Vitamin C u prevenciji starenja kože: *biološki mehanizmi I klinički dokazi*

Nevia Delalle, dr.med.

Spec. dermatologije i venerologije

Poliklinika Dermalife

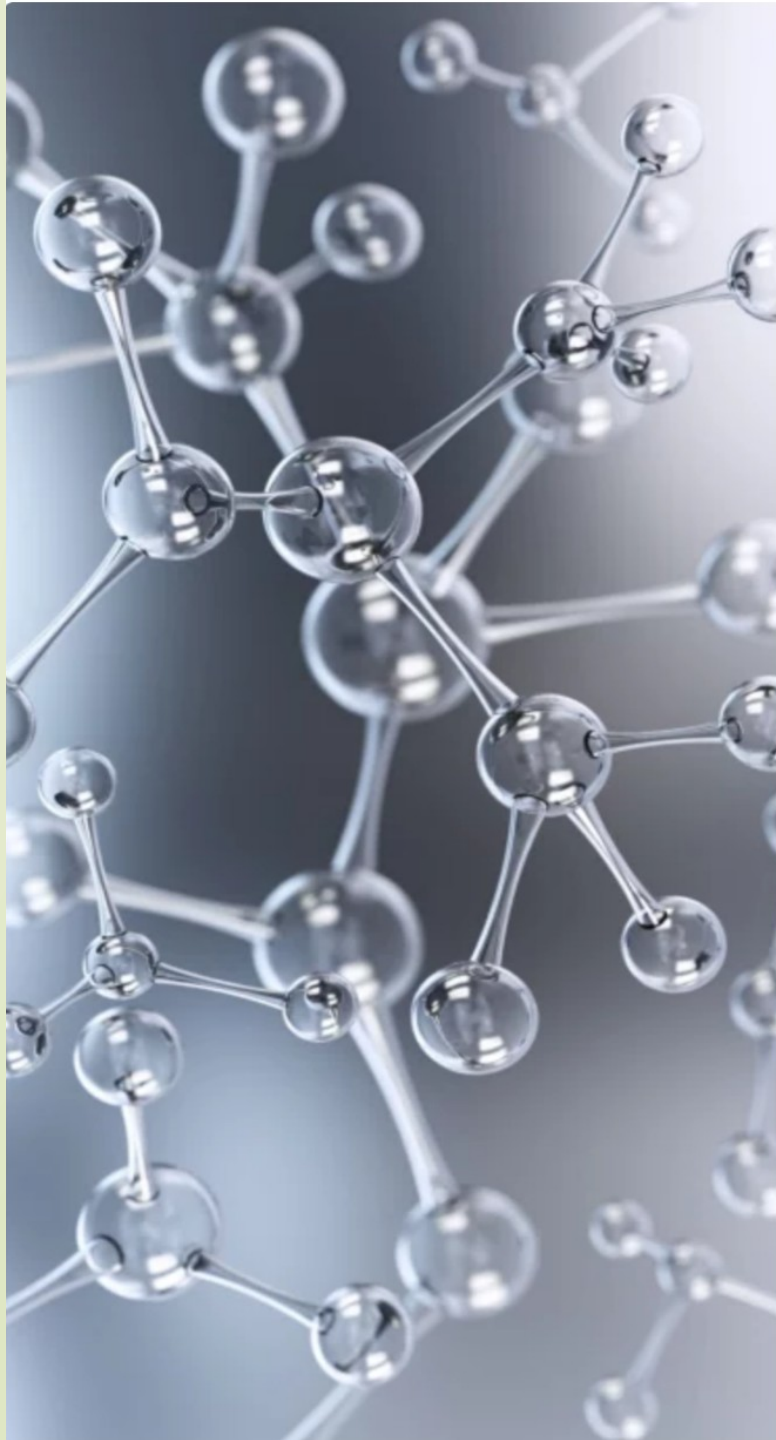




Zašto koža stari?
Starenje kože – više od estetskog procesa

- Intrinzički I ekstrinzički faktori
- Oksidativni stres – mijenjanje signalizacije
- Poremećaj homeostaze dermalnog ekstracelularnog matriksa
- Smanjena sinteza I povećana razgradnja kolagena

VIT C ZANIMLJIVA POTENCIJALNA INTERVENCIJA



Što želimo dokazati?

