

## MECANISME ȘI EFECTE ALE APLICĂRII VITAMINEI C LA NIVEL CUTANAT

## MECHANISMS AND EFFECTS OF APPLYING VITAMIN C AT THE SKIN LEVEL

ANA MARIA ALEXANDRA STĂNESCU\*, MARIA MAGDALENA CONSTANTIN\*\*,  
MIHAI CRISTIAN DUMITRAȘCU\*\*\*, CAMELIA CRISTINA DIACONU\*\*\*\*, AIDA PETCA\*,\*\*\*\*,  
FLORICA ȘANDRU\*,\*\*\*\*

### Rezumat

Pielea este cel mai mare organ multi-funcțional din organism, aspectul său reflectând, în general, starea de sănătate. Pielea normală conține concentrații mari de vitamina C, cu niveluri comparabile cu alte țesuturi ale corpului și cu mult peste concentrațiile plasmatiche. Vitamina C este implicată în formarea barierei pielii și a colagenului în derm și joacă un rol fiziologic la nivelul pielii împotriva oxidării, în combaterea ridurilor și protecției împotriva radiațiilor UV. Vitamina C poate fi aplicată topic, deși eficacitatea acesteia depinde de formula cremei sau serului folosit, de concentrație și de condiția pielii în momentul aplicării.

**Cuvinte cheie:** vitamina C, topic, îmbătrânire, protecție UV.

### Summary

The skin is the largest multi-functional organ in the body, its appearance generally reflecting the general health status. Normal skin contains high levels of vitamin C, with levels comparable to other body tissues and well above plasma levels. Vitamin C is involved in the formation of the skin and collagen barrier in the dermis and plays a physiological role in the skin against oxidation, in the fight against wrinkles and protection against UV radiation. Vitamin C can be applied topically, although its effectiveness depends on the formula of the cream or serum used, the concentration and the condition of the skin at the time of application.

**Keywords:** vitamin C, topical, aging, UV protection.

Intrat în redacție: 24.10.2019

Acceptat: 28.11.2019

Received: 24.10.2019

Accepted: 28.11.2019

\* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România  
“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

\*\* Spitalul Clinic Colentina, București, România  
Colentina Clinical Hospital, Bucharest, Romania

\*\*\* Spitalul Universitar de Urgență București, România  
University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

\*\*\*\* Spitalul Clinic de Urgență București, România  
Clinical Emergency Hospital of Bucharest, Romania

\*\*\*\*\* Spitalul Universitar de Urgență “Elias”, București, România  
“Elias” University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

## Introducere

Pielea este cel mai mare organ multifuncțional din organism, aspectul său reflectând, în general, starea de sănătate. Pielea are multe funcții, dar rolul său fundamental este de a oferi o interfață de protecție între mediul extern și țesuturile unei persoane, oferind protecție împotriva amenințărilor mecanice și chimice, agenți patogeni, radiații ultraviolete și chiar deshidratare.

Starea nutrițională, atât din punct de vedere al macronutrienților, cât și al micronutrienților este importantă pentru sănătatea și aspectul pielii, de asemenea, starea nutrițională este vitală pentru menținerea funcționării normale a pielii în timpul sintezei de colagen și al diferențierii keratinocitelor (1).

De multe ori nutrienții alimentari nu pot ajunge cu ușurință la celulele din straturile ultraperiferice ale epidermei, iar aceste celule primesc puțin sprijin nutritiv (2). Nutrienții pot fi furnizați prin aplicare cutanată, cu toate acestea, stratul cornos funcționează ca o barieră ce împiedică trecerea multor substanțe, fiind puțin probabil ca nutrienții livrați prin aplicarea topică să pătrundă cu ușurință în straturile inferioare ale dermului (3).

Organismul uman nu este capabil să sintetizeze vitamina C, din cauza absenței enzimei L-glucono-gamma lactone oxidază, în ciuda dozelor mari de suplimentare orală, doar o mică parte din vitamina C va fi disponibilă din punct de vedere biologic și va fi activă la nivel cutanat (4).

