

## I ruoli della vitamina C nella salute della pelle

[Juliet M. Pullar](#) , [Anitra C. Carr](#) e [Margreet CM Vissers](#) \*

Dipartimento di Patologia, Università di Otago, Christchurch, casella postale 4345, Christchurch 8140, Nuova Zelanda; [juliet.pullar@otago.ac.nz](mailto:juliet.pullar@otago.ac.nz) (JMP); [anitra.carr@otago.ac.nz](mailto:anitra.carr@otago.ac.nz) (ACC)

\* Corrispondenza: [margreet.vissers@otago.ac.nz](mailto:margreet.vissers@otago.ac.nz) ; Tel .: + 64-3364-1524

Ricevuto il 10 luglio 2017; Accettato 2017 9 agosto.

[Copyright](#) © 2017 degli autori.

Licenziatario MDPI, Basilea, Svizzera. Questo articolo è un articolo ad accesso libero distribuito secondo i termini e le condizioni della licenza Creative Commons Attribution (CC BY) ( <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> ).

### Astratto

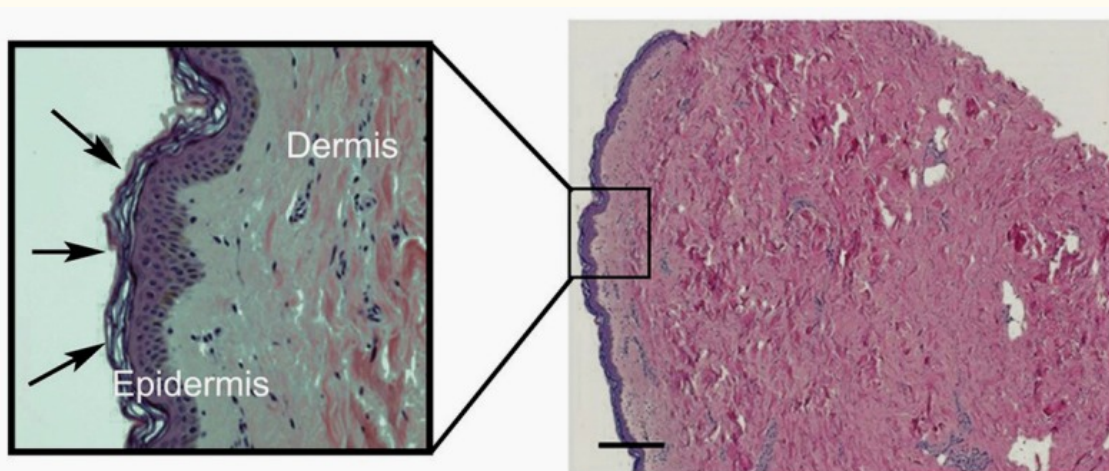
La funzione primaria della pelle è quella di agire come una barriera contro gli insulti dall'ambiente, e la sua struttura unica riflette questo. La pelle è composta da due strati: lo strato epidermico esterno è altamente cellulare e fornisce la funzione di barriera, e lo strato dermico interno assicura forza ed elasticità e fornisce supporto nutrizionale all'epidermide. La pelle normale contiene alte concentrazioni di vitamina C, che supporta funzioni importanti e ben note, stimolando la sintesi del collagene e assistendo nella protezione antiossidante dal fotodanneggiamento indotto dai raggi UV. Questa conoscenza è spesso utilizzata come motivazione per l'aggiunta di vitamina C alle applicazioni topiche, ma l'efficacia di tale trattamento, al contrario di ottimizzare l'assunzione di vitamina C nella dieta, è scarsamente comprensibile. Questa recensione discute i potenziali ruoli per la vitamina C nella salute della pelle e riassume la ricerca in vitro e in vivo fino ad oggi. Confrontiamo l'efficacia dell'assunzione nutrizionale di vitamina C rispetto all'applicazione topica, identifichiamo le aree in cui la mancanza di evidenze limita la nostra comprensione dei potenziali benefici della vitamina C sulla salute della pelle e suggeriamo quali proprietà della pelle hanno maggiori probabilità di beneficiare di una migliore vitamina C nutrizionale assunzione.

**Parole chiave:** ascorbato, derma, epidermide, funzione barriera cutanea, stato di vitamina C, invecchiamento cutaneo, cicatrizzazione delle ferite, collagene, protezione dai raggi UV

### 1. Introduzione

La pelle è un organo multifunzionale, il più grande del corpo, e il suo aspetto riflette generalmente la salute e l'efficacia delle sue strutture sottostanti. Ha molte funzioni, ma il suo ruolo fondamentale è quello di fornire un'interfaccia protettiva tra l'ambiente esterno e i tessuti di un individuo, fornendo schermatura da minacce meccaniche e chimiche, agenti patogeni, radiazioni ultraviolette e persino disidratazione (funzioni riviste in [ 1 ]). Essendo in costante contatto con l'ambiente esterno, la pelle è soggetta a più insulti rispetto alla maggior parte dei nostri altri organi, ed è dove si verificano i primi segni visibili dell'invecchiamento.

La pelle è composta da due strati principali con strutture sottostanti abbastanza diverse: l'epidermide più esterna e il derma più profondo ( [Figura 1](#) ). L'epidermide svolge la maggior parte delle funzioni barriera della pelle ed è prevalentemente costituita da cellule, per lo più cheratinociti [ [2](#) ]. I cheratinociti sono disposti a strati in tutta l'epidermide; quando queste cellule si dividono e proliferano lontano dallo strato basale, che è più vicino al derma, iniziano a differenziarsi. Questo processo è chiamato cheratinizzazione e comporta la produzione di proteine strutturali specializzate, la secrezione di lipidi e la formazione di un involucro cellulare di proteine reticolate. Durante la differenziazione, praticamente tutti gli organelli subcellulari scompaiono, compreso il nucleo [ [3](#) , [4](#) ]. Anche il citoplasma viene rimosso, sebbene vi siano prove che alcuni enzimi rimangono [ [4](#) ]. Pertanto, lo strato più alto dell'epidermide che interagisce con l'ambiente esterno è composto da cellule appiattite metabolicamente "morte" (i cheratinociti differenziati terminali). Queste cellule sono sigillate insieme con domini ricchi di lipidi, formando una barriera impermeabile all'acqua. Questo strato è noto come strato corneo ( [Figura 1](#) ) e soddisfa la funzione di barriera primaria dell'epidermide, sebbene anche gli strati epidermici inferiori contribuiscano [ [5](#) ].



[Figura 1](#)

Micrografia del campione di pelle del seno umano, che mostra la profondità completa del derma (colorazione rosa) rispetto al sottile strato di epidermide (colorazione viola). La barra della scala indica 200  $\mu\text{m}$ . Un'immagine ingrandita è mostrata all'interno della scatola. Lo strato corneo, lo strato più esterno dell'epidermide, è indicato dalle frecce, con la sua caratteristica struttura a canestro. I fasci di collagene nel derma sono molto chiari, così come i fibroblasti sparsi di color porpora che generano questa struttura.

Al contrario, lo strato cutaneo dermico fornisce forza ed elasticità e comprende i sistemi vascolari, linfatici e neuronali. È relativamente acellulare ed è costituito principalmente da complesse proteine della matrice extracellulare [ [6](#) ], essendo particolarmente ricco di fibre di collagene, che costituiscono il ~ 75% del peso secco del derma ( [Figura 1](#) ). I principali tipi di cellule presenti nel derma sono i fibroblasti, che sono fortemente coinvolti nella sintesi di molti componenti della matrice extracellulare. I vasi sanguigni che forniscono nutrienti a entrambi gli strati della pelle sono presenti anche nel derma [ [1](#) , [2](#) ]. Tra i due strati principali si trova la giunzione dermo-epidermica, una struttura specializzata della membrana basale che fissa l'epidermide al derma sottostante.

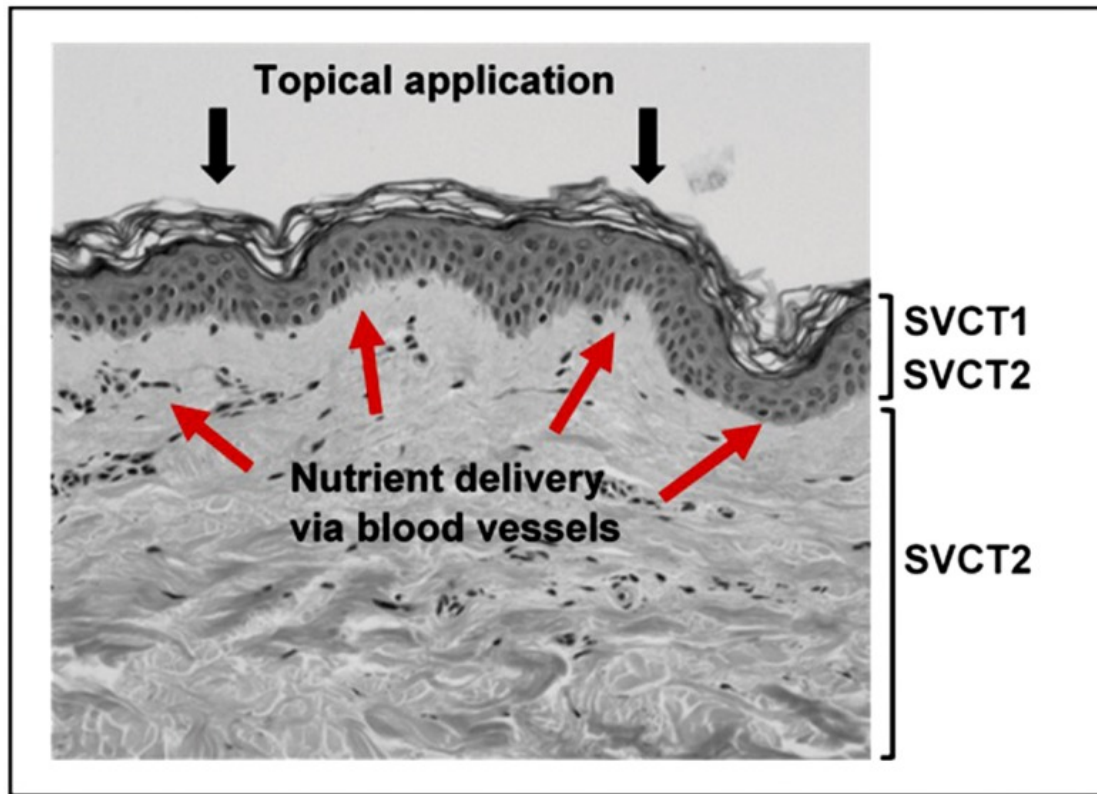
## 2. Ruolo della nutrizione nella salute della pelle

È accettato che lo stato nutrizionale rispetto ai macronutrienti e ai micronutrienti sia importante per la salute e l'aspetto della pelle [ 7 ]. La prova di ciò è fornita dalle numerose malattie da carenza di vitamine che provocano disturbi significativi della pelle [ 8 ]. I segni dermatologici della deficienza di vitamina B, ad esempio, comprendono un rash rosso a chiazze, una dermatite seborroica e infezioni fungine della pelle e delle unghie [ 9 , 10 ]. Lo scorbuto della carenza di vitamina C è caratterizzato da fragilità cutanea, gengive sanguinanti e peli di cavatappi, nonché alterazione della cicatrizzazione delle ferite [ 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17 , 18 ].

Lo stato nutrizionale è vitale per il mantenimento del normale funzionamento della pelle durante la sintesi del collagene e la differenziazione dei cheratinociti [ 7 ]. Inoltre, molti dei componenti delle nostre difese antiossidanti come le vitamine C ed E e il selenio sono ottenuti dalla dieta, e questi sono probabilmente importanti per la protezione contro i danni indotti da UV [ 19 , 20 , 21 , 22 , 23 ].

### Problemi di nutrizione specifici per la pelle

L'epidermide è un ambiente sfidato per la consegna dei nutrienti, in quanto manca i vasi sanguigni che normalmente forniscono sostanze nutritive alle cellule. La consegna dei nutrienti dipende dalla diffusione dal derma vascolarizzato [ 24 ], e questo può essere particolarmente limitato per gli strati più esterni dell'epidermide ( [Figura 2](#) ). La consegna è ulteriormente aggravata dalla natura chimica di questi strati epidermici esterni in cui vi è un piccolo movimento di fluido extracellulare tra le cellule a causa della complessa struttura reticolare lipidica / proteica che forma la barriera cutanea. Tutto ciò rende probabile che i nutrienti alimentari non siano facilmente in grado di raggiungere le cellule negli strati più esterni dell'epidermide, e queste cellule ricevono un piccolo supporto nutritivo.



[figura 2](#)

Consegna di sostanze nutritive alla pelle. La posizione delle proteine di trasporto della vitamina C SVCT1 e SVCT2 sono indicate. Le frecce rosse rappresentano il flusso di nutrienti dai vasi sanguigni nel derma allo strato epidermico. I nutrienti forniti per applicazione topica dovrebbero penetrare nella barriera formata dallo strato corneo.

La pelle può essere mirata all'erogazione di nutrienti attraverso l'applicazione topica ([Figura 2](#)). Tuttavia, in questo caso il veicolo di consegna è influente, in quanto lo strato corneo funziona come una barriera acquosa efficace e impedisce il passaggio di molte sostanze [[1](#)]. Sebbene alcune molecole solubili e liposolubili possano passare attraverso lo strato superficiale, è improbabile che le sostanze nutritive fornite attraverso l'applicazione topica possano facilmente penetrare negli strati inferiori del derma [[22](#)]. Le funzioni dello strato dermico sono quindi meglio supportate da nutrienti erogati attraverso il flusso sanguigno.

### 3. Contenuto di vitamina C della pelle

La pelle normale contiene alte concentrazioni di vitamina C, con livelli paragonabili ad altri tessuti corporei e ben al di sopra delle concentrazioni plasmatiche, suggerendo un accumulo attivo dalla circolazione. La maggior parte della vitamina C nella pelle sembra essere in compartimenti intracellulari, con concentrazioni probabilmente nella gamma millimolare [[25](#), [26](#), [27](#)]. Viene trasportato nelle cellule dai vasi sanguigni presenti nello strato dermico. I livelli di vitamina C della pelle non sono stati segnalati spesso e vi è una considerevole variazione nei livelli pubblicati, con un intervallo di 10 volte su un numero di studi indipendenti ([Tabella 1](#)). I livelli sono simili a quelli che si trovano in numerosi altri organi del corpo. La variazione nei livelli segnalati molto probabilmente riflette la difficoltà nella manipolazione del tessuto cutaneo, che è molto resistente alla degradazione e alla solubilizzazione, ma può anche essere dovuta alla posizione del campione cutaneo e all'età del donatore.

Tabella 1

Contenuto di vitamina C della pelle umana e confronto con altri tessuti.

Fazzoletto di carta	Contenuto di vitamina C (mg / 100 g di peso corporeo)	Riferimenti
Ghiandole surrenali	30-40	[ 28 ]
Ghiandole pituitarie	40-50	[ 29 ]
Fegato	10-16	[ 28 , 30 ]
Milza	10-15	[ 28 , 31 ]
polmoni	7	[ 28 ]
Reni	5-15	[ 30 ]
Muscolo cardiaco	5-15	[ 28 , 29 , 31 ]
Muscolo scheletrico	3-4	[ 29 , 32 ]
Cervello	13-15	[ 28 ]
Pelle-epidermide	6-64	[ 25 , 26 , 27 ]
Pelle-derma	3-13	[ 25 , 26 , 27 ]

Diversi rapporti hanno indicato che i livelli di vitamina C sono più bassi nelle pelli invecchiate o fotodametriche [ 25 , 26 , 27 ]. Non è noto se questa associazione rifletta la causa o l'effetto, ma è stato anche riportato che l'eccessiva esposizione allo stress ossidante attraverso inquinanti o irradiazione UV è associata a livelli di vitamina C impoveriti nello strato epidermico [ 33 , 34 ]. Infatti, più quantità di vitamina C si trovano nello strato epidermico che nel derma, con differenze di 2-5 volte tra i due strati che vengono costantemente riportati ( Tabella 1 e [ 25 , 26 ]). I livelli di vitamina C nella pelle sono simili ai livelli di altri antiossidanti idrosolubili come il glutatione [ 25 , 26 , 27 , 35 ]. Vi è un suggerimento che la vitamina C nello strato corneo dell'epidermide esiste in un gradiente di concentrazione [ 36 ]. La più bassa concentrazione di vitamina C era presente sulla superficie esterna dell'epidermide del mouse senza peli SKH-1, un modello di pelle umana, con un forte aumento della concentrazione negli strati più profondi dello strato corneo, che probabilmente riflette l'esaurimento nelle cellule esterne a causa di esposizione cronica all'ambiente [ 36 ].