- Biološku plauzibilnost
- Dostavu u ciljno tkivo

Važnost vitamina C...

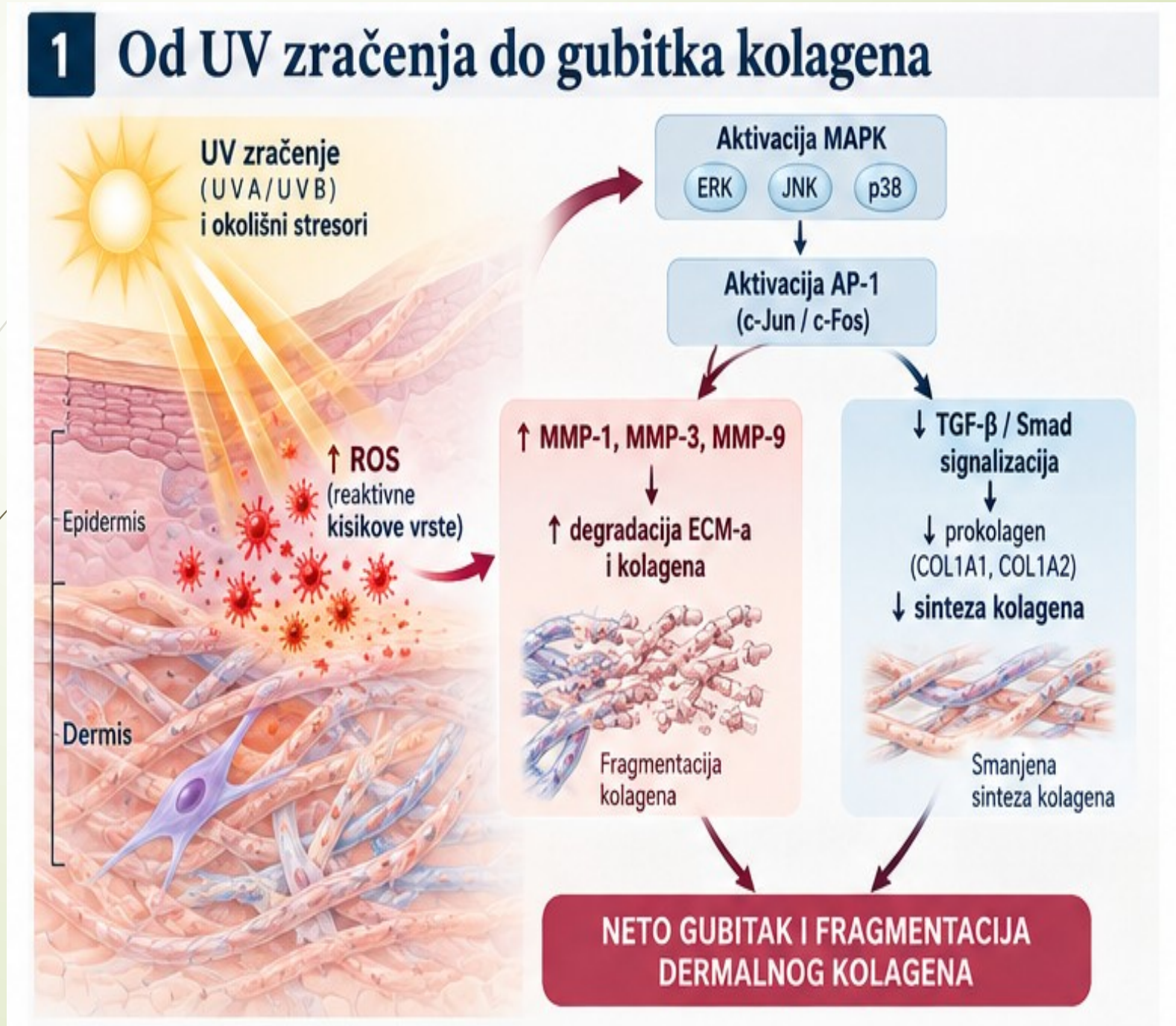
REDOX OS

- MAPK – mitogen activated protein kinaza – obitelj signalnih puteva
- Mijenjanje signalnih puteva – najvažniji AP-1 (aktivator protein - regulacija gena)
- Povećava se ekspresija MMP – proteolitički enzimi – poremećaj ravnoteže - degradacije I sinteze
- TGF – beta – transformirajući faktor rasta – smanjena sinteza kolagena tip I
- ECM – FIBROBLAST – **FEED FORWARD LOOP**
- odgovor na stres I regulaciju MMP – senescentne – zombi stanice