### Mecanismul vitaminei C la nivel cutanat

Vitamina C (acid ascorbic) este un simplu carbohidrat cu greutate moleculară mică, esențială pentru organism ca vitamină solubilă în apă. Deși vitamina C este un antioxidant important, oamenii obțin vitamina C doar din dietă, deoarece nu au capacitatea de a o sintetiza (5).

Pielea normală conține concentrații mari de vitamina C, cu niveluri comparabile cu alte țesuturi ale corpului și cu mult peste concentrațiile plasmatiche, ceea ce sugerează acumularea activă din circulație. Nivelul de vitamina C este mai scăzut în pielea îmbătrânită

## Introduction

The skin is the largest multi-functional organ in the body, its appearance generally reflecting the health status. The skin has many functions, but its fundamental role is to provide a protective interface between the external environment and a person's tissues, providing protection against mechanical and chemical threats, pathogens, ultraviolet radiation and even dehydration.

The nutritional status, both from the point of view of the macronutrients and the micronutrients, is important for the health and appearance of the skin, and also the nutritional status is vital for maintaining the normal functioning of the skin during collagen synthesis and keratinocyte differentiation (1).

Often, food nutrients cannot easily reach the cells in the outermost layers of the epidermis, and these cells receive little nutritional support (2). Nutrients can be provided by skin application, however, the corneal layer acts as a barrier that prevents the passage of many substances, and nutrients delivered by topical application are unlikely to penetrate easily into the deep layers of the dermis (3).

The human body is unable to synthesize vitamin C, because of the absence of the enzyme L-glucono-gamma lactone oxidase. Despite high doses of oral supplementation, only a small percentage of vitamin C will be biologically available and active at skin level (4).

### Mechanisms of vitamin C actions at the skin level

Vitamin C (ascorbic acid) is a simple low molecular weight carbohydrate, essential for the body as a water soluble vitamin. Although vitamin C is an important antioxidant, people get vitamin C only from the diet, because they do not have the ability to synthesize it (5).

Normal skin contains high levels of vitamin C, with levels comparable to other tissues in the body and well above plasma concentrations, suggesting active accumulation in the circulation. Vitamin C levels are lower in aging or photolysed skin. Excessive exposure to oxidant stress by pollutants or UV irradiation is associated with much lower levels of vitamin C in the epidermal layer (6,7).

sau fotolezată. Expunerea excesivă la stresul oxidant prin poluanți sau iradierea UV este asociată cu niveluri mult reduse de vitamina C din stratul epidermic (6,7).

Conținutul de acid ascorbic în epiderm este cu 425% mai mare decât conținutul în derm și există un gradient de concentrație de acid ascorbic în keratinocitele epidermice (8).

Este cunoscut faptul că există două mecanisme de transport al acidului ascorbic la nivelul pielii și acestea depind de cotransportorul de sodiu-ascorbat-1 și cotransportorul de sodiu-ascorbat-2. Cotransportorii de sodiu-ascorbat, transportori specifici de vitamina C dependenți de sodiu, există în diferite țesuturi și organe pentru absorbția și transportul vitaminei C. Fibroblastele dermice prezintă două mecanisme de transport al vitaminei C, cu afinitate ridicată și cu afinitate scăzută, care pot fi legate de concentrațiile plasmatiche ale acidului ascorbic sau ale stărilor de stres, demonstrând că particularitățile de transport ale vitaminei C din piele pot fi asociate cu vindecarea, antioxidarea și efectele antitumorale (9).

Vitamina C este implicată în formarea barierei pielii și a colagenului în derm și joacă un rol fiziologic la nivelul pielii împotriva oxidării, în combaterea ridurilor și în căile semnalului de creștere și diferențiere a celulelor, care sunt legate de apariția și dezvoltarea diferitelor boli de piele (10).