### 3.1. La biodisponibilità e l'assorbimento della vitamina C nella pelle

#### 3.1.1. I trasportatori di vitamina C dipendenti dalla sodio

L'assorbimento di vitamina C dal plasma e il trasporto attraverso gli strati cutanei sono mediati da specifici trasportatori di vitamina C (SVCT) dipendenti dal sodio che sono presenti in tutto il corpo e sono anche responsabili del trasporto in altri tessuti. È interessante notare che le cellule dell'epidermide esprimono entrambi i tipi di trasportatore di vitamina C, SVCT1 e SVCT2 ( Figura 2 ) [ 37 ]. Questo contrasta con la maggior parte degli altri tessuti, che esprimono solo SVCT2 [ 37 , 38 , 39 ].

L'espressione di SVCT1 nel corpo è in gran parte confinata alle cellule epiteliali dell'intestino tenue e del rene ed è associata al trasporto intercellulare della vitamina [ 40 , 41 ]. La localizzazione specifica dell'SVCT1 nell'epidermide è di interesse a causa della mancanza di vascolarizzazione in questo tessuto e suggerisce che l'espressione combinata di entrambi i trasportatori 1 e 2 assicura l'assunzione

efficace e l'accumulo intracellulare della vitamina. Insieme agli alti livelli di vitamina C misurati nello strato epidermico, la doppia espressione delle SVCT suggerisce un'alta dipendenza dalla vitamina C in questo tessuto.

Entrambi i trasportatori sono proteine di membrana idrofobiche che co-trasportano il sodio, guidando l'assorbimento di vitamina C nelle cellule. La sostituzione del sodio con altri ioni con carica positiva abolisce completamente il trasporto [ 42 ]. SVCT1 e SVCT2 hanno cinetiche di assorbimento molto diverse che riflettono le loro diverse funzioni fisiologiche. SVCT1 trasporta vitamina C con una bassa affinità ma con un'elevata capacità ( $K_m$  di 65-237  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) che media l'assorbimento di vitamina C dalla dieta e il ri-assorbimento nelle cellule tubule nel rene [ 41 ]. SVCT2, che è presente in quasi tutte le cellule del corpo, è pensato per essere un trasportatore ad alta affinità e bassa capacità, con una  $K_m$  di  $\sim 20 \mu\text{M}$  che significa che può funzionare a basse concentrazioni di vitamina C [ 41 ]. Oltre all'affinità del trasportatore, il trasporto di vitamina C è regolato dalla disponibilità delle proteine SVCT sulla membrana plasmatica.

### 3.1.2. Biodisponibilità e assorbimento

La maggior parte dei tessuti del corpo rispondono alla disponibilità plasmatica di vitamina C e le concentrazioni variano di conseguenza, con livelli di tessuto inferiori riportati quando i livelli plasmatici sono inferiori alla saturazione [ 43 , 44 , 45 , 46 , 47 ]. La cinetica di assorbimento varia tra i tessuti, con livelli di vitamina C in alcuni organi (ad esempio il cervello) che raggiungono un plateau a livello inferiore di vitamina C nel plasma, mentre altri livelli tissutali (ad es., Muscolo scheletrico) continuano ad aumentare in stretta associazione con l'aumento del plasma forniture [ 32 , 44 , 45 , 48 ].

Si sa molto poco sull'accumulo di vitamina C nella pelle e non ci sono studi che hanno studiato la relazione tra il contenuto di vitamina C della pelle e l'apporto di nutrienti o di plasma. Due studi sull'uomo hanno mostrato un aumento del contenuto di vitamina C della pelle in seguito all'integrazione con vitamina C, ma nessuno dei due conteneva misure adeguate di livelli plasmatici di vitamina C nei partecipanti prima o dopo la supplementazione [ 27 , 49 ]. In un altro studio, il contenuto di vitamina C è stato misurato nei cheratinociti buccali, poiché queste cellule si propone di essere un buon modello per i cheratinociti della pelle [ 50 ]. La concentrazione di vitamina C dei cheratinociti è raddoppiata con l'integrazione dei partecipanti con 3 g / die di vitamina C per sei settimane, un dosaggio significativamente più elevato rispetto all'assunzione giornaliera raccomandata e che otterrebbe la saturazione plasmatica e probabilmente anche la saturazione tissutale [ 44 ].

Sembra quindi probabile che, come con molti altri tessuti, i livelli di vitamina C cutanea rispondano all'aumento della riserva plasmatica [ 27 , 50 ]. Un lavoro di Nusgens e collaboratori suggerisce che i livelli di pelle non aumentano ulteriormente una volta raggiunta la saturazione plasmatica [ 51 ]. Pertanto, l'integrazione alimentare dovrebbe essere efficace solo nell'elevare la vitamina C della pelle in soggetti che hanno livelli plasmatici sotto la saturazione prima dell'intervento.

### 3.1.3. Applicazione topica di vitamina C

Quando i livelli plasmatici sono bassi, alcuni di vitamina C possono essere inviati allo strato epidermico per applicazione topica, sebbene l'efficacia di questo sia dipendente dalla formulazione della crema o del siero usato sulla pelle [ 51 , 52 , 53 , 54 , 55 ]. La vitamina C, come molecola idrosolubile e carica, è respinta dalla barriera fisica delle cellule epidermiche differenziate terminali. È solo quando i livelli di pH sono inferiori a 4 e la vitamina C è presente come acido ascorbico che si verifica qualche penetrazione [ 56 ], ma non è noto se questo si traduca in un aumento dei livelli nello strato corneo metabolicamente compromesso. Un grande sforzo è stato dedicato allo sviluppo di derivati dell'acido ascorbico ai fini dell'applicazione topica. Tali derivati devono garantire la stabilizzazione della molecola dall'ossidazione e anche superare la sfida significativa della penetrazione della pelle. Inoltre, devono essere convertiti in acido ascorbico in vivo per essere efficaci. Non è chiaro

se esista un'unica soluzione a tutte queste sfide [ 57 ]. L'aggiunta di un gruppo fosfato conferisce una maggiore stabilità e questi derivati possono essere convertiti in acido ascorbico in vivo, anche se a velocità ridotta [ 58 ], ma sono scarsamente assorbiti attraverso la pelle [ 56 , 59 , 60 ]. L'ascorbil glucoside presenta anche una stabilità superiore e può penetrare, ma la velocità della sua conversione in vivo non è nota [ 57 , 61 , 62 , 63 ]. Derivati contenenti parti liposolubili come il palmitato sono progettati per aiutare con il parto, e sebbene l'aumento dell'assorbimento sia stato dimostrato negli animali [ 64 ], essi non mostrano necessariamente una stabilità migliorata e vi sono alcuni dubbi sul fatto che questi derivati siano efficientemente convertiti in vivo [ 57 ]. Studi recenti suggeriscono che l'incapsulamento in una forma liposferica può aiutare con il trasporto negli strati inferiori dell'epidermide e potrebbe comportare un aumento dell'assorbimento [ 65 , 66 , 67 ]. Tuttavia, il problema più pertinente per l'efficacia dell'applicazione topica è probabilmente lo stato plasmatico dell'individuo: se i livelli plasmatici sono saturi, sembra che l'applicazione topica non aumenti il contenuto di vitamina C della pelle [ 51 ].

#### 3.1.4. Carenza di vitamina C

Uno degli argomenti più convincenti per un ruolo vitale per la vitamina C nella salute della pelle è l'associazione tra la carenza di vitamina C e la perdita di una serie di importanti funzioni della pelle. In particolare, una scarsa guarigione delle ferite (associata alla formazione di collagene), ispessimento dello strato corneo e sanguinamento sottocutaneo (a causa della fragilità e perdita della morfologia del tessuto connettivo) sono estreme e rapide insorgenza in individui con carenza di vitamina C [ 11 , 15 , 16 , 17 , 18 ]. Si pensa che processi simili avvengano quando le riserve corporee sono al di sotto dell'ottimale, sebbene in misura minore [ 46 , 68 ].

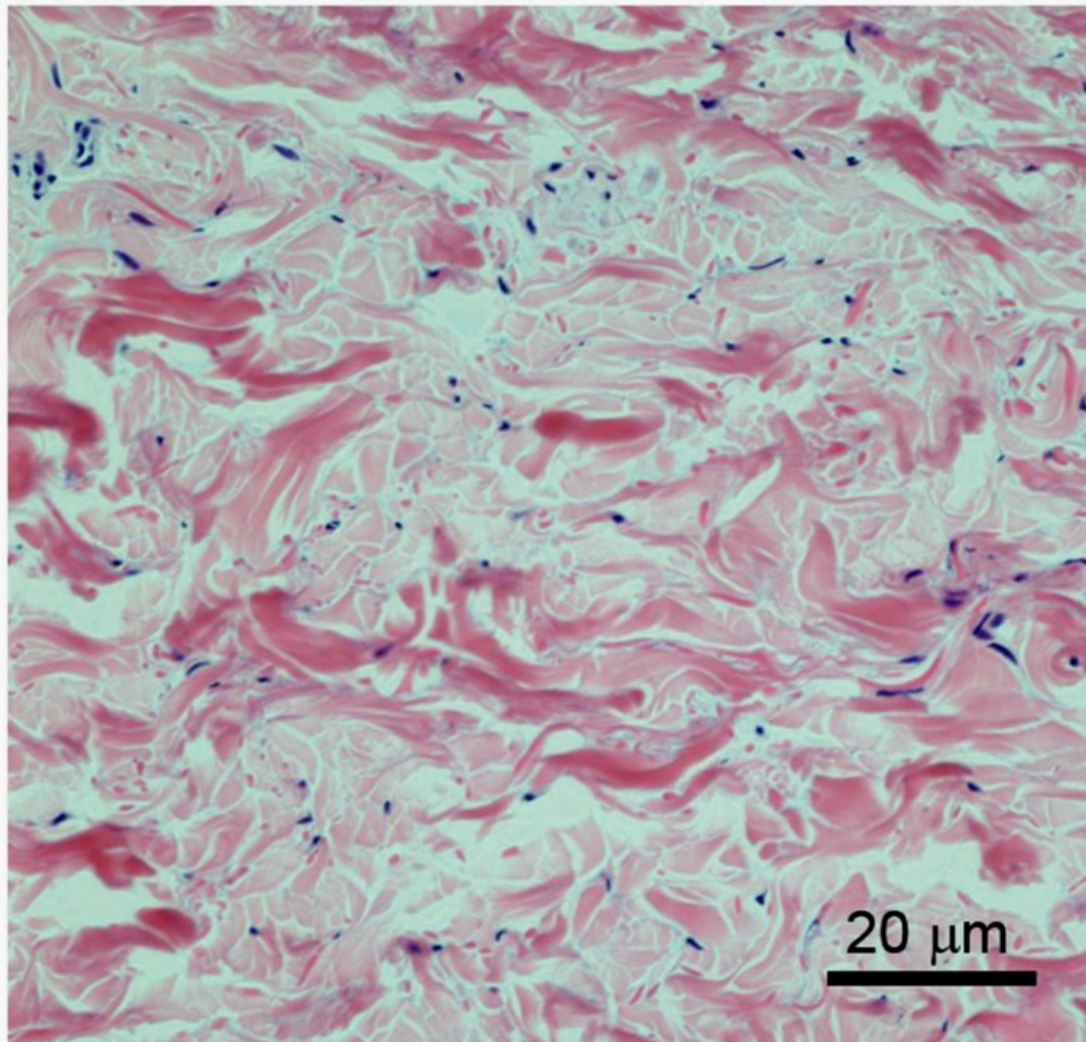
## 4. Potenziali funzioni della vitamina C nella pelle

---

L'alta concentrazione di vitamina C nella pelle indica che ha un numero di importanti funzioni biologiche che sono rilevanti per la salute della pelle. Sulla base di ciò che sappiamo sulla funzione della vitamina C, l'attenzione è stata focalizzata sulla formazione di collagene e sulla protezione antiossidante; tuttavia, stanno emergendo prove per altre attività.

### 4.1. La promozione della formazione del collagene

La vitamina C agisce come co-fattore per la prolina e l'idrossilasi della lisina che stabilizzano la struttura terziaria della molecola di collagene e promuove anche l'espressione del gene del collagene [ 69 , 70 , 71 , 72 , 73 , 74 , 75 , 76 , 77 ]. Nella pelle, la formazione del collagene viene effettuata principalmente dai fibroblasti nel derma, con conseguente generazione della membrana basale e della matrice del collagene dermico ( *Figura 3* ) [ 75 , 78 ]. La dipendenza degli enzimi di collagene idrossilasi sulla vitamina C è stata dimostrata in numerosi studi con cellule di fibroblasti in vitro [ 69 , 73 , 79 ], con diminuzione della sintesi totale e diminuzione della reticolazione quando la vitamina C è assente [ 80 , 81 , 82 ]. L'attività delle idrossilasi è molto più difficile da misurare in vivo, poiché la quantità di collagene sintetizzato può variare solo di poco [ 51 , 52 ]. Piuttosto, studi sugli animali con il topo GULO carente di vitamina C indicano che la stabilità del collagene sintetizzato varia con la disponibilità di vitamina C, riflettendo la funzione stabilizzante dei legami crociati del collagene formati dalle idrossilasi [ 76 ]. Oltre a stabilizzare la molecola di collagene mediante idrossilazione, la vitamina C stimola anche la produzione di mRNA di collagene da parte dei fibroblasti [ 78 , 83 ].



[Apri in una finestra separata](#)

Figura 3

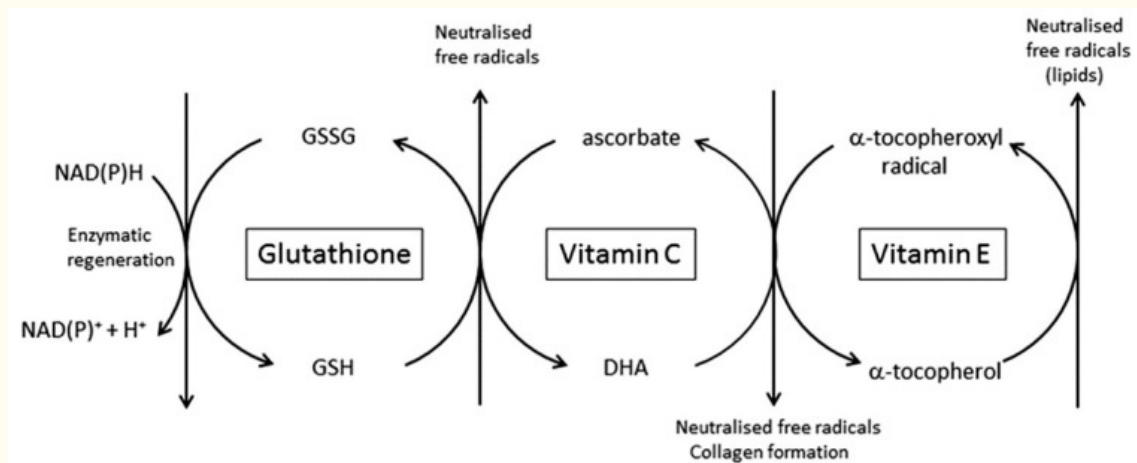
Struttura del derma Maggiore ingrandimento del derma colorato con H & E, che mostra la natura irregolare delle fibre di collagene impacchettate (rosa macchiato) e la presenza sparsa dei fibroblasti (colorazione nucleare blu). La vitamina C presente nei fibroblasti supporta la sintesi delle fibre di collagene.

#### 4.2. La capacità di scovenge radicali liberi e smaltire gli ossidanti tossici

La vitamina C è un potente antiossidante in grado di neutralizzare e rimuovere gli ossidanti, come quelli presenti negli inquinanti ambientali e dopo l'esposizione alle radiazioni ultraviolette. Questa attività sembra essere di particolare importanza nell'epidermide, dove la vitamina C è concentrata nella pelle. Tuttavia, la vitamina C è solo un giocatore dell'arsenale antiossidante che include le difese enzimatiche (catalasi, glutazione perossidasi e superossido dismutasi) e altre difese non enzimatiche (vitamina E, glutazione, acido urico e altri antiossidanti putativi come i carotenoidi) [ 19 , 21 , 33 , 34 , 84 , 85 , 86 , 87 , 88 ]. La maggior parte degli studi di intervento effettuati per determinare la capacità degli antiossidanti di prevenire il danno ossidativo alla pelle hanno utilizzato un cocktail di questi composti [ 21 , 88 , 89 , 90 ]. La vitamina C è particolarmente efficace nel ridurre il danno ossidativo alla pelle quando è usata in associazione alla vitamina E [ 21 , 54 , 89 , 91 , 92 ]. Ciò è in accordo con



la sua nota funzione di rigeneratore della vitamina E ossidata, riciclando così efficacemente questo importante scavenger di radicali liposolubili e limitando il danno ossidativo alle strutture di membrana cellulare [ 92 , 93 ] ( [Figura 4](#) ).



