 23.8% L-ascorbic acid serum in treating photo-aged skin. *J Drugs Dermatol*. 2012 Jan;11(1):51-6.
17. Kim M, Yang H, Kim H, Jung H, Jung H. Novel cosmetic patches for wrinkle improvement: retinyl retinoate- and ascorbic acid-loaded dissolving microneedles. *Int J Cosmet Sci*. 2014 Jun;36(3):207-12.
18. Taylor MB, Yanaki JS, Draper DO, Shurtz JC, Coglianese M. Successful short-term and long-term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jan;12(1):45-50.

19. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):1013-24.
20. Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, Pfitzner I, Bernhardt J, Ambach A, et al. Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15:307-15.
21. Schroder H, Navarro E, Mora J, Galiano D, Tramullas A. Effects of alpha-tocopherol, beta-carotene and ascorbic acid on oxidative, hormonal and enzymatic exercise stress markers in habitual training activity of professional basketball players. *Eur J Nutr* 2001;40:178-84.
22. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:221-30.
23. Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg*. 2005 Jul;31(7 Pt 2):814-8.
24. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnell SR. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jun;48(6):866-74.
25. Darr D, Dunston S, Faust H, Pinnell S. Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Derm Venereol*. 1996 Jul;76(4):264-8.
26. Humbert PG, Haftek M, Creidi P, Lapière C, Nussgens B, Richard

- A, Schmitt D, Rougier A, Zahouani H. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Exp Dermatol.* 2003 Jun;12(3):237-44.
27. Yasuda S, Tada M, Yamada K, Takahata K. Suppressive effects of ascorbate derivatives on ultraviolet-B-induced injury in HaCaT human keratinocytes. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2004 Mar-Apr;40(3-4):71-3.
28. Maia Campos PM, Gianeti MD, Camargo FB Jr, Gaspar LR. Application of tetra-isopalmitoyl ascorbic acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012 Nov;82(3):580-6.
29. Panich U, Tangsupa-a-nan V, Onkoksoong T, Kongtaphan K, Kasetsinsombat K, Akarasereenont P, Wongkajornsilp A. Inhibition of UVA-mediated melanogenesis by ascorbic acid through modulation of antioxidant defense and nitric oxide system. *Arch Pharm Res.* 2011 May;34(5):811-20.
30. Shindo Y, Witt E, Packer L. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to ultraviolet light. *Journal of Investigative Dermatology.* 1993;100(3):260-265.
31. McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack CIA, Friedmann PS, Jackson MJ. UVR-induced oxidative stress in human skin in vivo: effects of oral vitamin C supplementation. *Free Radical Biology and Medicine.* 2002;33(10):1355-1362.
32. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatology.* 2013;2013:11
33. Poljsak B, Dahmane R, Godic A. Skin and antioxidants. *Journal of*

- Cosmetic and Laser Therapy*. 2013;15(2):107–113.
34. Poljsak B, Pesti M, Jamnik P, Raspor P. Impact of environmental pollutants on oxidation-reduction processes in the cell environment. In: Nriagu J, editor. *Encyclopedia of Environmental Health*. Elsevier; 2011.
35. Schenk H, Klein M, Erdbrügger W, Dröge W, Schulze-Osthoff K. Distinct effects of thioredoxin and antioxidants on the activation of transcription factors NF- κ B and AP-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(5):1672–1676.
36. Dreher F, Denig N, Gabard B, Schwindt DA, Maibach HI. Effect of topical antioxidants on UV-induced erythema formation when administered after exposure. *Dermatology*. 1999;198(1):52–55.