### Aplicarea topică a vitaminei C

Vitamina C poate fi aplicată topic, deși eficacitatea acesteia depinde de formula cremei sau serului folosit. Vitamina C, ca o moleculă solubilă în apă, este respinsă de bariera fizică a celulelor epidermice diferențiate. Când nivelul pH-ului este sub 4 și vitamina C este prezentă ca acid ascorbic, apare o oarecare penetrare, însă nu este cunoscut dacă acest lucru duce la creșterea nivelului vitaminei C în stratul cornos compromis metabolic (11).

S-a depus un efort mare în dezvoltarea derivaților de acid ascorbic în scopul aplicării topice. Derivații trebuie să asigure stabilizarea moleculei din oxidare și să poată depăși bariera cutanată. Vitamina C este disponibilă în mai multe forme active, dintre toate formele, acidul L-

The content of ascorbic acid in the epidermis is 425% higher than the content in the dermis and there is a concentration gradient of ascorbic acid in the epidermal keratinocytes (8).

It is known that there are two transport mechanisms of ascorbic acid in the skin and these depend on the sodium-ascorbate-1 transporter and the sodium-ascorbate-2 transporter. Sodium-ascorbate transporters, sodium-specific vitamin C transporters, exist in various tissues and organs for the uptake and transport of vitamin C. Dermal fibroblasts have two transport mechanisms of vitamin C (high-affinity and low-affinity) related to plasma concentrations of ascorbic acid or stress states, demonstrating that the transport particularities of vitamin C in the skin may be associated with healing, anti-oxidation and antitumor effects (9).

Vitamin C is involved in the formation of the skin barrier and collagen in the dermis and plays a physiological role in the skin against oxidation, in the fight against wrinkles and in the signaling pathways of growth and differentiation of cells, which are linked to the appearance and development of various skin diseases (10).

### Topical application of vitamin C

Vitamin C can be applied topically, although its effectiveness depends on the formula of the cream or serum used. Vitamin C, as a water-soluble molecule, is rejected by the physical barrier of differentiated epidermal cells. When the pH level is below 4 and vitamin C is present as ascorbic acid, some penetration occurs, but it is not known if this increases the level of vitamin C in the metabolic layer (11).

Great efforts have been made for the development of ascorbic acid derivatives for topical application. The derivatives must ensure the stabilization of the molecule from oxidation and be able to overcome the skin barrier. Vitamin C is available in several active forms, of all forms, L-ascorbic acid is the most biologically active and most studied (12).

L-ascorbic acid is a hydrophilic, unstable and charged molecule, resulting in poor skin penetration due to the hydrophobic character of the corneal layer (13). Reducing the acidity of L-ascorbic acid to a pH below 3.5 is an effective method for improving its stability and

ascorbic este cel mai activ biologic și cel mai mult studiat (12).

Acidul L-ascorbic este o moleculă hidrofilă, instabilă și încărcată, rezultând o slabă penetrare cutanată din cauza caracterului hidrofob al stratului cornos (13). Reducerea acidității acidului L-ascorbic la un pH sub 3,5 este o metodă eficientă pentru îmbunătățirea stabilității și permeabilității sale, iar adăugarea acidului ferulic ajută atât la stabilizarea moleculei, cât și la obținerea unei acidități cu un pH sub 3,5 (14). Alte două formule topice ale vitaminei C includ ascorbil-6-palmitat și fosfat de ascorbil de magneziu, ambele fiind forme lipofile, esterificate de vitamina C, stabile la pH neutru (15).

Studii recente sugerează că încapsularea într-o formă liposferică poate ajuta la transportul în straturile inferioare ale epidermei și ar putea duce la o absorbție crescută. Cu toate acestea, cea mai relevantă pentru eficacitatea aplicării topice este probabil nivelul plasmatic al individului: dacă nivelul plasmatic este saturat, atunci se pare că aplicarea topică nu crește conținutul de vitamina C la nivel cutanat (16).

Concentrația optimă de vitamina C depinde de formula acesteia. Pentru ca un produs să aibă o semnificație biologică, trebuie să aibă o concentrație de vitamina C mai mare de 8%. Concentrațiile peste 20% nu cresc semnificația biologică și pot provoca iritații. Produsele disponibile la scară largă au în general concentrații cuprinse între 10% și 20% (13).