[Figura 4](#)

Il ruolo centrale della vitamina C e di altri antiossidanti pertinenti alla pelle. Viene mostrata l'interdipendenza delle vitamine E e C e il glutathione nel lavaggio dei radicali liberi e nella rigenerazione degli antiossidanti ridotti. La vitamina E si trova nella frazione lipidica della cellula, mentre la vitamina C e il glutathione sono idrosolubili e presenti nel citosol.

#### 4.3. Inibizione della melanogenesi

È stato dimostrato che i derivati della vitamina C, compreso il derivato ascorbico del fosfato di magnesio, riducono la sintesi di melanina sia nei melanociti coltivati che in vivo [ 94 , 95 ]. Questa attività è stata proposta per la sua capacità di interferire con l'azione della tirosinasi, l'enzima limitante della velocità nella melanogenesi. La tirosinasi catalizza l'idrossilazione della tirosina in diidrossifenilalanina (DOPA) e l'ossidazione di DOPA nel corrispondente orto-chinone. Si ritiene che l'inibizione della produzione di melanina da parte della vitamina C sia dovuta alla capacità della vitamina di ridurre gli orto-chinoni generati dalla tirosinasi [ 94 ], sebbene siano anche possibili altri meccanismi [ 96 ]. Gli agenti che riducono la melanogenesi sono usati per trattare l'iperpigmentazione della pelle in condizioni come il melisma o le macchie dell'età.

#### 4.4. Interazione con le vie di segnalazione cellulare

Studi in vitro mostrano chiaramente che la vitamina C può giocare un ruolo nella differenziazione dei cheratinociti ( [Tabella 2](#) ). Ad esempio, la vitamina C ha migliorato la differenziazione delle cellule di cheratinociti epidermici di ratto in un modello di coltura organotipica [ 97 ], con un'organizzazione ultrastrutturale dello strato corneo nettamente migliorata, accompagnata da una migliore funzione di barriera. La vitamina C ha anche aumentato il numero di granuli di cheratoialina e i livelli del filaggrino marcatore differenziante tardivo, che sembra essere dovuto ad alterata espressione genica [ 97 ]. Altri hanno anche dimostrato che la vitamina C promuove la sintesi e l'organizzazione dei lipidi barriera e l'aumento della formazione di involucro cornificato durante la differenziazione [ 98 , 99 , 100 , 101 , 102 ]. Il meccanismo (i) con il quale la vitamina C modula la differenziazione dei cheratinociti non è stato ancora chiarito; tuttavia, è stato ipotizzato di essere sotto il controllo della proteina chinasi C e AP-1 [ 99 ].

## Tavolo 2

Riepilogo dei principali studi in vitro che studiano i potenziali effetti della vitamina C sulla pelle.

Descrizione dello studio	Parametri misurati	Esito e commento	Riferimento
<b>Effetti sulla sintesi di collagene ed elastina</b>			
Vit. Effetti C sulla sintesi di collagene ed elastina in fibroblasti cutanei umani e cellule muscolari lisce vascolari.	Vitalità monitorata Tempo di esposizione C e dose sulla sintesi del collagene e sull'espressione genica, sintesi dell'elastina e regolazione genica.	Vit. Esposizione C aumento del collagene, diminuzione dell'elastina. Stabilizzazione dell'mRNA di collagene, minore stabilità dell'mRNA dell'elastina e repressione della trascrizione del gene dell'elastina.	[ 81 ]
Effetto di vit. C sulla sintesi di collagene e l'espressione di SVCT2 nei fibroblasti della pelle umana. Vit. C aggiunto al terreno di coltura per 5 giorni.	Vit. Assorbimento C misurato in cellule, collagene I e IV misurati con RT-PCR ed ELISA e RT-PCR per SVCT2.	Vit. C ha aumentato il collagene I e IV e ha aumentato l'espressione di SVCT2.	[ 73 ]
Effetto di vit. C sulla generazione di elastina da parte dei fibroblasti della pelle umana normale, della cute smagrita, dei cheloidi e del grasso dermico.	Immunoistochimica e western blotting per il rilevamento di elastina e precursori.	50 e 200 µM vit. C aumento della produzione di elastina, 800 µM inibito. Nessuna misura di vit. C assorbimento nelle cellule.	[ 69 ]
<b>Effetti sulla morfologia, differenziazione ed espressione genica</b>			
Vit. C aggiunta alle colture di cheratinociti di ratto (REK).	Effetto sulla differenziazione e formazione dello strato corneo.	La morfologia mostrava una struttura rinforzata dello strato corneo, un aumento dei granuli di cheratoialina e l'organizzazione delle lamelle lipidiche intercellulari negli interstizi dello strato corneo. Aumentato profilaggrin e filaggrin.	[ 97 ]
Effetto di vit. C sulla differenziazione delle linee cellulari di cheratinociti umani (HaCaT) in vitro.	Sviluppo misurato dell'involucro cornificato (CE), espressione genica.	La formazione di CE e la differenziazione dei cheratinociti indotta da vit. C, suggerendo un ruolo nella formazione di strato corneo e formazione di barriera in vivo.	[ 99 ]

Aumento dell'espressione genica per la

[Apri in una finestra separata](#)

Oltre alla capacità della vitamina C di promuovere la sintesi del collagene [ 73 , 79 ], ci sono prove che suggeriscono che la vitamina C aumenti la proliferazione e la migrazione dei fibroblasti dermici [ 78 , 82 , 102 ], funzioni vitali per un'efficace guarigione delle ferite, nonostante i meccanismi sottostanti guidare questa attività non è ancora noto [ 78 ]. Attraverso la stimolazione delle idrossilasi regolatorie, la vitamina C regola anche la stabilizzazione e l'attivazione del fattore ipossia-inducibile (HIF) -1, un sensore metabolico che controlla l'espressione di centinaia di geni coinvolti nella sopravvivenza cellulare e nel rimodellamento del tessuto, comprese le collagenasi [ 103 , 104 , 105 ]. È stato dimostrato che la vitamina C stimola entrambi [ 69 ] e inibisce la sintesi dell'elastina nei fibroblasti in coltura [ 81 ]. La sintesi dei glicosaminoglicani come parte della formazione della matrice extracellulare è anche aumentata dal trattamento con vitamina C [ 106 ] e può anche influenzare l'espressione genica degli enzimi antiossidanti, compresi quelli coinvolti nella riparazione del DNA [ 78 ]. Come tale, la vitamina C ha dimostrato di aumentare la riparazione delle basi ossidativamente danneggiate. [ 78 ]. La modulazione dell'espressione genica può essere importante per la sua capacità di proteggere durante l'esposizione ai raggi UV attraverso la sua inibizione della secrezione di citochine pro-infiammatorie e dell'apoptosi [ 107 , 108 , 109 ].

#### 4.5. Modulazione di percorsi epigenetici

Oltre alle attività di regolazione genica sopra elencate, la vitamina C ha un ruolo nella regolazione epigenetica dell'espressione genica funzionando come co-fattore per la famiglia di enzimi di traslocazione dieci-undici (TET), che catalizzano la rimozione della citosina metilata attraverso il suo idrossilazione a 5-idrossimetilcitosina (5 hmC) [ 110 , 111 , 112 ]. Oltre ad essere un intermedio di demetilazione del DNA, sembra che 5 hmC sia un marchio epigenetico a sé stante, con attività regolatoria trascrizionale [ 113 ]. Si pensa che alterazioni epigenetiche aberranti abbiano un ruolo nella progressione del cancro, e ci sono dati che suggeriscono che una perdita di 5 hmC si verifica durante lo sviluppo precoce e la progressione del melanoma [ 114 ]. È interessante notare che il trattamento con vitamina C ha dimostrato di aumentare il contenuto di 5 hmC nelle linee cellulari di melanoma, causando anche una conseguente alterazione del transcriptoma e una diminuzione del fenotipo maligno [ 115 ]. Poiché i TET hanno un requisito specifico per la vitamina C per mantenere l'attività enzimatica [ 116 ], questo fornisce un ulteriore meccanismo mediante il quale la vitamina può influenzare l'espressione genica e la funzione cellulare. Per esempio, Lin e colleghi hanno dimostrato che la vitamina C è protetta contro l'apoptosi indotta da UV di una linea cellulare epidermica attraverso un meccanismo TET-dipendente, che comportava un aumento nell'espressione genica di p21 e p16 [ 117 ].

### 5. Sfide per il mantenimento della salute della pelle e la protezione potenziale mediante la vitamina C

---

Nel corso di una vita normale, la pelle è esposta a una serie di problemi che possono influire sulla struttura, sulla funzione e sull'aspetto, tra cui:

- Deterioramento dovuto al normale invecchiamento, che contribuisce alla perdita di elasticità e formazione delle rughe.
- Esposizione agli elementi, che porta a scolorimento, secchezza e rughe accelerate.
- Insulti chimici inclusa l'esposizione a prodotti di bellezza e detergenti ossidanti (tinture per capelli, saponi, detergenti, candeggina).
- Lesione diretta, come nel caso di ferite e bruciate.

La vitamina C può fornire una protezione significativa contro questi cambiamenti e la rigenerazione della pelle sana dopo l'insulto e le lesioni è un obiettivo per la maggior parte di noi. Le sezioni seguenti e il riepilogo nella [Tabella 3](#) e nella [Tabella 4](#) , esaminano le prove disponibili di un ruolo per la vitamina C nel mantenimento di una pelle sana e nella prevenzione del danno.

Tabella 3

Malattie della pelle, loro cause e prove da studi in vitro e in vivo per associazione con livelli di vitamina C.

Tipo di danno alla pelle	Causa	Struttura della pelle interessata	Prove di protezione dalla vitamina C	Riferimenti
scottatura	Esposizione ai raggi UV acuta ed eccessiva.	La morte cellulare di tutte le cellule della pelle, con associata infiammazione.	Migliorare i livelli di vitamina C e vitamina E della pelle può migliorare la resistenza all'esposizione ai raggi UV.	[ <a href="#">21</a> , <a href="#">50</a> , <a href="#">86</a> , <a href="#">90</a> , <a href="#">107</a> , <a href="#">150</a> , <a href="#">151</a> , <a href="#">152</a> ]
Photoaging, danno da ossidazione	Sovraesposizione UV cronica, fumo di sigaretta.	Matrice di collagene ed elastina danneggiata, assottigliamento dello strato epidermico.	Diminuzione dei segni di invecchiamento con maggiore assunzione di frutta e verdura. Protezione dedotta da studi con esposizione UV acuta.	[ <a href="#">27</a> , <a href="#">54</a> , <a href="#">89</a> , <a href="#">139</a> , <a href="#">145</a> , <a href="#">146</a> , <a href="#">147</a> , <a href="#">148</a> ]
iperpigmentazione	Esposizione UV cronica e stress ambientali.	Formazione eccessiva dei pigmenti e propagazione dei melanociti nell'epidermide.	Studi nutrizionali che mostrano un miglioramento del colore della pelle con maggiore assunzione di frutta e verdura.	Revisionato in [ <a href="#">134</a> , <a href="#">135</a> ]
Formazione delle rughe	Invecchiamento naturale, stress ossidativo, esposizione ai raggi UV, fumo, trattamenti medici.	Lo strato dermico cambia, il deterioramento del collagene e le fibre elastiche.	Riduzione della profondità delle rughe dopo l'integrazione con vitamina C. Aumento della formazione di collagene da parte dei fibroblasti nella coltura cellulare.	[ <a href="#">69</a> , <a href="#">73</a> , <a href="#">79</a> , <a href="#">80</a> , <a href="#">81</a> , <a href="#">82</a> , <a href="#">135</a> , <a href="#">149</a> ]
Rilassamento cutaneo	Invecchiamento naturale, danno da stress ossidativo, estrema perdita di peso.	Perdita di elastina e fibre di collagene, assottigliamento degli strati cutanei, perdita di tono muscolare.	Miglioramento della compattezza cutanea negli individui con maggiore assunzione di frutta e verdura.	Revisionato in [ <a href="#">134</a> , <a href="#">135</a> ]
	Invecchiamento naturale,	Assottigliamento degli strati cutanei, perdita di melanociti o diminuzione della	Miglioramento del tono della pelle con un'elevata	Revisionato in [ <a href="#">134</a> , <a href="#">135</a> ]

[Apri in una finestra separata](#)

Tabella 4

Riassunto dei principali e recenti studi in vivo che forniscono prove degli effetti della vitamina C sulla pelle.

Descrizione dello studio	Parametri misurati	Esito e commento	Riferimenti
<b>Studi sugli animali</b>			
<b>Supplemento orale</b>			
Integrazione alimentare di ratti femmine gravide. Aggiunta di 1,25 mg / ml di vitamina C all'acqua potabile per la durata della gestazione.	Contenuto controllato di collagene ed elastina dei legamenti utero-sacrali mediante colorazione istologica e valutazione soggettiva.	Aumento della produzione di collagene in vit.- Ratti con supplementazione di C, diminuzione della perdita di elastina. Prevenzione implicita del prolasso degli organi pelvici e dell'incontinenza urinaria da stress.	[ 183 ]
Guarigione delle ferite nelle cavie dopo l'integrazione con vitamina moderata e ad alte dosi. C.	Monitorata la velocità di guarigione delle lesioni dorsali e la forza della riparazione.	Vitalità aumentata C associato a un recupero più veloce della ferita e alla resistenza dell'integrità cutanea. Statistiche limitate su dimensioni campionarie ridotte.	[ 184 ]
<b>Applicazione topica</b>			
Applicazione topica di vit. C e vit. Crema contenente e contenente topi nudi, seguita da irradiazione UV.	Differenziazione dei melanociti misurata dopo irradiazione. Cambiamento dell'abbronzatura, infiammazione della pelle.	La proliferazione e la melanogenesi indotte dai raggi UVR dei melanociti sono state ridotte mediante vit. C ed E. La popolazione di melanociti e la confluenza si riducono quando vit. C presente.	[ 185 ]
Cheratinociti e fibroblasti umani della pelle coltivati collegati a substrati di collagene-glicosammino-glicani, incubati per cinque settimane $\pm$ 0,1 mM vit. C, e quindi innestati su topi atimici.	Collagene IV, sintesi di collagene VII e laminina 5, formazione di barriera epidermica e innesto cutaneo prendono topi nudi atimici.	Aumento della vitalità cellulare e dello sviluppo della membrana basale in vitro, migliore capacità di trapianto in vivo.	[ 157 ]
<b>Studi umani</b>			
<b>Supplemento orale</b>			
Supplemento orale di 90	Superficie della pelle.	Migliorata elasticità della pelle, idratazione e capacità	

[Apri in una finestra separata](#)

## 5.1. Invecchiamento della pelle

Come il resto del corpo umano, la pelle è soggetta a cambiamenti causati dal processo di invecchiamento naturale. Tutti gli strati cutanei mostrano cambiamenti legati all'età nella struttura e nella capacità funzionale [ [6](#) , [120](#) ] e, come accade in altri sistemi corporei, ciò può comportare una maggiore suscettibilità a una varietà di disturbi e malattie, come lo sviluppo di dermatosi e cancro della pelle [ [6](#) , [22](#) , [121](#) , [122](#) ]. Inoltre, i cambiamenti nell'aspetto della pelle sono spesso i primi segni visibili dell'invecchiamento e questo può avere implicazioni per il nostro benessere emotivo e mentale.

L'invecchiamento della pelle può essere considerato come due processi distinti: l'invecchiamento naturale o "intrinseco", causato semplicemente dal passare del tempo e dall'invecchiamento ambientale [ [121](#) , [123](#) , [124](#) ]. I fattori legati allo stile di vita, come il fumo e l'esposizione ad agenti inquinanti ambientali, aumentano il tasso di invecchiamento ambientale e possono avere un notevole impatto sulla funzione e l'aspetto della pelle [ [22](#) , [121](#) , [122](#) , [123](#) , [124](#) ]. L'esposizione a radiazioni ultraviolette croniche dalla luce solare è anche un importante fattore ambientale che danneggia prematuramente la nostra pelle (gli effetti sono dettagliati nella sezione fotoaging qui sotto) [ [125](#) ]. I cambiamenti dovuti all'invecchiamento ambientale sono di solito sovrapposti a quelli che si verificano in modo naturale, spesso rendendo difficile la distinzione tra i due [ [22](#) ].

L'invecchiamento intrinseco è un processo lento e, in assenza di invecchiamento ambientale, i cambiamenti non sono di solito evidenti fino all'età avanzata, quando la pelle liscia con rughe sottili, il tono della pelle pallida, l'elasticità ridotta e le linee di espressione occasionali esagerate sono evidenti [ [6](#) , [22](#) , [24](#) ]. C'è una riduzione dello spessore dello strato dermico [ [22](#) ], insieme a meno fibroblasti e mastociti, meno produzione di collagene e ridotta vascolarizzazione [ [24](#) ]. In particolare, durante l'invecchiamento intrinseco si verifica una degradazione graduale dei componenti della matrice extracellulare, in particolare elastina e collagene [ [124](#) , [126](#) ]. La perdita di elastina si traduce nella riduzione dell'elasticità e della capacità di rinculo che si osserva nell'invecchiamento della pelle.