### **Acțiunea vitaminei C**

Îmbătrânirea cutanată - ca și celelalte componente ale organismului uman, pielea este supusă unor modificări cauzate de procesul de îmbătrânire naturală. Schimbările în aspectul pielii sunt adesea primele semne vizibile ale îmbătrânirii și acest lucru poate avea implicații asupra bunăstării noastre emoționale și mentale. Îmbătrânirea poate fi privită din două planuri, pe de o parte îmbătrânirea naturală, iar pe de altă parte îmbătrânirea cauzată de mediu. Modificările datorate îmbătrânirii cauzate de mediu sunt de obicei suprapuse celor care apar în mod natural, ceea ce face deseori dificilă distincția între cele două (14).

*Rolul vitaminei C în prevenirea îmbătrânirii pielii.* Capacitatea vitaminei C de a limita

permeability, and the addition of ferulic acid helps both to stabilize the molecule and achieve acidity with a pH below 3.5 (14). Other two topical formulations of vitamin C include ascorbyl-6-palmitate and magnesium ascorbate phosphate, both being lipophilic, esterified vitamin C forms, stable at neutral pH (15).

Recent studies suggest that encapsulation in a lipospheric form may help transport to the deeper layers of the epidermis and may lead to increased absorption. However, the most relevant for the effectiveness of the topical application is probably the plasma level of the individual: if the plasma level is saturated, then it appears that the topical application does not increase the vitamin C content at the skin level (16).

The optimal concentration of vitamin C depends on its formula. For a product to have biological significance, it must have a vitamin C concentration of more than 8%. Concentrations above 20% do not increase the biological significance and may cause irritation. The widely available products generally have concentrations between 10% and 20% (13).

### **The actions of vitamin C**

Skin aging - like the other components of the human body, the skin is subject to changes caused by the natural aging process. Skin changes are often the first visible signs of aging and this can have implications on our emotional and mental well-being. Aging can be regarded from two points of view, on the one hand the natural aging, and on the other hand the aging caused by the environment. Changes due to aging caused by the environment are usually superimposed on those that occur naturally, which often makes difficult the distinction between the two (14).

*The role of vitamin C in preventing skin aging.* The ability of vitamin C to limit natural aging is difficult to differentiate from its ability to prevent or slow down aging due to the environment, with limited information on the relationship between vitamin C levels and overall skin deterioration.

With aging, the thickness of the dermal layer is reduced, there are fewer fibroblasts and mast cells, less collagen production and reduced

îmbătrânirea naturală este greu de diferențiat de capacitatea sa de a preveni sau încetini îmbătrânirea cauzată de mediu, existând informații limitate despre relația dintre nivelurile de vitamina C și deteriorarea generală a pielii.

Prin îmbătrânire se reduce grosimea stratului dermic, sunt mai puține fibroblaste și mastocite, o producție mai mică de collagen și o vascularizare redusă, mai exact, în timpul îmbătrânirii, există o degradare treptată a componentelor extracelulare ale matricei, în special elastină și collagen (17).

Vitamina C este esențială pentru biosinteza de collagen și se crede că are un efect antiaging. Tot vitamina C servește ca și cofactor pentru prolil și lisil hidroxilază, enzime cheie care reticulează și stabilizează fibrele de collagen. și sinteza III de collagen. Vitamina C crește expresia genică a collagenului și sinteza inhibitorului tisular al MMP-1, ceea ce scade degradarea collagenului (18,19,20). S-a demonstrat că aplicarea zilnică a vitaminei C topic în concentrație de 3% pe o perioadă de patru luni a dus la o creștere semnificativă a densității papilelor dermice (21).