La pelle secca è molto comune negli anziani [ [127](#) ], in gran parte a causa di una perdita di glicosaminoglicani e accompagnata dalla riduzione della capacità di mantenere i livelli di umidità [ [126](#) , [128](#) ]. La giunzione dermico-epidermica può anche appiattirsi, perdendo area superficiale e portando ad una maggiore fragilità della pelle [ [22](#) ] e potenzialmente causando un ridotto trasferimento di nutrienti tra i due strati. In generale, il derma soffre di maggiori cambiamenti legati all'età rispetto all'epidermide [ [1](#) ]. Tuttavia, l'epidermide invecchiata mostra una ridotta funzione di barriera e riduce anche la riparazione in seguito all'insulto [ [6](#) ]. La capacità antiossidante, la funzione immunitaria e la produzione di melanina possono anche essere compromesse nella pelle invecchiata [ [22](#) ].

L'invecchiamento intrinseco è in gran parte inevitabile e può dipendere in gran parte dal nostro background genetico e da altri fattori [ [129](#) , [130](#) ]. Qualche mitigazione di questi effetti può essere raggiunta da:

- Limitazione dell'esposizione a fattori di rischio ambientale quali fumo, cattiva alimentazione e esposizione cronica alla luce solare, che causano l'invecchiamento precoce della pelle.
- Utilizzo di trattamenti per potenzialmente invertire il danno della pelle, compresi trattamenti topici o sistemici che aiutano a rigenerare il sistema di fibre elastiche e il collagene [ [126](#) ].

### 5.1.1. Il ruolo della vitamina C nella prevenzione dell'invecchiamento della pelle

La capacità della vitamina C di limitare l'invecchiamento naturale è difficile da distinguere dalla sua capacità di prevenire gli insulti aggiuntivi dovuti all'eccessiva esposizione al sole, al fumo o allo stress ambientale e sono disponibili informazioni molto limitate su una relazione tra i livelli di vitamina C e il deterioramento generale della pelle. L'argomentazione più convincente per un ruolo della vitamina C

nella protezione della funzione della pelle proviene da osservazioni secondo le quali la mancanza causa evidenti problemi cutanei - primi segni di scorbuto, ad esempio, includono fragilità cutanea, peli di cavatappi e scarsa cicatrizzazione delle ferite [ [11](#) , [12](#) , [13](#) , [14](#) , [15](#) , [16](#) , [17](#) ].

Poiché la carenza di vitamina C porta a una funzionalità compromessa, si presume che l'assunzione aumentata sarà benefica. Tuttavia, non ci sono studi che hanno misurato i livelli di vitamina C o l'assunzione e i cambiamenti associati all'invecchiamento [ [130](#) ]. La vitamina C non viene quasi mai misurata nella pelle e questa informazione è necessaria prima che possiamo migliorare la nostra comprensione di quale livello di assunzione potrebbe essere vantaggioso per la salute della pelle e la protezione contro i cambiamenti legati all'invecchiamento.

#### 5.1.2. Studi nutrizionali che collegano la vitamina C con la salute della pelle

Sebbene non vi siano informazioni specifiche sulla vitamina C e sull'invecchiamento cutaneo, molti studi hanno tentato di determinare il ruolo della nutrizione più in generale [ [85](#) , [131](#) , [132](#) , [133](#) ]. Una recente revisione sistematica di studi riguardanti la nutrizione e l'aspetto ha identificato 27 studi che erano o studi di intervento dietetico o di assunzione dietetica segnalata [ [134](#) ]. L'analisi ha indicato che, negli studi più attendibili, l'intervento con un supplemento di nutrienti (15 studi) o alimenti generici (uno studio) era associato a misure migliorate di elasticità della pelle, rughe facciali, rugosità e colore [ [134](#) ]. Molti degli interventi sui nutrienti che hanno mostrato un beneficio includevano un elevato consumo di frutta e verdura, che contribuiscono alla dieta con livelli significativi di vitamina C.

Uno studio sull'intervento nutrizionale in doppio cieco ha valutato gli effetti dell'integrazione alimentare con un estratto di papaia fermentato, che si ritiene abbia attività antiossidante [ [135](#) ] e un cocktail antiossidante contenente 10 mg di trans resveratrolo, 60 µg di selenio, 10 mg di vitamina E e 50 mg vitamina C in una popolazione di individui sani di età compresa tra 40 e 65 anni, tutti con segni visibili dell'invecchiamento cutaneo. Dopo un periodo di integrazione di 90 giorni, sono stati misurati la superficie della pelle, macchie brune, uniformità, umidità, elasticità (faccia), marcatori di perossidazione lipidica, attività di superossido dismutasi, concentrazione di ossido nitrico (NO) e i livelli di espressione dei geni chiave. In particolare, l'intervento ha prodotto un miglioramento misurabile nei parametri fisici della pelle, con una risposta generalmente migliorata dall'estratto di papaia fermentata rispetto al cocktail antiossidante. L'espressione genica, misurata mediante estrazione di RNA e RT-PCR, indicava che l'estratto di papaya aumentava l'espressione di acquaporina-3 e diminuiva l'espressione di ciclofilina A e CD147. Aquaporin 3 regola il trasporto dell'acqua attraverso il doppio strato lipidico nei cheratinociti e nei fibroblasti e migliora quindi la salute della pelle [ [136](#) ]; la ciclofilina A e la glicoproteina transmembrana CD147 hanno un impatto negativo sui meccanismi di riparazione del DNA della pelle e influenzano la risposta infiammatoria, influenzando quindi negativamente la salute della pelle. Questo è uno studio interessante e suggerisce che la supplementazione di antiossidanti, inclusa la vitamina C, potrebbe portare benefici alla salute della pelle in generale. Il cocktail antiossidante non ha influenzato l'espressione genica, e questo può riflettere le basse concentrazioni di ciascun componente nell'integratore, che è improbabile che possa influenzare i livelli in una popolazione sana. Sebbene non esistessero misure dirette per determinare se lo stato antiossidante fosse effettivamente migliorato nei partecipanti, l'attività antiossidante è stata migliorata nella pelle dopo l'assunzione dell'estratto di papaya, come evidenziato da una diminuzione dei marcatori di perossidazione lipidica e dall'aumento dell'attività del superossido dismutasi.

#### 5.2. Radiazioni UV e Photoaging

Vi sono prove crescenti che suggeriscono che la sfida ambientale più significativa per la pelle è l'esposizione cronica alle radiazioni ultraviolette dal sole o dai lettini abbronzanti [ [22](#) , [90](#) , [123](#) , [137](#) ]. La radiazione UV danneggia la pelle attraverso la produzione di specie reattive dell'ossigeno, che possono danneggiare i componenti della matrice extracellulare e influenzare sia la struttura che la funzione delle cellule. Mentre la pelle contiene difese antiossidanti endogene, vitamine E e C e enzimi

antiossidanti per neutralizzare questi ossidanti e riparare il danno che ne deriva, questi antiossidanti saranno consumati da un'esposizione ripetuta e le difese della pelle possono essere sopraffatte [ [25](#) , [138](#) , [139](#) , [140](#) , [141](#) ].

L'esposizione acuta della pelle alle radiazioni UV può causare scottature, con conseguente grande risposta infiammatoria che causa arrossamenti, gonfiori e calore caratteristici. Inoltre, possono verificarsi pigmentazione alterata, soppressione immunitaria e danno alla matrice extracellulare cutanea [ [24](#) , [25](#) , [56](#) , [142](#) , [143](#) ]. A titolo di confronto, l'esposizione cronica a lungo termine alle radiazioni UV provoca l'invecchiamento prematuro della pelle, con una drammatica e significativa interruzione della struttura cutanea e porta allo sviluppo del cancro della pelle [ [6](#) , [24](#) ]. Il photoaging definito, le caratteristiche più evidenti sono le rughe, iperpigmentazione e marcati cambiamenti nell'elasticità della pelle che causano il rilassamento della pelle, con la pelle che diventa più giallastra e più ruvida con l'età [ [123](#) , [144](#) ]. La pelle fotografata è più probabile che si trovi sul viso, sul torace e sulla superficie superiore delle braccia.

Sia gli strati epidermici che quelli dermici della pelle sono suscettibili all'esposizione ai raggi UV cronici; tuttavia, i cambiamenti più profondi si verificano nella matrice extracellulare del derma [ [24](#) ]. I cambiamenti includono una significativa perdita di fibrille di collagene all'interno del derma, ma anche una perdita specifica di fibrille di ancoraggio del collagene alla giunzione dermo-epidermica [ [126](#) ]. Il contenuto glicosaminoglicano dermico è aumentato in quelli che sembrano essere aggregati disorganizzati [ [126](#) ]. Le fibre elastiche in tutto il derma sono anche sensibili alle radiazioni UV, con accumulo di proteine disordinate di fibre elastiche evidenti nella cute gravemente foto-condannata. In effetti, questo accumulo, chiamato "elastosi solare", è considerato una caratteristica distintiva della pelle gravemente fotoata [ [6](#) , [22](#) , [24](#) , [126](#) ]. Vi sono anche prove di atrofia epidermica o "deperimento" durante il fotoinvecchiamento e di una riduzione della funzione di barriera [ [6](#) ]. Inoltre, l'epidermide può diventare iperpigmentata dall'esposizione ai raggi UV cronici; queste lesioni sono conosciute come macchie di età o macchie di fegato.

Prevenire l'esposizione alle radiazioni UV è il modo migliore per proteggere la pelle dagli effetti nocivi del fotoinvecchiamento. Tuttavia, l'evitamento non è sempre possibile, quindi la protezione solare è comunemente usata per bloccare o ridurre la quantità di raggi UV che raggiungono la pelle. Tuttavia, i filtri solari espongono la pelle a sostanze chimiche che possono causare altri problemi quali la rottura della funzione di barriera cutanea o l'induzione dell'infiammazione [ [56](#) ].

#### Protezione mediata dalla vitamina C contro il fotoinvecchiamento e i danni UV

Le alterazioni della pelle dovute all'esposizione ai raggi UV hanno molto in comune con il processo piuttosto lento di invecchiamento "naturale", con una differenza principale che è un esordio più acuto. È stabilito che la vitamina C limita il danno indotto dall'esposizione ai raggi UV [ [27](#) , [54](#) , [89](#) , [145](#) , [146](#) ]. Questo tipo di lesione è direttamente mediata da un processo che genera radicali e la protezione è principalmente correlata alla sua attività antiossidante. Questo è stato dimostrato con cellule in vitro e in vivo, utilizzando sia l'assunzione topica che dietetica di vitamina C [ [54](#) , [139](#) , [147](#) , [148](#) ]. Sembra che la luce UV esaurisca il contenuto di vitamina C nell'epidermide, il che indica anche che è preso di mira dagli ossidanti indotti da tale esposizione [ [138](#) , [149](#) ]. La vitamina C previene la perossidazione lipidica nei cheratinociti coltivati dopo l'esposizione ai raggi UV e protegge anche i cheratinociti dall'apoptosi e aumenta la sopravvivenza delle cellule [ [21](#) , [99](#) , [107](#) ].

La solarizzazione viene misurata come dose minima di eritema (MED) in risposta all'esposizione acuta ai raggi UV. Numerosi studi hanno dimostrato che l'integrazione con vitamina C aumenta la resistenza della pelle all'esposizione ai raggi UV. Tuttavia, la vitamina C in isolamento è solo minimamente efficace, e la maggior parte degli studi che mostrano un beneficio utilizzano un intervento multicomponente [ [21](#) , [50](#) , [86](#) , [90](#) , [107](#) , [150](#) , [151](#) , [152](#) ]. In particolare, esiste una sinergia tra vitamina C e vitamina E, con la combinazione particolarmente efficace [ [50](#) ]. Questi risultati indicano



la necessità di completare lo scavenging e il riciclaggio degli ossidanti come indicato nella [Figura 4](#) , al fine di fornire una protezione efficace dall'irradiazione UV. Questa combinazione riduce anche l'infiammazione indotta dall'eccessiva esposizione ai raggi UV.

L'applicazione topica di vitamina C, in combinazione con vitamina E e altri composti, ha anche dimostrato di ridurre le lesioni dovute all'irradiazione UV [ [50](#) , [54](#) , [65](#) , [89](#) , [150](#) , [152](#) , [153](#) ]. Tuttavia, l'efficacia della vitamina C topica e di altri nutrienti può dipendere dallo stato preesistente della pelle. Uno studio suggerisce che quando lo stato di salute è già ottimale non c'è assorbimento di vitamina C dopo l'applicazione topica. Quindi, "la bellezza dall'interno", attraverso la nutrizione, può essere più efficace dell'applicazione topica [ [132](#) ].

La prevenzione mediata dalla vitamina C delle lesioni da radiazioni da esposizione ai raggi UV acuta è dimostrata relativamente facilmente e questi studi sono evidenziati sopra. Tuttavia, l'inversione del fotoinvecchiamento a causa di precedenti danni cronici al sole è molto più problematica. Sebbene ci sia un certo numero di studi che sostengono un beneficio significativo da un supplemento antiossidante o crema topica, l'interpretazione dei dati è confusa dalla complessa formulazione degli interventi, con la maggior parte degli studi che utilizzano un cocktail di composti e con la formulazione di creme topiche che forniscono un effetto idratante in sé [ [23](#) , [61](#) , [88](#) , [154](#) ].

### 5.3. Pelle secca

La pelle secca è una condizione comune in genere sperimentata dalla maggior parte delle persone in alcune fasi della loro vita. Può verificarsi in risposta a un particolare regime di cura della pelle, a malattie, farmaci o cambiamenti ambientali di temperatura, flusso d'aria e umidità. La prevalenza della pelle secca aumenta anche con l'età [ [127](#) ]; inizialmente si riteneva che fosse dovuto alla diminuzione del contenuto di acqua o alla produzione di sebo nella pelle quando invecchiamo. Tuttavia, ora è considerato probabile che sia dovuto ad alterazioni nel processo di cheratinizzazione e nel contenuto lipidico dello strato corneo [ [127](#) ].

La patogenesi della pelle secca sta diventando più chiara e sono state identificate tre carenze.

- È stata identificata una carenza di lipidi barriera cutanea, le ceramidi. Questi lipidi sono i principali lipidi intercellulari nello strato corneo e rappresentano il 40-50% dei lipidi totali [ [155](#) ].
- Si ritiene inoltre che una riduzione delle sostanze note come fattore idratante naturale (NMF) [ [156](#) , [157](#) ] sia implicata nella pelle secca. Queste sostanze si trovano nello strato corneo all'interno dei corneociti, dove si legano l'acqua, permettendo al corneocita di rimanere idratato nonostante gli effetti dell'essiccazione dell'ambiente.
- Più recentemente, è stata suggerita una deficienza della rete idratante della pelle nell'epidermide, mediata dai canali d'acqua dell'acquaporina appena scoperti [ [131](#) ].

Il trattamento della pelle secca implica il mantenimento della barriera lipidica e dei componenti naturali idratanti dello strato corneo, generalmente attraverso l'applicazione topica (91), sebbene possa essere utile anche il supporto nutrizionale del derma [ [135](#) , [156](#) ].

Potenziale per la vitamina C per prevenire le condizioni della pelle secca

Studi di colture cellulari hanno dimostrato che l'aggiunta di vitamina C aumenta la produzione di lipidi barriera e induce la differenziazione dei cheratinociti, e da queste osservazioni è stato proposto che la vitamina C possa essere strumentale nella formazione dello strato corneo e possa quindi influenzare l'abilità della pelle per proteggersi dalla perdita d'acqua [ [99](#) , [157](#) ]. Alcuni studi hanno indicato che l'applicazione topica della vitamina C può causare una diminuzione della rugosità, sebbene ciò possa dipendere più dalla formulazione della crema che dal contenuto di vitamina C [ [52](#) , [55](#) ]. Poiché la

maggior parte degli studi in quest'area coinvolgono l'applicazione topica, gli effetti complessi e variabili (pH e composti aggiuntivi) delle formulazioni topiche rendono difficile giungere a una conclusione definitiva sulla disponibilità di vitamina C sulla secchezza cutanea.