*Efect antipigmentar.* Vitamina C joacă un rol de agent antipigmentant, prin interacțiunea cu ionii de cupru în situsurile active ale tirozinazei și inhibă acțiunea enzimei tirozinaza - principala enzimă responsabilă pentru conversia tirozinei în melanină - scăzând astfel formarea melaninei (22). Vitamina C în concentrație de 25%, aplicată topic, a determinat o scădere semnificativă a pigmentării cauzată de melasma după 16 săptămâni de tratament, cu toate acestea, efectele sale clinice pot să nu fie la fel de eficiente ca și alte produse de actualitate care conțin hidrochinonă (23).

*Vitamina C și protecția UV.* S-a stabilit că vitamina C limitează daunele provocate de expunerea la UV, acest tip de vătămare este direct mediat de un proces generator de radicali, iar protecția este în primul rând legată de activitatea antioxidantă a vitaminei C. Se pare că lumina UV epuizează conținutul de vitamina C în epidermă. Vitamina C previne peroxidarea lipidelor în cheratinocitele cultivate în urma expunerii la UV și, de asemenea, protejează cheratinocitul de apoptoză și crește supraviețuirea celulelor (24,25,26).

vascularization, more precisely, during aging, there is a gradual degradation of the extracellular components of the matrix, especially elastin and collagen (17).

Vitamin C is essential for collagen biosynthesis and is believed to have an anti-aging effect. Vitamin C also serves as a cofactor for prolyl and lysyl hydroxylase, key enzymes that cross-link and stabilize collagen fibers and collagen synthesis III. Vitamin C increases collagen gene expression and tissue inhibitor synthesis of MMP-1, which decreases collagen degradation (18,19,20). Daily application of topical vitamin C at a concentration of 3% over a four-month period has been shown to lead to a significant increase in the density of dermal papillae (21).

*Anti-pigmentation effect.* Vitamin C plays a role of anti-pigmenting agent, by interacting with copper ions in the active sites of tyrosinase and inhibits the action of the tyrosinase enzyme - the main enzyme responsible for the conversion of tyrosine into melanin - thus decreasing melanin formation (22). Topically applied 25% vitamin C caused a significant decrease in pigmentation caused by melasma after 16 weeks of treatment, however, its clinical effects may not be as effective as other topical products containing hydroquinone (23).

*Vitamin C and UV protection.* It has been established that vitamin C limits the damage caused by exposure to UV, this type of injury is directly mediated by a radical-generating process, and protection is primarily related to the antioxidant activity of vitamin C. UV light seems to deplete the vitamin C content in the epidermis. Vitamin C prevents lipid peroxidation in keratinocytes grown after exposure to UV and also protects keratinocytes from apoptosis and increases cell survival (24,25,26).

There is a synergy between vitamin C and vitamin E, the combination being particularly effective against UV radiation; this combination also decreases the inflammation induced by excessive UV exposure (27,28). The effectiveness of topical vitamin C and other nutrients may depend on the pre-existing condition of the skin.

**Tabel 1.** Eficacitatea demonstrată a vitaminei C aplicată cutanat (29,30,31)

<i>Descriere</i>	<i>Parametri urmăriți</i>	<i>Rezultate</i>	<i>Animale / Om</i>
Aplicarea cutanată a vitaminei C și vitaminei E sub formă de cremă la șoareci, urmată de iradiere UV.	Măsurarea diferențierii melanocitelor după iradiere. Schimbarea culorii pielii - bronzare, inflamație.	Proliferarea indusă de UVR și melanogeneza melanocitelor au fost reduse cu vitamina C și E. Populația de melanocite și confluența au fost reduse atunci când vitamina C a fost prezentă.	Studiu efectuat la animale
Aplicarea cutanată a vitaminei C cremă înainte de aplicarea produsului colorant pentru păr p-fenilendiamină.	Evaluarea vizuală a reacției alergice după aplicarea plasturei pe pielea voluntarilor (pe spate).	Scăderea sau ablația dermatitei și a răspunsul alergic datorită acțiunii antioxidante locale a vitaminei C în cremă.	Studiu efectuat la om
Studiu clinic aplicând vitamina C în lipozomi pe pielea umană (abdomen), apoi expunere la iradiere UV.	Măsurarea penetrării prin straturile de piele, livrarea de vitamină C, pierderea Trolox, TNFalpha și Il-1beta.	Nivelurile vitaminei C au crescut în epidermă și derma cu lipozomi. Protecția împotriva radiațiilor UV a crescut doar pe lipozomi.	Studiu efectuat la om

**Table 1.** Demonstrated efficacy of vitamin C applied to the skin (29,30,31)

<i>Description</i>	<i>Parameters tracked</i>	<i>Results</i>	<i>Animals / humans</i>
Skin application of Vitamin C and Vitamin E cream in mice, followed by UV irradiation.	Measurement of melanocyte differentiation after irradiation. Skin color change - tanning, inflammation.	UVR-induced proliferation and melanogenesis of melanocytes were reduced with vitamin C and E. Melanocyte population and confluence were reduced when vitamin C was present.	Animal studies
Skin application of vitamin C cream before applying the hair dye product p-phenylenediamine.	Visual evaluation of the allergic reaction after applying the patch on the skin of the volunteers (on the back).	Decreased or ablated dermatitis and allergic response due to local antioxidant action of vitamin C in cream.	Human study
Clinical study applying vitamin C in liposomes on human skin (abdomen), then exposure to UV irradiation.	Measurement of penetration through the skin layers, vitamin C delivery, Trolox loss, TNFalpha and Il-1beta.	Vitamin C levels increased in the epidermis and dermis with liposomes. The protection against UV radiation increased only on liposomes.	Human study

Există o sinergie între vitamina C și vitamina E, combinația fiind deosebit de eficientă împotriva radiațiilor UV; această combinație scade, de asemenea, inflamația indusă de expunerea excesivă la UV (27,28). Eficacitatea vitaminei C topice și a altor nutrienți poate depinde de starea preexistentă a pielii.

## Conclusions

Vitamin C is one of the most powerful antioxidants. The role of skin applications ranges from photoprotection and anti-aggregation to anti-pigmentation. Vitamin C has an excellent safety profile, and its use in cosmetics is popular.

## Concluzii

Vitamina C este unul dintre cei mai puternici antioxidanți. Rolul aplicațiilor cutanate variază de la fotoprotecție și antiagregare până la antipigmentare. Vitamina C are un profil de siguranță excelent, fiind populară utilizarea sa în produsele cosmetice. Încă sunt limitate studiile clinice în ceea ce privește formula cea mai eficientă pentru aplicarea topică. Tendința actuală este de a găsi formula cea mai stabilă și penetrabilă pentru aplicațiile cutanate.

Clinical studies are still limited as to the most effective formula for topical application. The current trend is to find the most stable and penetrable formula for skin applications.