#### 5.4. rughe

Le rughe si formano durante l'invecchiamento cronologico e il processo è marcatamente accelerato da fattori esterni come l'esposizione a radiazioni UV o fumo. Si ritiene che la formazione di rughe sia dovuta a cambiamenti nello strato dermico inferiore della pelle [ 22 ], ma si conosce poco sui meccanismi molecolari specifici responsabili. Si ritiene che la perdita di collagene, il deterioramento del collagene e le fibre elastiche e le modifiche alla giunzione dermo-epidermica possano contribuire [ 22 , 120 , 158 , 159 , 160 ]. Un'ipotesi è che la luce UV induca la produzione di citochine, che innescano l'espressione dell'elastasi fibroblastica che causa la degradazione delle fibre elastiche, la perdita di elasticità e la conseguente formazione di rughe.

##### L'effetto della vitamina C sulla formazione delle rughe e l'inversione

La comparsa di rughe o linee sottili nella pelle ha un forte impatto sull'aspetto e pertanto è spesso al centro degli studi di intervento. La maggior parte ha usato applicazioni topiche, generalmente contenenti una miscela di vitamina C e altri antiossidanti o composti naturali, con varia efficacia [ 51 , 52 , 161 ]. Generalmente la dimostrazione della diminuzione delle rughe in questi studi è meno che convincente e la tecnologia per misurare questi cambiamenti è limitata. Più recentemente, sono state utilizzate tecnologie di imaging migliorate e imparziali come gli ultrasuoni per determinare lo spessore dei vari strati cutanei [ 135 , 149 ]. Ancora una volta, l'efficacia delle creme topiche di vitamina C sulla pelle rugosa può dipendere dallo stato di vitamina C della persona coinvolta. Un'indicazione che il miglioramento dello stato di vitamina C potrebbe proteggere dalla formazione delle rughe attraverso una migliore sintesi del collagene deriva dalle differenze misurate nella guarigione delle ferite e nella sintesi del collagene nei fumatori, nei fumatori e nei non fumatori con variazioni associate nello stato di vitamina C nel plasma [ 162 ]. I fumatori avevano livelli di vitamina C esauriti rispetto ai non fumatori; questi livelli potrebbero essere migliorati smettendo di fumare, con un conseguente miglioramento della guarigione delle ferite e della formazione di collagene [ 162 ].

#### 5.5. La guarigione delle ferite

La guarigione delle ferite è un processo complesso con tre principali fasi consecutive e sovrapposte; infiammazione, nuova formazione di tessuto e rimodellamento [ 163 ]. In seguito alla formazione di coagociti e fibrina nella formazione di coaguli di sangue, le cellule infiammatorie vengono reclutate nel sito della ferita. La prima di queste cellule è il neutrofilo, che cancella la ferita di qualsiasi tessuto danneggiato e materiale infetto e segnala il reclutamento di macrofagi tissutali [ 164 ]. I macrofagi continuano a liberare materiale e batteri danneggiati, inclusi i neutrofili esauriti. Fondamentalmente, si ritiene che siano coinvolti nell'orchestrazione del processo di guarigione, nella segnalazione dei fibroblasti per rimodellare il tessuto nel sito della ferita e fornire segnali vitali per la riepitelizzazione e la riparazione del derma [ 163 , 164 ].

La riepitelizzazione ripristina la funzione di barriera della pelle e si manifesta con una combinazione di migrazione e proliferazione dei cheratinociti epidermici che si trovano vicino all'area danneggiata. Le cellule staminali epidermiche possono anche essere coinvolte nella riepitelizzazione [ 163 ]. Oltre allo strato epidermico, anche il derma sottostante deve essere ripristinato. Anche i fibroblasti provenienti da un certo numero di fonti proliferano e si spostano nell'area della lesione [ 165 ], dove sintetizzano componenti della matrice extracellulare. Queste cellule rimuovono il coagulo di fibrina dall'area della ferita, sostituendolo con una matrice di collagene più stabile. Sono anche coinvolti nella contrazione della ferita e nel riordino delle fibre di collagene. La proliferazione dei vasi sanguigni è iniziata dalla produzione di fattori di crescita da macrofagi, cheratinociti e fibroblasti.

In genere, il risultato finale del processo di guarigione è la formazione di una cicatrice. Si tratta di un'area di tessuto fibroso generalmente costituita da collagene disposto in strati unidirezionali, piuttosto che nel normale schema a cestello. Come tale, la forza della pelle nel sito di riparazione non è mai così grande come la pelle non ferita [ 163 ]. Possono verificarsi variazioni nella formazione di cicatrici, con conseguente cheloidi - cicatrici in rilievo e fibrose - o tessuto cicatriziale sottile e debole. In questa fase nessun intervento è stato in grado di prevenire la formazione di tessuto cicatriziale, sebbene l'entità delle cicatrici possa essere migliorata [ 166 ]. Si ritiene che il supporto nutrizionale per la rigenerazione degli strati cutanei sia importante per lo sviluppo di una pelle sana e robusta [ 167 ].

#### Vitamina C e benefici per la guarigione delle ferite

Di tutti gli effetti della vitamina C sulla salute della pelle, il suo effetto benefico sulla guarigione delle ferite è il più drammatico e riproducibile. Questo è direttamente correlato alla sua attività di cofattore per la sintesi del collagene, con alterazioni della cicatrizzazione delle ferite un indicatore precoce di ipovitaminosi C [ 68 , 168 ]. Il turnover della vitamina C nei siti di ferita, a causa sia dell'infiammazione locale che delle richieste di aumento della produzione di collagene, significa che l'integrazione è utile, e sia l'applicazione topica che l'assunzione di nutrienti hanno dimostrato di essere benefica [ 166 , 169 , 170 ]. L'integrazione con vitamina C e vitamina E ha migliorato il tasso di guarigione delle ferite nei bambini con ustioni estese [ 171 ], e i livelli plasmatici di vitamina C nei fumatori, l'astinenza di fumatori e non fumatori erano positivamente associati al tasso di guarigione delle ferite [ 162 ]. Tuttavia, sembrerebbe che l'entità dei benefici dell'assunzione di vitamina C integrata sia, ancora una volta, dipendente dallo status dell'individuo al basale, con qualsiasi beneficio che sia meno evidente se l'apporto nutrizionale è già adeguato [ 167 , 168 ]. Tuttavia, la complessità e la scarsa selezione della popolazione in studio ha spesso reso difficile giungere a conclusioni definitive sull'efficacia degli interventi nutrizionali, come riassunto in una meta-analisi degli effetti di vari trattamenti sulla guarigione dell'ulcera [ 172 ]. In uno studio recente, l'applicazione topica di vitamina C in un gel di silicone ha determinato una significativa riduzione della formazione permanente di cicatrici in una popolazione asiatica [ 166 ].

#### 5.6. Condizioni infiammatorie della pelle

L'infiammazione della pelle è alla base di una serie di condizioni debilitanti come la dermatite atopica, la psoriasi e l'acne, con sintomi quali dolore, secchezza e prurito. La patologia alla base di queste condizioni è complessa e comporta l'attivazione di un'infiammazione autoimmune o allergica con associata generazione di citochine e disfunzione cellulare e conseguente rottura della barriera lipidica epidermica cutanea [ 173 , 174 ]. I trattamenti sono quindi mirati sia all'infiammazione sottostante che alla riparazione e al mantenimento delle strutture epidermiche. La nutrizione gioca un ruolo fondamentale in entrambi questi aspetti e numerosi studi hanno studiato l'impatto della manipolazione dietetica per alleviare le patologie cutanee acute e croniche, sebbene le conclusioni definitive sull'efficacia restino sfuggenti [ 175 , 176 , 177 ]. I trattamenti che comportano un'integrazione con acidi grassi essenziali omega, le vitamine liposolubili E e A sono spesso impiegati nel tentativo di aiutare la generazione delle barriere lipidiche e di trattenere l'umidità nella pelle [ 177 ]. La vitamina C viene spesso utilizzata in formulazioni anti-infiammatorie o come componente di studi nutrizionali, ma la sua efficacia individuale non è stata studiata [ 175 , 176 , 177 ].

#### Vitamina C e infiammazione della pelle

È stato riportato che lo stato di vitamina C è compromesso in soggetti con infiammazione cutanea, con livelli più bassi misurati rispetto a individui non affetti [ 178 , 179 ]. Ciò potrebbe riflettere un aumento del turnover della vitamina C redox-labile, come si è visto in molte condizioni infiammatorie [ 180 , 181 , 182 ] e ci si potrebbe aspettare che lo stato di vitamina C diminuisca sulle numerose funzioni essenziali per le quali è essenziale come dettagliato nelle sezioni precedenti. Recenti studi hanno iniziato a fornire informazioni più dettagliate sulle implicazioni funzionali specifiche per uno stato di

vitamina C subottimale nelle lesioni cutanee infiammate. Uno studio notevole [ 179 ] ha riportato uno stato di vitamina C significativamente compromesso in pazienti con dermatite atopica, con livelli plasmatici compresi tra 6 e 31  $\mu\text{mol} / \text{L}$  (livelli ottimali sani  $> 60 \mu\text{M}$ ) e una relazione inversa tra la vitamina C plasmatica e la ceramide totale livelli nell'epidermide degli individui affetti. Come indicato nelle sezioni precedenti, la ceramide è il principale lipide dello strato corneo e la sua sintesi comporta una fase di idrossilazione essenziale catalizzata dalla ceramide sintasi, un enzima con un requisito del cofattore per la vitamina C [ 100 ]. Quindi il potenziale impatto della vitamina C si estende ben oltre la sua capacità di antiossidante infiammatorio in un contesto patologico.

## 6. Conclusioni

---

Il ruolo della vitamina C nella salute della pelle è stato oggetto di discussione sin dalla sua scoperta negli anni '30 come rimedio allo scorbuto. Il ruolo del co-fattore per il collagene idrossilasi è stata la prima funzione di vitamina C strettamente correlata ai sintomi dello scorbuto e la realizzazione dell'importanza di questa funzione per il mantenimento della salute della pelle per tutta la vita umana ha portato all'ipotizzato beneficio per la salute della pelle vitamina C. Inoltre, l'attività antiossidante della vitamina C lo ha reso un eccellente candidato come fattore protettivo contro l'irradiazione UV. Queste due ipotesi hanno guidato la maggior parte della ricerca sul ruolo della vitamina C e della salute della pelle fino ad oggi.

Le seguenti informazioni sono disponibili a seguito di una ricerca sul ruolo della vitamina C nella salute della pelle, e la [Tabella 2](#) e la [Tabella 4](#) elencano un campione di studi chiave:

- I fibroblasti cutanei hanno un'assoluta dipendenza dalla vitamina C per la sintesi del collagene e per la regolazione dell'equilibrio di collagene / elastina nel derma. Vi sono ampi dati in vitro con cellule coltivate che dimostrano questa dipendenza. Inoltre, la supplementazione di vitamina C degli animali ha dimostrato una migliore sintesi del collagene in vivo.
- I cheratinociti della pelle hanno la capacità di accumulare alte concentrazioni di vitamina C, e questo in associazione con la vitamina E offre protezione contro l'irradiazione UV. Questa informazione è disponibile da studi in vitro con cellule in coltura, con informazioni di supporto da studi su animali e umani.
- L'analisi dei cheratinociti in coltura ha dimostrato che la vitamina C influenza l'espressione genica degli enzimi antiossidanti, l'organizzazione e l'accumulo di fosfolipidi e promuove la formazione dello strato corneo e la differenziazione dell'epitelio in generale.
- La consegna di vitamina C nella pelle attraverso l'applicazione topica rimane difficile. Sebbene alcuni studi sull'uomo abbiano suggerito un effetto benefico per quanto riguarda la protezione da irradiazione UV, le formulazioni più efficaci contengono sia le vitamine C che E, più un veicolo di consegna.
- Una buona salute della pelle è positivamente associata al consumo di frutta e verdura in numerosi studi di intervento ben eseguiti. Il componente attivo nel frutto e nei vegetali responsabili del beneficio osservato non è identificato e l'effetto è probabilmente multi-fattoriale, sebbene lo stato di vitamina C sia strettamente allineato con l'assunzione di frutta e verdura.
- I segni dell'invecchiamento nella pelle umana possono essere migliorati attraverso la somministrazione di vitamina C. Numerosi studi lo supportano, sebbene la misurazione dei cambiamenti della pelle sia difficile. Alcuni studi includono misure obiettive di deposizione di collagene e profondità delle rughe.
- La fornitura di vitamina C alla pelle aiuta notevolmente la guarigione delle ferite e riduce al minimo la formazione di cicatrici sollevate. Questo è stato dimostrato in numerosi studi clinici su esseri umani e animali.

## Ringraziamenti

---

La stesura di questa recensione è stata finanziata dall'Università di Otago e Zespri International. Nessun costo aggiuntivo è stato ottenuto per pubblicare in accesso aperto. Anitra Carr è il destinatario di un Consiglio di ricerca sanitaria della Nuova Zelanda Sir Charles Hercus Health Research Fellowship.

## Contributi degli autori

---

Juliet Pullar e Margreet Vissers hanno scritto la maggior parte della recensione, con input e modifiche da Anitra Carr.

## Conflitto di interessi

---

Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse. Zespri International, un finanziatore parziale, non ha avuto alcuna influenza sulla selezione del materiale da trattare, né sulla focalizzazione e interpretazione degli studi esaminati.

## Riferimenti

---

1. Weller RH, John A., Savin J., Dahl M. La funzione e struttura della pelle. 5a ed. Wiley-Blackwell; Massachusetts, MA, USA: 2008. [ [Google Scholar](#) ]
2. Patton KT, Thibodeau GA Anthony's Textbook of Anatomy & Physiology. Elsevier; Amsterdam, Paesi Bassi: 2012. [ [Google Scholar](#) ]
3. Wickett RR, Visscher MO Struttura e funzione della barriera epidermica. Am. J. Infect. Controllo. 2006; 34 : 15. doi: 10.1016 / j.ajic.2006.05.295. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
4. Marchi R. La barriera dello strato corneo: l'ultima frontiera. J. Nutr. 2004; 134 : 2017-2021. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
5. Proksch E., Brandner JM, Jensen JM La pelle: una barriera indispensabile. Exp. Dermatol. 2008; 17 : 1063-1072. doi: 10.1111 / j.1600-0625.2008.00786.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
6. Blume-Peytavi U., Kottner J., Sterry W., Hodin MW, Griffiths TW, Watson RE, Hay RJ, Griffiths CE Condizioni e patologie cutanee associate all'età: Prospettive attuali e opzioni future. Gerontologo. 2016; 56 : 230-242. doi: 10,1093 / geront / gnw003. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
7. Park K. Ruolo dei micronutrienti nella salute e nella funzionalità della pelle. Biomol. Ther. 2015; 23 : 207-217. doi: 10.4062 / biomolther.2015.003. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
8. Boelsma E., Van de Vijver LP, Goldbohm RA, Klopping-Ketelaars IA, Hendriks HF, Roza L. Condizioni della pelle umana e sue associazioni con concentrazioni di nutrienti nel siero e nella dieta. Am. J. Clin. Nutr. 2003; 77 : 348-355. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
9. Brescoll J., Daveluy S. Una revisione della vitamina B12 in dermatologia. Am. J. Clin. Dermatol. 2015; 16 : 27-33. doi: 10.1007 / s40257-014-0107-3. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
10. Fedeles F., Murphy M., Rothe MJ, Grant-Kels JM Nutrition e malattie bollose della pelle. Clin. Dermatol. 2010; 28 : 627-643. doi: 10.1016 / j.clindermatol.2010.03.036. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
11. Sauberlich HE Una storia di scorbuto e vitamina C. In: Packer L., Fuchs J., editori. Vitamina C in salute e malattia. 1 ° ed. Marcel Dekker, Inc .; New York, NY, USA: 1997. pp. 1-24. [ [Google Scholar](#) ]
12. Talarico V., Aloe M., Barreca M., Galati MC, Raiola G. Ti ricordi lo scorbuto? Clin. Ther. 2014; 165 : 253-256. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