## Bibliografie/Bibliography

1. Park K. Role of micronutrients in skin health and function. *Biomol. Ther.* 2015;23:207-217.
2. Langton AK, Sherratt MJ, Griffiths CE, Watson RE. A new wrinkle on old skin: The role of elastic fibres in skin ageing. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2010;32:330-339.
3. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J. Pathol.* 2007;211:241-251.
4. Zetterström MR. Nobel Prize 1937 to Albert von Szent-Györgyi: identification of vitamin C as the anti-scorbutic factor. *Acta Paediatr.* 2009;98(5):915-919.
5. Lykkesfeldt J, Michels AJ, Frei B. Vitamin C. *Adv. Nutr.* 2014;5:16-18.
6. Rhie G, Shin MH, Seo JY, et al. Aging- and photoaging-dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol.* 2001;117:1212-1217.
7. Shindo Y, Witt E, Han D, Packer L. Dose-response effects of acute ultraviolet irradiation on antioxidants and molecular markers of oxidation in murine epidermis and dermis. *J. Invest. Dermatol.* 1994;102:470-475.
8. Weber SU, Thiele JJ, Cross CE, Packer L. Vitamin C, uric acid, and glutathione gradients in murine stratum corneum and their susceptibility to ozone exposure. *J. Invest. Dermatol.* 1999;113:1128-1132.
9. Butler JD, Bergsten P, Welch RW, Levine M. Ascorbic acid accumulation in human skin fibroblasts. *Am. Soc. Clin. Nutr.* 1991;54:1144S-1146S.
10. Ponc M, Weerheim A, Kempenaar J, et al. The formation of competent barrier lipids in reconstructed human epidermis requires the presence of vitamin C. *J. Invest. Dermatol.* 1997;109:348-355.
11. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;48:1-22.
12. Farris PK. Cosmetics: vitamin C. In: Draelos ZD, Dover JS, Alam M, editors. *Cosmeceuticals. Procedures in Cosmetic Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Saunders Elsevier; 2009:51-56.
13. Pinnell SR, Yang H, Omar M, et al. Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg.* 2001;27(2):137-142.
14. Lin FH, Lin JY, Gupta RD, et al. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):826-832
15. Lupo MP. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin Dermatol.* 2001;19:467-473
16. Nussgens BV, Humbert P, Rougier A, et al. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J. Invest. Dermatol.* 2001;116:853-859.
17. Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas.* 2011;69:249-256.
18. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):1013-1024.
19. Horodinschi RN, Stănescu AMA, Bratu OG, et al. Treatment with statins in elderly patients. *Medicina* 2019;55(11):721.
20. Mircescu D, Totan A, Stănescu II, et al. Periodontal disease and systemic health. *Revista Medicală Română* 2019;LXVI(3):195-199.
21. Lin JY, Selim MA, Shea CR, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:866-874.

22. Ando H, Kondoh H, Ichihashi M, Hearing VJ. Approaches to identify inhibitors of melanin biosynthesis via the quality control of tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2007;127:751-761
23. Hwang SW, Oh DJ, Lee D, et al. Clinical efficacy of 25% L-ascorbic acid (C'ensil) in the treatment of melisma. *J Cutan Med Surg.* 2009;13(2):74-81.
24. Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Stefani C, et al. Terapii adjuvante pentru îmbunătățirea rezultatelor terapiei farmacologice în rozacee. *Revista Medicală Română* 2018;LXV(4):253-257.
25. Crisan D, Roman I, Crisan M, et al. The role of vitamin C in pushing back the boundaries of skin aging: An ultrasonographic approach. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015;8:463-470
26. Mircescu D, Titan A, Stănescu II, et al. Antioxidant Activity of Entrapped alfa-tocopherol and Lutein in PLGA Nanoparticles in Wistar Rats. *Materiale Plastice* 2019;56(3):520-524.
27. Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by d-alpha-tocopherol and l-ascorbic acid: A clinical study using solar simulated radiation. *Free Radic. Biol. Med.* 1998;25:1006-1012.
28. Stănescu AMA, Grajdeanu IV, Stefani C, et al. Rolul vitaminei D la nivel cutanat. *Practica Medicală* 2018;13,4(61):251-254.
29. Quevedo WC, Holstein TJ, Dyckman J, et al. Inhibition of UVR-induced tanning and immunosuppression by topical applications of vitamins C and E to the skin of hairless (hr/hr) mice. *Pigment Cell Res.* 2000;13:89-98.
30. Basketter DA, White IR, Kullavanijaya P, et al. Influence of vitamin C on the elicitation of allergic contact dermatitis to p-phenylenediamine. *Contact Dermat.* 2016;74:368-372.
31. Serrano G, Almudever P, Serrano JM, et al. Phosphatidylcholine liposomes as carriers to improve topical ascorbic acid treatment of skin disorders. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2015;8:591-599.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Mihai Cristian Dumitrașcu  
Adresa: Splaiul Independenței, nr. 169, București, România  
E-mail: drdumitrascu@yahoo.com

*Correspondance address:* Mihai Cristian Dumitrașcu  
Address: Splaiul Independenței, no. 169, Bucharest, Romania  
E-mail: drdumitrascu@yahoo.com