13. Alqanatish JT, Alqahtani F., Alsewairi WM, Al-kenazian S. Scorbuto infantile: una causa insolita del rifiuto di camminare in un bambino. *Pediatr. Rheumatol.* 2015; 13 : 23. doi: 10.1186 / s12969-015-0020-1. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
14. Peterkofsky B. Requisito di ascorbato per idrossilazione e secrezione di procollagene: rapporto con l'inibizione della sintesi del collagene nello scorbuto. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 54 : 1135-1140. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
15. Ellinger S., Stehle P. Efficacia dell'integrazione vitaminica in situazioni con disturbi della cicatrizzazione delle ferite: risultati degli studi di intervento clinico. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Cura.* 2009; 12 : 588-595. doi: 10.1097 / MCO.0b013e328331a5b5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
16. Ross R., Benditt EP Wound healing e formazione di collagene: II. Struttura fine nello scorbuto sperimentale. *J. Cell Biol.* 1962; 12 : 533-551. doi: 10.1083 / jcb.12.3.533. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
17. Hodges RE, Baker EM, Hood J., Sauberlich HE, March SC Scorbuto sperimentale nell'uomo. *Am. J. Clin. Nutr.* 1969; 22 : 535-548. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
18. Hodges RE, Hood J., Canham JE, Sauberlich HE, Baker EM Manifestazioni cliniche della carenza di acido ascorbico nell'uomo. *Am. J. Clin. Nutr.* 1971; 24 : 432-443. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
19. Evans JR, Lawrenson JG Integratori vitaminici e minerali antiossidanti per rallentare la progressione della degenerazione maculare senile. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 doi: 10.1002 / 14651858.CD000254.pub4. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
20. Placzek M., Gaube S., Kerkmann U., Gilbertz KP, Herzinger T., Haen E., Przybilla B. Il danno al DNA indotto dall'ultravioletto B nell'epidermide umana viene modificato dall'acido ascorbico antiossidanti e D-alfa-tocoferolo . *J. Investig. Dermatol.* 2005; 124 : 304-307. doi: 10.1111 / j.0022-202X.2004.23560.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
21. Stewart MS, Cameron GS, Pence BC I nutrienti antiossidanti proteggono dal danno ossidativo indotto da UVB al DNA dei cheratinociti di topo in coltura. *J. Investig. Dermatol.* 1996; 106 : 1086-1089. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12339344. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
22. Baumann L. Invecchiamento cutaneo e suo trattamento. *J. Pathol.* 2007; 211 : 241-251. doi: 10.1002 / path.2098. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
23. Zussman J., Ahdout J., Kim J. Vitamine e photoaging: i dati scientifici supportano il loro uso? *Marmellata. Acad. Dermatol.* 2010; 63 : 507-525. doi: 10.1016 / j.jaad.2009.07.037. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
24. Langton AK, Sherratt MJ, Griffiths CE, Watson RE Una nuova ruga sulla vecchia pelle: il ruolo delle fibre elastiche nell'invecchiamento della pelle. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2010; 32 : 330-339. doi: 10.1111 / j.1468-2494.2010.00574.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
25. Rhie G., Shin MH, Seo JY, Choi WW, Cho KH, Kim KH, Park KC, Eun HC, Chung JH Aging - e cambiamenti dipendenti dal fotoaging degli antiossidanti enzimatici e non enzimatici nell'epidermide e nel derma della pelle umana in vivo. *J. Investig. Dermatol.* 2001; 117 : 1212-1217. doi: 10.1046 / j.0022-202x.2001.01469.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
26. Shindo Y., Witt E., Han D., Epstein W., Packer L. Enzimi e antiossidanti non enzimatici nell'epidermide e nel derma della pelle umana. *J. Investig. Dermatol.* 1994; 102 : 122-124. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12371744. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

27. McArdle F., Rhodes LE, Parslew R., Jack CI, Friedmann PS, Jackson MJ Lo stress ossidativo indotto da UVR nella pelle umana in vivo: effetti della supplementazione orale di vitamina C. *Radic gratuito. Biol. Med.* 2002; 33 : 1355-1362. doi: 10.1016 / S0891-5849 (02) 01042-0. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
28. Kirk JE Vitamine e ormoni. Academic Press; New York, NY, USA: 1962. pp. 83-92. [ [Google Scholar](#) ]
29. Schaus R. Il contenuto di vitamina C dell'ipofisi umana, della corteccia cerebrale, del cuore e del muscolo scheletrico e la sua relazione con l'età. *Am. J. Clin. Nutr.* 1957; 5 : 3. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
30. Yavorsky M., Almaden P., Re CG Il contenuto di vitamina C dei tessuti umani. *J. Biol. Chem.* 1934; 106 : 525-529. [ [Google Scholar](#) ]
31. Lloyd BB, Sinclair HM Chapter 1, pp. 369-471. In: Bourne GH, Kidder GW, editori. *Biochimica e Fisiologia della Nutrizione*. Academic Press; New York, NY, USA: 1953. [ [Google Scholar](#) ]
32. Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, Simcock JW, Vissers MC L'ascorbato del muscolo scheletrico umano è altamente reattivo ai cambiamenti nell'assunzione di vitamina C e nelle concentrazioni plasmatiche. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97 : 800-807. doi: 10.3945 / ajcn.112.053207. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
33. Shindo Y., Witt E., Han D., Packer L. Effetti dose-risposta dell'irradiazione ultravioletta acuta su antiossidanti e marcatori molecolari di ossidazione nell'epidermide murina e nel derma. *J. Investig. Dermatol.* 1994; 102 : 470-475. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12373027. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
34. Shindo Y., Witt E., Packer L. Meccanismi di difesa antiossidante nell'epidermide murina e nel derma e le loro risposte alla luce ultravioletta. *J. Investig. Dermatol.* 1993; 100 : 260-265. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12469048. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
35. Wheeler LA, Aswad A., Connor MJ, Lowe N. Esaurimento del glutatione cutaneo e induzione dell'infiammazione da 8-methoxypsoralen più radiazioni UVA. *J. Investig. Dermatol.* 1986; 87 : 658-662. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12456380. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
36. Weber SU, Thiele JJ, Cross CE, Packer L. Vitamina C, acido urico e gradienti del glutatione nello strato corneo murino e la loro suscettibilità all'esposizione all'ozono. *J. Investig. Dermatol.* 1999; 113 : 1128-1132. doi: 10.1046 / j.1523-1747.1999.00789.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
37. Steiling H., Longet K., Moodycliffe A., Mansourian R., Bertschy E., Smola H., Mauch C., Williamson G. Sodio-dipendente trasportatore di vitamina C trasportatore isoforme nella pelle: distribuzione, cinetica ed effetto di Stress ossidativo indotto da UVB. *Radic gratuito. Biol. Med.* 2007; 43 : 752-762. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2007.05.001. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
38. Lauer AC, Groth N., Haag SF, Darvin ME, Lademann J., Meinke MC Assorbimento dose-dipendente di vitamina C e attività di scavenging radicale in pelle umana misurata con spettroscopia di risonanza paramagnetica elettronica in vivo. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2013; 26 : 147-154. doi: 10.1159 / 000350833. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
39. Mandl J., Szarka A., Banhegyi G. Vitamina C: aggiornamento su fisiologia e farmacologia. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157 : 1097-1110. doi: 10.1111 / j.1476-5381.2009.00282.x. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
40. May JM La famiglia di trasportatori di acido ascorbico SLC23: Garantire che si ottiene e mantenere la dose giornaliera di vitamina C. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164 : 1793-1801. doi: 10.1111 / j.1476-5381.2011.01350.x. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

41. Savini I., Rossi A., Pierro C., Avigliano L., Catani MV SVCT1 e SVCT2: proteine chiave per l'assorbimento di vitamina C. *Aminoacidi*. 2008; 34 : 347-355. doi: 10.1007 / s00726-007-0555-7. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
42. Rajan DP, Huang W., Dutta B., Devoe LD, Leibach FH, Ganapathy V., Prasad PD Trasportatore di vitamina C placentare dipendente dal sodio C (SVCT2): clonazione molecolare e funzione di trasporto. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 262 : 762-768. doi: 10.1006 / bbrc.1999.1272. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
43. Levine M., Cantilena CC, Dhariwal KR Cinetica in situ e requisiti dell'acido ascorbico. *World Rev. Nutr. Dieta.* 1993; 72 : 114-127. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
44. Levine M., Conry-Cantilena C., Wang Y., Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A., Graumlich JF, King J., et al. Farmacocinetica della vitamina C in volontari sani: evidenza di un assegno alimentare raccomandato. *Proc. Natl. Acad. Sci. STATI UNITI D'AMERICA.* 1996; 93 : 3704-3709. doi: 10.1073 / pnas.93.8.3704. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
45. Levine M., Dhariwal KR, Washko P., Welch R., Wang YH, Cantilena CC, Yu R. Acido ascorbico e cinetica di reazione in situ: un nuovo approccio ai requisiti vitaminici. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1992; 38 : 169-172. doi: 10.3177 / jnsv.38.Special\_169. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
46. Levine M., Dhariwal KR, Welch RW, Wang Y., Park JB Determinazione dei requisiti ottimali di vitamina C nell'uomo. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 62 : 1347-1356. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
47. Carr AC, Frei B. Verso un nuovo assegno dietetico raccomandato per la vitamina C a base di antiossidanti e effetti sulla salute nell'uomo. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69 : 1086-1107. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
48. Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, Simcock JW, Vissers MC Uno studio randomizzato di biodisponibilità allo stato stazionario di vitamina C. Nutrienti sintetici versus naturali (derivati da kiwi). 2013; 5 : 3684-3695. doi: 10.3390 / nu5093684. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
49. Costa A., Pereira ESP, Assumpção CE, Dos Santos FBC, Ota FS, De Oliveira Pereira M., Fidelis MC, Fávoro R., Langen SSB, De Arruda LHF, et al. Valutazione degli effetti clinici e della sicurezza di un integratore orale a base di proteine marine, vitamina C, estratto di semi d'uva, zinco e estratto di pomodoro nel miglioramento dei segni visibili dell'invecchiamento cutaneo negli uomini. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015; 8 : 319-328. doi: 10.2147 / CCID.S79447. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
50. Fuchs J., Kern H. Modulazione dell'infiammazione cutanea indotta dalla luce UV mediante D -alfa-tocoferolo e acido L -ascorbico: uno studio clinico che utilizza la radiazione solare simulata. *Radic gratuito. Biol. Med.* 1998; 25 : 1006-1012. doi: 10.1016 / S0891-5849 (98) 00132-4. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
51. Nusgens BV, Humbert P., Rougier A., Colige AC, Haftek M., Lambert CA, Richard A., Creidi P., Lapiere CM La vitamina C applicata topicamente migliora il livello di mRNA di collagene I e III, i loro enzimi di elaborazione e inibitore tissutale della matrice metalloproteinasi 1 nel derma umano. *J. Investig. Dermatol.* 2001; 116 : 853-859. doi: 10.1046 / j.0022-202x.2001.01362.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
52. Humbert PG, Haftek M., Creidi P., Lapiere C., Nusgens B., Richard A., Schmitt D., Rougier A., Zahouani H. Acido ascorbico topico sulla pelle fotoincisa. Valutazione clinica, topografica e ultrastrutturale: studio in doppio cieco vs placebo. *Exp. Dermatol.* 2003; 12 : 237-244. doi: 10.1034 / j.1600-0625.2003.00008.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]



53. Lee WR, Shen SC, Kuo-Hsien W., Hu CH, Fang JY Laser e microdermoabrasione migliorano e controllano la somministrazione topica di vitamina C. *J. Investig. Dermatol.* 2003; 121 : 1118-1125. doi: 10.1046 / j.1523-1747.2003.12537.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
54. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, fotoprotezione UV Pinnell SR combinata con antiossidanti topici vitamina C e vitamina E. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48 : 866-874. doi: 10.1067 / mjd.2003.425. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
55. Sauermann K., Jaspers S., Koop U., Wenck H. La vitamina C applicata topicamente aumenta la densità delle papille dermiche nella pelle umana invecchiata. *BMC Dermatol.* 2004; 4 : 13. doi: 10.1186 / 1471-5945-4-13. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
56. Pinnell SR Fotodamage cutaneo, stress ossidativo e protezione antiossidante topica. *Marmellata. Acad. Dermatol.* 2003; 48 : 1-22. doi: 10.1067 / mjd.2003.16. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
57. Stamford NPJ Stabilità, penetrazione transdermica ed effetti cutanei dell'acido ascorbico e dei suoi derivati. *J. Cosmet. Dermatol.* 2012; 11 : 310-317. doi: 10.1111 / jocd.12006. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
58. Nayama S., Takehana M., Kanke M., Itoh S., Ogata E., Kobayashi S. Effetti protettivi del sodio- L -ascorbil-2 fosfato sullo sviluppo del danno indotto da UVB nella pelle di topo coltivata. *Biol. Pharm. Toro.* 1999; 22 : 1301-1305. doi: 10.1248 / bpb.22.1301. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
59. Kobayashi S., Takehana M., Itoh S., Ogata E. Effetto protettivo del magnesio- L -ascorbil-2 fosfato contro i danni della pelle indotti dall'irradiazione UVB. *Photochem. Photobiol.* 1996; 64 : 224-228. doi: 10.1111 / j.1751-1097.1996.tb02447.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
60. Maia Campos PM, Gaspar LR, Goncalves GM, Pereira LH, Semprini M., Lopes RA Effetti comparativi dell'acido retinoico o dell'acido glicolico veicolati in diverse formulazioni topiche. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015 : 650316. doi: 10.1155 / 2015/650316. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
61. Pinnell SR, Yang H., Omar M., Monteiro-Riviere N., DeBuys HV, Walker LC, Wang Y., Levine M. Topico acido L -ascorbico: Studi di assorbimento percutaneo. *Dermatol. Surg.* 2001; 27 : 137-142. doi: 10.1097 / 00042728-200102000-00008. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
62. Yamamoto I., Muto N., Murakami K., Akiyama J. La sintesi del collagene nei fibroblasti cutanei umani è stimolata da una forma stabile di acido ascorbico, 2-O-alfa-glucopiranosil- L -ascorbico. *J. Nutr.* 1992; 122 : 871-877. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
63. Yamamoto I., Suga S., Mitoh Y., Tanaka M., Muto N. Attività antiscorbutica dell'acido L -acido ascorbico 2-glucoside e sua disponibilità come integratore di vitamina C in ratti normali e porcellini d'India. *J. Pharmacobio-Dyn.* 1990; 13 : 688-695. doi: 10.1248 / bpb1978.13.688. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
64. Jurkovic P., Sentjurc M., Gasperlin M., Kristl J., Pecar S. Protezione della pelle contro i radicali liberi indotti dall'ultravioletto con ascorbil palmitato in microemulsioni. *Euro. J. Pharm. Biopharm.* 2003; 56 : 59-66. doi: 10.1016 / S0939-6411 (03) 00062-6. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
65. Wu Y., Zheng X., Xu XG, Li YH, Wang B., Gao XH, Chen HD, Yatskayer M., Oresajo C. Effetti protettivi di un complesso antiossidante topico contenente vitamine C ed E e acido ferulico contro l'ultravioletto fotodamage indotto da irradiazione in donne cinesi. *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12 : 464-468. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

66. Xu TH, Chen JZ, Li YH, Wu Y., Luo YJ, Gao XH, Chen HD Studio su viso diviso di siero acido ascorbico al 23.8% L nel trattamento di pelle foto invecchiata. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11 : 51-56. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
67. Serrano G., Almudever P., Serrano JM, Milara J., Torrens A., Exposito I., Cortijo J. Fosfatidilcolina liposomi come vettori per migliorare il trattamento topico dell'acido ascorbico dei disturbi della pelle. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015; 8 : 591-599. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
68. Carr AC, Vissers MC Una buona alimentazione: ipovitaminosi C associata a depressione dell'umore e scarsa guarigione della ferita. *NZ Med. J.* 2012; 125 : 107-109. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
69. Hinek A., Kim HJ, Wang Y., Wang A., muffole TF Il sodio L -ascorbato migliora la deposizione di fibre elastiche da parte dei fibroblasti dalla pelle umana normale e patologica. *J. Dermatol. Sci.* 2014; 75 : 173-182. doi: 10.1016 / j.jdermsci.2014.05.011. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
70. Ivanov V., Ivanova S., Kalinovskiy T., Niedzwiecki A., Rath M. L'inibizione della sintesi del collagene mediante calcio e bloccanti del canale del sodio può essere mitigata dall'acido ascorbico e dal palmitato ascorbico. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2016; 6 : 26-35. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
71. Kivirikko KI, Myllyla R., Pihlajaniemi T. Idrossilazione proteica: Prolil 4-idrossilasi, un enzima con quattro substrati e una subunità multifunzionale. *FASEB J.* 1989; 3 : 1609-1617. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
72. May JM, Harrison FE Ruolo della vitamina C nella funzione dell'endotelio vascolare. *Antioxid. Segnale Redox.* 2013; 19 : 2068-2083. doi: 10.1089 / ars.2013.5205. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
73. Kishimoto Y., Saito N., Kurita K., Shimokado K., Maruyama N., Ishigami A. L'acido ascorbico migliora l'espressione di collagene di tipo 1 e tipo 4 e SVCT2 nei fibroblasti di pelle umana in coltura. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 430 : 579-584. doi: 10.1016 / j.bbrc.2012.11.110. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
74. Maggio JM, Qu ZC Trasporto e accumulo intracellulare di vitamina C nelle cellule endoteliali: rilevanza per la sintesi del collagene. *Arco. Biochem. Biophys.* 2005; 434 : 178-186. doi: 10.1016 / j.abb.2004.10.023. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
75. Azione Miller RL, Elsas LJ, Priest RE Ascorbato su lisilidrossilasi umana normale e mutante da fibroblasti dermici in coltura. *J. Investig. Dermatol.* 1979; 72 : 241-247. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12531702. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
76. Parsons KK, Maeda N., Yamauchi M., Banes AJ, Koller BH Sintesi dell'acido ascorbico del collagene nei topi. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290 : 1131-1139. doi: 10.1152 / ajpendo.00339.2005. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
77. Pihlajaniemi T., Myllyla R., Kivirikko KI Prolyl 4-hydroxylase e il suo ruolo nella sintesi del collagene. *J. Hepatol.* 1991; 13 : 2-7. doi: 10.1016 / 0168-8278 (91) 90002-S. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
78. Duarte TL, Cooke MS, Jones GD L'analisi del profilo genetico rivela nuovi ruoli protettivi per la vitamina C nelle cellule della pelle umana. *Radic gratuito. Biol. Med.* 2009; 46 : 78-87. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2008.09.028. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

79. Takahashi Y., Takahashi S., Shiga Y., Yoshimi T., Miura T. Induzione ipossica di prolile 4-idrossilasi alfa (I) in cellule in coltura. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 : 14139-14146. doi: 10.1074 / jbc.275.19.14139. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
80. Geesin JC, Darr D., Kaufman R., Murad S., Pinnell SR L'acido ascorbico aumenta in modo specifico i livelli di RNA messaggero procollagene di tipo I e di tipo III in fibroblasti cutanei umani. *J. Investig. Dermatol.* 1988; 90 : 420-424. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12460849. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
81. Davidson JM, LuValle PA, Zoia O., Quaglino D., Jr., Giro M. L'ascorbato regola in modo differenziale la biosintesi dell'elastina e del collagene nelle cellule muscolari lisce vascolari e nei fibroblasti cutanei mediante meccanismi pretradazionali. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 : 345-352. doi: 10.1074 / jbc.272.1.345. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
82. Phillips CL, Combs SB, Pinnell SR Effetti dell'acido ascorbico sulla proliferazione e sintesi del collagene in relazione all'età del donatore di fibroblasti dermici umani. *J. Investig. Dermatol.* 1994; 103 : 228-232. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12393187. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
83. Tajima S., Pinnell SR L'acido ascorbico migliora preferenzialmente la trascrizione del gene del collagene di tipo I e III nei fibroblasti della pelle umana. *J. Dermatol. Sci.* 1996; 11 : 250-253. doi: 10.1016 / 0923-1811 (95) 00640-0. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
84. Agrawal S., Kumar A., Dhali TK, Majhi SK Confronto dello stato ossidante-antiossidante in pazienti con vitiligine e popolazione sana. *Kathmandu Univ. Med. J.* 2014; 12 : 132-136. doi: 10.3126 / kumj.v12i2.13660. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
85. Nagata C., Nakamura K., Wada K., Oba S., Hayashi M., Takeda N., Yasuda K. Associazione di grassi alimentari, verdure e micronutrienti antiossidanti con invecchiamento cutaneo in donne giapponesi. *Br. J. Nutr.* 2010; 103 : 1493-1498. doi: 10.1017 / S0007114509993461. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
86. Bissett DL, Chatterjee R., Hannon DP Effetto fotoprotettivo degli antiossidanti che eliminano il superossido contro il danno cronico cutaneo indotto da radiazioni ultraviolette nel topo nudo. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1990; 7 : 56-62. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
87. Shukla A., Rasik AM, Patnaik GK Esaurimento di glutazione ridotto, acido ascorbico, vitamina E e enzimi di difesa antiossidanti in una ferita cutanea guaritrice. *Radic gratuito. Res.* 1997; 26 : 93-101. doi: 10.3109 / 10715769709097788. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
88. Steenvoorden DP, Van Henegouwen GM L'uso di antiossidanti endogeni per migliorare la fotoprotezione. *J. Photochem. Photobiol. B.* 1997; 41 : 1-10. doi: 10.1016 / S1011-1344 (97) 00081-X. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
89. Darr D., Dunston S., Faust H., Pinnell S. Efficacia degli antiossidanti (vitamina C ed E) con e senza filtri solari come fotoprotettori topici. *Acta Derm Venereol.* 1996; 76 : 264-268. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
90. DeBuys HV, Levy SB, Murray JC, Madey DL, Pinnell SR Gli approcci moderni alla fotoprotezione. *Dermatol. Clin.* 2000; 18 : 577-590. doi: 10.1016 / S0733-8635 (05) 70208-4. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
91. Dreher F., Gabard B., Schwindt DA, Maibach HI La melatonina topica in combinazione con le vitamine E e C protegge la pelle dall'eritema indotto da ultravioletti: uno studio umano in vivo. *Br. J. Dermatol.* 1998; 139 : 332-339. doi: 10.1046 / j.1365-2133.1998.02447.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

92. Mukai K. Studio cinetico della reazione dei derivati della vitamina C con tocoferossile (radicale di vitamina E) e radicali fenossilici sostituiti in soluzione. *Biochim. Biophys. Acta.* 1989; 993 : 168-173. doi: 10.1016 / 0304-4165 (89) 90159-1. [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

93. Tanaka K., Hashimoto T., Tokumaru S., Iguchi H., Kojo S. Le interazioni tra vitamina C e vitamina E sono osservate nei tessuti di ratti intrinsecamente scorbutici. *J. Nutr.* 1997; 127 : 2060-2064. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

94. Kameyama K., Sakai C., Kondoh S., Yonemoto K., Nishiyama S., Tagawa M., Murata T., Ohnuma T., Quigley J., Dorsky A., et al. Effetto inibitorio del magnesio L -ascorbil-2-fosfato (VC-PMG) sulla melanogenesi in vitro e in vivo. *Marmellata. Acad. Dermatol.* 1996; 34 : 29-33. doi: 10.1016 / S0190-9622 (96) 90830-0. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

95. Matsuda S., Shibayama H., Hisama M., Ohtsuki M., Iwaki M. Effetti inibitori di un nuovo derivato ascorbico, disodio isostearyl 2-O- L -ascorbil fosfato sulla melanogenesi. *Chem. Pharm. Toro.* 2008; 56 : 292-297. doi: 10.1248 / cpb.56.292. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

96. Ebanks JP, Wickett RR, Boissy RE Meccanismi che regolano la pigmentazione della pelle: l'ascesa e la caduta della colorazione della carnagione. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10 : 4066-4087. doi: 10.3390 / ijms10094066. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

97. Pasonen-Seppanen S., Suhonen TM, Kirjavainen M., Suihko E., Urtti A., Miettinen M., Hyttinen M., Tammi M., Tammi R. La vitamina C migliora la differenziazione di una linea cellulare di cheratinociti continui (REK ) nell'epidermide con normale strato ultrastrutturale corneo e barriera funzionale di permeabilità. *Histochem. Cellula. Biol.* 2001; 116 : 287-297. doi: 10.1007 / s004180100312. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

98. Ponc M., Weerheim A., Kempenaar J., Mulder A., Gooris GS, Bouwstra J., Mommaas AM La formazione di lipidi barriera competenti nell'epidermide umana ricostruita richiede la presenza di vitamina C. *J. Investig. Dermatol.* 1997; 109 : 348-355. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12336024. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

99. Savini I., Catani MV, Rossi A., Duranti G., Melino G., Avigliano L. Caratterizzazione della differenziazione dei cheratinociti indotta dall'acido ascorbico: Coinvolgimento della proteina chinasi C e omeostasi della vitamina C. *J. Investig. Dermatol.* 2002; 118 : 372-379. doi: 10.1046 / j.0022-202x.2001.01624.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

100. Uchida Y., Behne M., Quiec D., Elias PM, Holleran WM Vitamina C stimola la produzione di sfingolipidi e marcatori di formazione di barriera nelle colture di cheratinociti umani sommersi. *J. Investig. Dermatol.* 2001; 117 : 1307-1313. doi: 10.1046 / j.0022-202x.2001.01555.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

101. Kim KP, Shin KO, Park K., Yun HJ, Mann S., Lee YM, Cho Y. La vitamina C stimola la produzione di ceramide epidermica regolando i suoi enzimi metabolici. *Biomol. Ther.* 2015; 23 : 525-530. doi: 10.4062 / biomolther.2015.044. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

102. Marionnet C., Vioux-Chagnoleau C., Pierrard C., Sok J., Asselineau D., Bernerd F. Morfogenesi della giunzione dermo-epidermica in un modello di pelle ricostruita: Effetti benefici della vitamina C. *Exp. Dermatol.* 2006; 15 : 625-633. doi: 10.1111 / j.1600-0625.2006.00454.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

103. Vissers MC, Gunningham SP, Morrison MJ, Dachs GU, Currie MJ Modulazione del fattore-1 inducibile da ipossia alfa in cellule primarie coltivate mediante ascorbato intracellulare. *Radic gratuito. Biol. Med.* 2007; 42 : 765-772. doi: 10.1016 / j.freeradbiomed.2006.11.023. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

104. Vissers MC, Kuiper C., Dachs GU Regolamento delle diossigenasi dipendenti da diossigenatarato e implicazioni per il cancro. *Biochem. Soc. Trans.* 2014; 42 : 945-951. doi: 10.1042 / BST20140118. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

105. Vissers MC, Lee WG, Hampton MB Regolazione dell'apoptosi da parte della vitamina C. Protezione specifica del macchinario apoptotico dall'esposizione a ossidanti clorurati. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 : 46835-46840. doi: 10.1074 / jbc.M107664200. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

106. Kao J., Huey G., Kao R., Stern R. L'acido ascorbico stimola la produzione di glicosaminoglicani nei fibroblasti in coltura. *Exp. Mol. Pathol.* 1990; 53 : 1-10. doi: 10.1016 / 0014-4800 (90) 90020-E. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

107. Kang JS, Kim HN, Jung DJ, Kim JE, Mun GH, Kim YS, Cho D., Shin DH, Hwang YI, Lee WJ Regolamento della produzione di IL-8 e MCP-1 indotta da UVB nei cheratinociti della pelle aumentando assorbimento di vitamina C attraverso la redistribuzione di SVCT-1 dal citosol alla membrana. *J. Investig. Dermatol.* 2007; 127 : 698-706. doi: 10.1038 / sj.jid.5700572. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

108. Savini I., D'Angelo I., Ranalli M., Melino G., Avigliano L. Il mantenimento dell'acido ascorbico nelle cellule HaCaT previene la formazione di radicali e l'apoptosi da parte dei raggi UV-B. *Radic gratuito. Biol. Med.* 1999; 26 : 1172-1180. doi: 10.1016 / S0891-5849 (98) 00311-6. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

109. Tebbe B., Wu S., Geilen CC, Eberle J., Kodelja V., Orfanos CE L -Acido ascorbico inibisce la perossidazione lipidica indotta da UVA e la secrezione di IL-1alpha e IL-6 in cheratinociti umani in coltura in vitro. *J. Investig. Dermatol.* 1997; 108 : 302-306. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12286468. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

110. Minor EA, Court BL, Young JI, Wang G. Ascorbate induce una traslocazione di dieci undici (Tet) methylcytosine diossigenasi-mediata generazione di 5-hydroxymethylcytosine. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 : 13669-13674. doi: 10.1074 / jbc.C113.464800. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

111. Blaschke K., Ebata KT, Karimi MM, Zepeda-Martinez JA, Goyal P., Mahapatra S., Tam A., Laird DJ, Hirst M., Rao A., et al. La vitamina C induce la demetilazione del DNA Tet-dipendente e uno stato simile alla blastocisti nelle cellule ES. *Natura.* 2013; 500 : 222-226. doi: 10.1038 / natura12362. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

112. Yin R., Mao SQ, Zhao B., Chong Z., Yang Y., Zhao C., Zhang D., Huang H., Gao J., Li Z., et al. L'acido ascorbico aumenta l'ossidazione della 5-metilcitosina mediata da Tet e promuove la demetilazione del DNA nei mammiferi. *Marmellata. Chem. Soc.* 2013; 135 : 10396-10403. doi: 10.1021 / ja4028346. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

113. Song CX, He C. Potenziali ruoli funzionali di intermedi di demetilazione del DNA. *Tendenze Biochem. Sci.* 2013; 38 : 480-484. doi: 10.1016 / j.tibs.2013.07.003. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

114. Lian CG, Xu Y., Ceol C., Wu F., Larson A., Dresser K., Xu W., Tan L., Hu Y., Zhan Q., et al. La perdita di 5-idrossimetilcososina è un segno distintivo epigenetico del melanoma. *Cellula.* 2012; 150 : 1135-1146. doi: 10.1016 / j.cell.2012.07.033. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

115. Gustafson CB, Yang C., Dickson KM, Shao H., Van Booven D., Porto JW, Liu ZJ, Wang G. Riprogrammazione epigenetica delle cellule di melanoma mediante trattamento con vitamina C. *Clin. Epigenet.* 2015; 7 : 51. doi: 10.1186 / s13148-015-0087-z. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

116. Kuiper C., Vissers MC Ascorbate come co-fattore per le diossigenasi dipendenti da Fe e 2 ossoglutarati: Attività fisiologica nella crescita e nella progressione del tumore. *Davanti. Oncol.* 2014; 4 : 359. doi: 10.3389 / fonc.2014.00359. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
117. Lin JR, Qin HH, Wu WY, He SJ, Xu JH La vitamina C protegge dall'apoptosi indotta dall'irradiazione UV attraverso la riattivazione dei geni silenti soppressori del tumore p21 e p16 in un modo di demetilazione del DNA Tet-dipendente nelle cellule di cancro della pelle umana. *Cancro Biother. Radiopharm.* 2014; 29 : 257-264. doi: 10.1089 / cbr.2014.1647. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
118. Le miscele di Valacchi G., Sticozzi C., Belmonte G., Cervellati F., Demaude J., Chen N., Krol Y., Oresajo C. Vitamina C prevengono il danno ossidativo indotto dall'ozono nei cheratinociti umani come valutazione iniziale di protezione dall'inquinamento. *PIÙ UNO.* 2015; 10 : e0131097. doi: 10.1371 / journal.pone.0131097. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
119. Valacchi G., Muresan XM, Sticozzi C., Belmonte G., Pecorelli A., Cervellati F., Demaude J., Krol Y., Oresajo C. Il danno provocato dall'ozono nel modello 3D-kkin è impedito dalla vitamina topica Applicazione di miscele di composti C e vitamina E. *J. Dermatol. Sci.* 2016; 82 : 209-212. doi: 10.1016 / j.jdermsci.2016.02.007. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
120. Puizina-Ivic N. Invecchiamento cutaneo. *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2008; 17 : 47-54. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
121. Farage MA, Miller KW, Elsner P., Maibach HI Fattori intrinseci ed estrinseci nell'invecchiamento della pelle: una revisione. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2008; 30 : 87-95. doi: 10.1111 / j.1468-2494.2007.00415.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
122. Fenske NA, Lober CW Cambiamenti strutturali e funzionali del normale invecchiamento cutaneo. *Marmellata. Acad. Dermatol.* 1986; 15 : 571-585. doi: 10.1016 / S0190-9622 (86) 70208-9. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
123. Kang S., Fisher GJ, Voorhees JJ Photoaging: patogenesi, prevenzione e trattamento. *Clin. Geriatr. Med.* 2001; 17 : 643-659. doi: 10.1016 / S0749-0690 (05) 70091-4. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
124. El-Domyati M., Attia S., Saleh F., Brown D., Birk DE, Gasparro F., Ahmad H., Uitto J. Invecchiamento intrinseco e photoaging: studio comparativo istopatologico, immunoistochimico e ultrastrutturale di pelle. *Exp. Dermatol.* 2002; 11 : 398-405. doi: 10.1034 / j.1600-0625.2002.110502.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
125. Lopez-Torres M., Shindo Y., Packer L. Effetto dell'età sugli antiossidanti e sui marcatori molecolari del danno ossidativo nell'epidermide murina e nel derma. *J. Investig. Dermatol.* 1994; 102 : 476-480. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12373032. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
126. Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ Aspetti molecolari dell'invecchiamento cutaneo. *Maturitas.* 2011; 69 : 249-256. doi: 10.1016 / j.maturitas.2011.04.011. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
127. White-Chu EF, Reddy M. Pelle secca negli anziani: complessità di un problema comune. *Clin. Dermatol.* 2011; 29 : 37-42. doi: 10.1016 / j.clindermatol.2010.07.005. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
128. Papakonstantinou E., Roth M., Karakiulakis G. Acido ialuronico: una molecola chiave nell'invecchiamento della pelle. *Derm.-Endocrinol.* 2012; 4 : 253-258. doi: 10.4161 / derm.21923. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

129. Monnat RJ, Jr. "... riscritto nella pelle": indizi per la biologia della pelle e l'invecchiamento della malattia ereditaria. *J. Investig. Dermatol.* 2015; 135 : 1484-1490. doi: 10.1038 / jid.2015.88.

[ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

130. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel MK, Trost A., Richter K. Stress ossidativo nell'invecchiamento della pelle umana. *Biomolecole.* 2015; 5 : 545-589. doi: 10.3390 / biom5020545.

[ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

131. Draelos ZD Invecchiamento della pelle: il ruolo della dieta: fatti e controversie. *Clin. Dermatol.* 2013; 31 : 701-706. doi: 10.1016 / j.clindermatol.2013.05.005. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

[ [Google Scholar](#) ]

132. Marini A. Bellezza dall'interno. Funziona davvero? *Hautarzt.* 2011; 62 : 614-617. doi: 10.1007 / s00105-011-2138-5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

133. Cosgrove MC, Franco OH, Granger SP, Murray PG, Mayes AE Assunzioni di nutrienti alimentari e aspetto pelle-invecchiamento tra donne americane di mezza età. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 : 1225-1231. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

134. Pezdirc K., Hutchesson M., Whitehead R., Ozakinci G., Perrett D., Collins CE L'assunzione dietetica può influenzare la percezione e l'aspetto misurato? Una revisione sistematica. *Nutr. Res.* 2015; 35 : 175-197. doi: 10.1016 / j.nutres.2014.12.002. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

135. Bertuccelli G., Zerbinati N., Marcellino M., Nanda Kumar NS, He F., Tsepakolenko V., Cervi J., Lorenzetti A., Marotta F. Effetto di un nutraceutico fermentato controllato dalla qualità sui marcatori di invecchiamento della pelle: Uno studio antiossidante a doppio cieco. *Exp. Ther. Med.* 2016; 11 : 909-916. doi: 10.3892 / etm.2016.3011. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

[ [Google Scholar](#) ]

136. Qin H., Zheng X., Zhong X., Shetty AK, Elias PM, Bollag WB Aquaporin-3 nei cheratinociti e pelle: il suo ruolo e l'interazione con la fosfolipasi D2. *Arco. Biochem. Biophys.* 2011; 508 : 138-143. doi: 10.1016 / j.abb.2011.01.014. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

[ [Google Scholar](#) ]

[ [Google Scholar](#) ]

137. Podda M., Traber MG, Weber C., Yan LJ, Packer L. L'irradiazione UV esaurisce gli antiossidanti e causa il danno ossidativo in un modello di pelle umana. *Radic gratuito. Biol. Med.* 1998; 24 : 55-65. doi: 10.1016 / S0891-5849 (97) 00142-1. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

138. Buettner GR, Motten AG, Chignell CE Rilevazione ESR del radicale libero ascorbico endogeno nella pelle di topo: miglioramento della produzione di radicali durante l'irradiazione UV dopo applicazione topica di clorpromazina. *Photochem. Photobiol.* 1987; 46 : 161-162. doi: 10.1111 / j.1751-1097.1987.tb04751.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

139. Miura K., Green AC Antiossidanti dietetici e melanoma: evidenze provenienti da studi di coorte e di intervento. *Nutr. Cancro.* 2015; 67 : 867-876. doi: 10.1080 / 01635581.2015.1053499. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

[ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

140. Vile GF, Tyrrell RM UVA danno ossidativo indotto dalle radiazioni ai lipidi e alle proteine in vitro e nei fibroblasti della pelle umana dipende dal ferro e dall'ossigeno singoletto. *Radic gratuito. Biol. Med.* 1995; 18 : 721-730. doi: 10.1016 / 0891-5849 (94) 00192-M. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

[ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

[ [Google Scholar](#) ]

141. Sander CS, Chang H., Salzmann S., Muller CS, Ekanayake-Mudiyanselage S., Elsner P., Thiele JJ Il fotoaging è associato all'ossidazione delle proteine nella pelle umana in vivo. *J. Investig. Dermatol.* 2002; 118 : 618-625. doi: 10.1046 / j.1523-1747.2002.01708.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

[ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

[ [Google Scholar](#) ]

142. Berneburg M., Plettenberg H., Krutmann J. Photoaging della pelle umana. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2000; 16 : 239-244. doi: 10.1034 / j.1600-0781.2000.160601.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
143. Kligman LH, Kligman AM La natura del photoaging: la sua prevenzione e riparazione. *Photo-Dermatologia.* 1986; 3 : 215-227. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
144. Trojahn C., Dobos G., Blume-Peytavi U., Kottner J. La funzione barriera cutanea: Differenze tra invecchiamento intrinseco ed estrinseco. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2015; 150 : 687-692. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
145. Darr D., Combs S., Dunston S., Manning T., Pinnell S. La vitamina C topica protegge la pelle porcina dai danni indotti dalle radiazioni ultraviolette. *Br. J. Dermatol.* 1992; 127 : 247-253. doi: 10.1111 / j.1365-2133.1992.tb00122.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
146. Mikirova NA, Ichim TE, Riordan NH Effetto anti-angiogenico di alte dosi di acido ascorbico. *J. Transl. Med.* 2008; 6 : 50. doi: 10.1186 / 1479-5876-6-50. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
147. Nakamura T., Pinnell SR, Darr D., Kurimoto I., Itami S., Yoshikawa K., Streilein JW La vitamina C abroga gli effetti deleteri della radiazione UVB sull'immunità cutanea con un meccanismo che non dipende dal TNF-alfa . *J. Investig. Dermatol.* 1997; 109 : 20-24. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12276349. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
148. Eberlein-Konig B., Placzek M., Przybilla B. Effetto protettivo contro le scottature di acido ascorbico sistemico combinato (vitamina C) e d-alfa-tocoferolo (vitamina E) *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38 : 45-48. doi: 10.1016 / S0190-9622 (98) 70537-7. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
149. Crisan D., Roman I., Crisan M., Scharffetter-Kochanek K., Badea R. Il ruolo della vitamina C nel respingere i confini dell'invecchiamento cutaneo: un approccio ecografico. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015; 8 : 463-470. doi: 10.2147 / CCID.S84903. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
150. Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Iannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR Una soluzione antiossidante topica contenente vitamine C ed E stabilizzata dall'acido ferulico protegge la pelle umana dai danni provocati dall'irradiazione ultravioletta. *Marmellata. Acad. Dermatol.* 2008; 59 : 418-425. doi: 10.1016 / j.jaad.2008.05.004. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
151. Ambra KT, Shiman MI, Badiavas EV L'uso di antiossidanti nella tossicità cutanea indotta dalla radioterapia. *Integr. Cancer Ther.* 2014; 13 : 38-45. doi: 10.1177 / 1534735413490235. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
152. Lin FH, Lin JY, Gupta RD, Tournas JA, Burch JA, Selim MA, Monteiro-Riviere NA, Grichnik JM, Zielinski J., Pinnell SR L'acido ferulico stabilizza una soluzione di vitamine C ed E e raddoppia la fotoprotezione della pelle . *J. Investig. Dermatol.* 2005; 125 : 826-832. doi: 10.1111 / j.0022-202X.2005.23768.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
153. Grether-Beck S., Marini A., Jaenicke T., Krutmann J. Fotoprotezione efficace della pelle umana contro infrarossi Radiazione da antiossidanti topici applicati: Risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato dal veicolo. *Photochem. Photobiol.* 2015; 91 : 248-250. doi: 10.1111 / php.12375. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
154. Traikovich SS Uso dell'acido ascorbico topico e dei suoi effetti sulla topografia della pelle fotodametrica. *Arco. Otolaryngol. Collo al collo.* 1999; 125 : 1091-1098. doi: 10.1001 / archotol.125.10.1091. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]



155. Jungersted JM, Hellgren LI, Jemec GB, Agner T. Lipidi e funzione barriera cutanea - Una prospettiva clinica. *Contacta Dermat.* 2008; 58 : 255-262. doi: 10.1111 / j.1600-0536.2008.01320.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

156. Rawlings AV, Scott IR, Harding CR, Bowser PA Stratum corneo idratazione a livello molecolare. *J. Investig. Dermatol.* 1994; 103 : 731-741. doi: 10.1111 / 1523-1747.ep12398620. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

157. Boyce ST, Supp AP, Swope VB, Warden GD Vitamina C regola vitalità dei cheratinociti, barriera epidermica e membrana basale in vitro e riduce la contrazione della ferita dopo l'innesto di sostituti della pelle in coltura. *J. Investig. Dermatol.* 2002; 118 : 565-572. doi: 10.1046 / j.1523-1747.2002.01717.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

158. Craven NM, Watson RE, Jones CJ, Shuttleworth CA, Kielty CM, Griffiths CE Le caratteristiche cliniche della pelle umana fotodimittata sono associate a una riduzione del collagene VII. *Br. J. Dermatol.* 1997; 137 : 344-350. doi: 10.1111 / j.1365-2133.1997.tb03736.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

159. Sachs DL, Rittie L., Chubb HA, Orringer J., Fisher G., Voorhees JJ L'ipo-collagenesi nella pelle fotoattiva predice la risposta ai cosmeceutici anti-invecchiamento. *J. Cosmet. Dermatol.* 2013; 12 : 108-115. doi: 10.1111 / jocd.12037. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

160. Contet-Audonneau JL, Jeanmaire C., Pauly G. Uno studio istologico delle strutture delle rughe umane: confronto tra aree esposte al sole del viso, con o senza rughe e aree protette dal sole. *Br. J. Dermatol.* 1999; 140 : 1038-1047. doi: 10.1046 / j.1365-2133.1999.02901.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

161. Thomas JR, Dixon TK, Bhattacharyya TK Effetti di attualità sul processo di invecchiamento della pelle. *Facciale Surg. Clin. Nord Am.* 2013; 21 : 55-60. doi: 10.1016 / j.fsc.2012.11.009. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

162. Sorensen LT, Toft BG, Rygaard J., Ladelund S., Paddon M., James T., Taylor R., Gottrup F. Effetto del fumo, smettere di fumare e cerotto alla nicotina sulla dimensione della ferita, vitamina C e sistemica marcatori del metabolismo del collagene. *Chirurgia.* 2010; 148 : 982-990. doi: 10.1016 / j.surg.2010.02.005. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

163. Gurtner GC, Werner S., Barrandon Y., Longaker MT Riparazione e rigenerazione delle ferite. *Natura.* 2008; 453 : 314-321. doi: 10.1038 / natura07039. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

164. MP Rodero, Khosrotehrani K. Modulazione curativa delle ferite cutanee da parte dei macrofagi. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2010; 3 : 643-653. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

165. Ilina O., Friedl P. Meccanismi di migrazione cellulare collettiva a colpo d'occhio. *J. Cell Sci.* 2009; 122 : 3203-3208. doi: 10.1242 / jcs.036525. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

166. Yun IS, Yoo HS, Kim YO, Rah DK Migliore aspetto della cicatrice con l'uso combinato di gel di silicone e vitamina C per i pazienti asiatici: una serie comparativa di casi. *Aesthet. Plast. Surg.* 2013; 37 : 1176-1181. doi: 10.1007 / s00266-013-0210-5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

167. Thompson C., Fuhrman MP Nutrienti e guarigione delle ferite: ancora alla ricerca del proiettile magico. *Nutr. Clin. Pract.* 2005; 20 : 331-347. doi: 10.1177 / 0115426505020003331. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

168. Young ME Malnutrizione e guarigione delle ferite. *Cuore polmone* 1988; 17 : 60-67. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

169. Lund CC, Crandon JH Acido ascorbico e guarigione delle ferite umane. *Ann. Surg.* 1941; 114 : 776-790. doi: 10.1097 / 00000658-194110000-00019. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

170. Basketter DA, IR bianco, Kullavanijaya P., Tresukosol P., Wichaidit M., McFadden JP Influenza della vitamina C sulla provocazione di dermatite allergica da contatto a p-fenilendiammina. *Contacta Dermat.* 2016; 74 : 368-372. doi: 10.1111 / cod.12576. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

171. Barbosa E., Faintuch J., Machado Moreira EA, Goncalves da Silva VR, Lopes Pereima MJ, Martins Fagundes RL, Filho DW L'integrazione di vitamina E, vitamina C e zinco attenua lo stress ossidativo nei bambini ustionati: A randomized, double - studio pilota cieco, controllato con placebo. *J. Burn Care Res.* 2009; 30 : 859-866. doi: 10.1097 / BCR.0b013e3181b487a8. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

172. Ubbink DT, Santema TB, Stoekenbroek RM Cura delle ferite sistemiche: una meta-revisione delle revisioni sistematiche di cochrane. *Surg. Technol. Int.* 2014; 24 : 99-111. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

173. Furue M., Kadono T. "Marcia infiammatoria della pelle" nella dermatite atopica e nella psoriasi. *Inflamm. Res.* Doi 2017: 10.1007 / s00011-017-1065-z. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

174. Han H., Roan F., Ziegler SF La marcia atopica: intuizioni attuali sulla disfunzione della barriera cutanea e citochine derivate da cellule epiteliali. *Immunol. Rev.* 2017; 278 : 116-130. doi: 10.1111 / imr.12546. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

175. Liakou AI, Theodorakis MJ, Melnik BC, Pappas A., Zouboulis CC Studi clinici nutrizionali in dermatologia. *J. Drugs Dermatol.* 2013; 12 : 1104-1109. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

176. Rackett SC, Rothe MJ, Grant-Kels JM Diet e dermatologia. Il ruolo della manipolazione alimentare nella prevenzione e nel trattamento dei disturbi cutanei. *Marmellata. Acad. Dermatol.* 1993; 29 : 447-461. doi: 10.1016 / 0190-9622 (93) 70210-K. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

177. Pappas A., Liakou A., Zouboulis CC Nutrizione e pelle. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016; 17 : 443-448. doi: 10.1007 / s11154-016-9374-z. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

178. Leveque N., Robin S., Muret P., Mac-Mary S., Makki S., Berthelot A., Kantelip JP, Humbert P. Valutazione in vivo di ferro e acido ascorbico nel derma psoriasico. *Acta Derm. Venereol.* 2004; 84 : 2-5. doi: 10,1080 / 00015550310014717. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

179. Shin J., Kim YJ, Kwon O., Kim NI, Cho Y. Associazioni tra vitamina C plasmatica, ceramide epidermica e gravità clinica della dermatite atopica. *Nutr. Res. Pract.* 2016; 10 : 398-403. doi: 10.4162 / nrp.2016.10.4.398. [ [Articolo gratuito di PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

180. Kallner AB, Hartmann D., Hornig DH Sui requisiti dell'acido ascorbico nell'uomo: turnover stazionario e pool corporeo nei fumatori. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34 : 1347-1355. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

181. Evans-Olders R., Eintracht S., Hoffer LJ Origine metabolica dell'ipovitaminosi C in pazienti acutamente ospedalizzati. *Nutrizione.* 2010; 26 : 1070-1074. doi: 10.1016 / j.nut.2009.08.015. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

182. Gan R., Eintracht S., Hoffer LJ Vitamina C carenza in un ospedale universitario. *Marmellata. Coll. Nutr.* 2008; 27 : 428-433. doi: 10.1080 / 07315724.2008.10719721. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

183. Findik RB, Ilkaya F., Guresci S., Guzel H., Karabulut S., Karakaya J. Effetto della vitamina C sulla struttura del collagene dei legamenti cardinali e uterosacrali durante la gravidanza. Euro. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 201 : 31-35. doi: 10.1016 / j.ejogrb.2016.03.022. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
184. Silverstein RJ, Landsman AS Gli effetti di una dose moderata e alta di vitamina C sulla guarigione delle ferite in un modello di cavia controllato. J. Foot Ankle Surg. 1999; 38 : 333-338. doi: 10.1016 / S1067-2516 (99) 80004-0. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
185. Quevedo WC, Jr., Holstein TJ, Dyckman J., McDonald CJ, Isaacson EL Inibizione di abbronzatura e immunosoppressione indotta da UVR da applicazioni topiche di vitamine C ed E alla pelle di topi senza pelo (h / h). Res cellula pigmentata. 2000; 13 : 89-98. doi: 10.1034 / j.1600-0749.2000.130207.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
186. Lee C., Yang H., Kim S., Kim M., Kang H., Kim N., An S., Koh J., Jung H. Valutazione dell'effetto antirughe di un acido ascorbico caricato sciogliere la patch microneedle attraverso uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo. Int. J. Cosmet. Sci. 2016; 38 : 375-381. doi: 10.1111 / ics.12299. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
187. Valacchi G., Pecorelli A., Belmonte G., Pambianchi E., Cervellati F., Lynch S., Krol Y., Oresajo C. Effetti protettivi di topici composti di vitamina C composti contro i danni provocati dall'ozono nella pelle umana. J. Investig. Dermatol. 2017; 137 : 1373-1375. doi: 10.1016 / j.jid.2017.01.034. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

---

Gli articoli dai nutrienti sono forniti qui per gentile concessione di **Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)**