KOLAGENSKA OS

- Vit C

REDOX OS



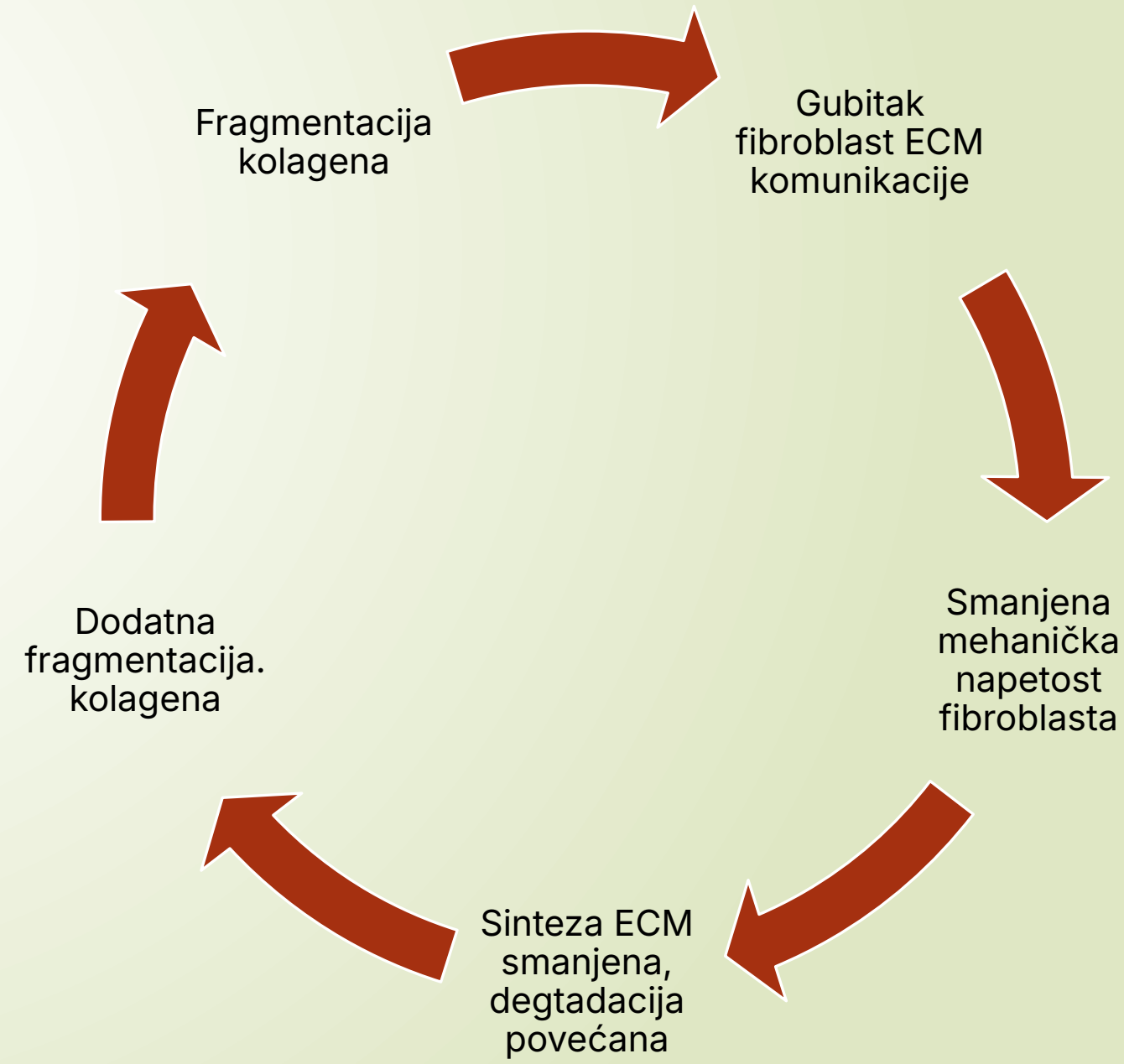
KOLAGENSKA OS

Vit C

Kofaktor prolil I lizil hidroksilaza
Biosinteza I stabilizacija kolagena

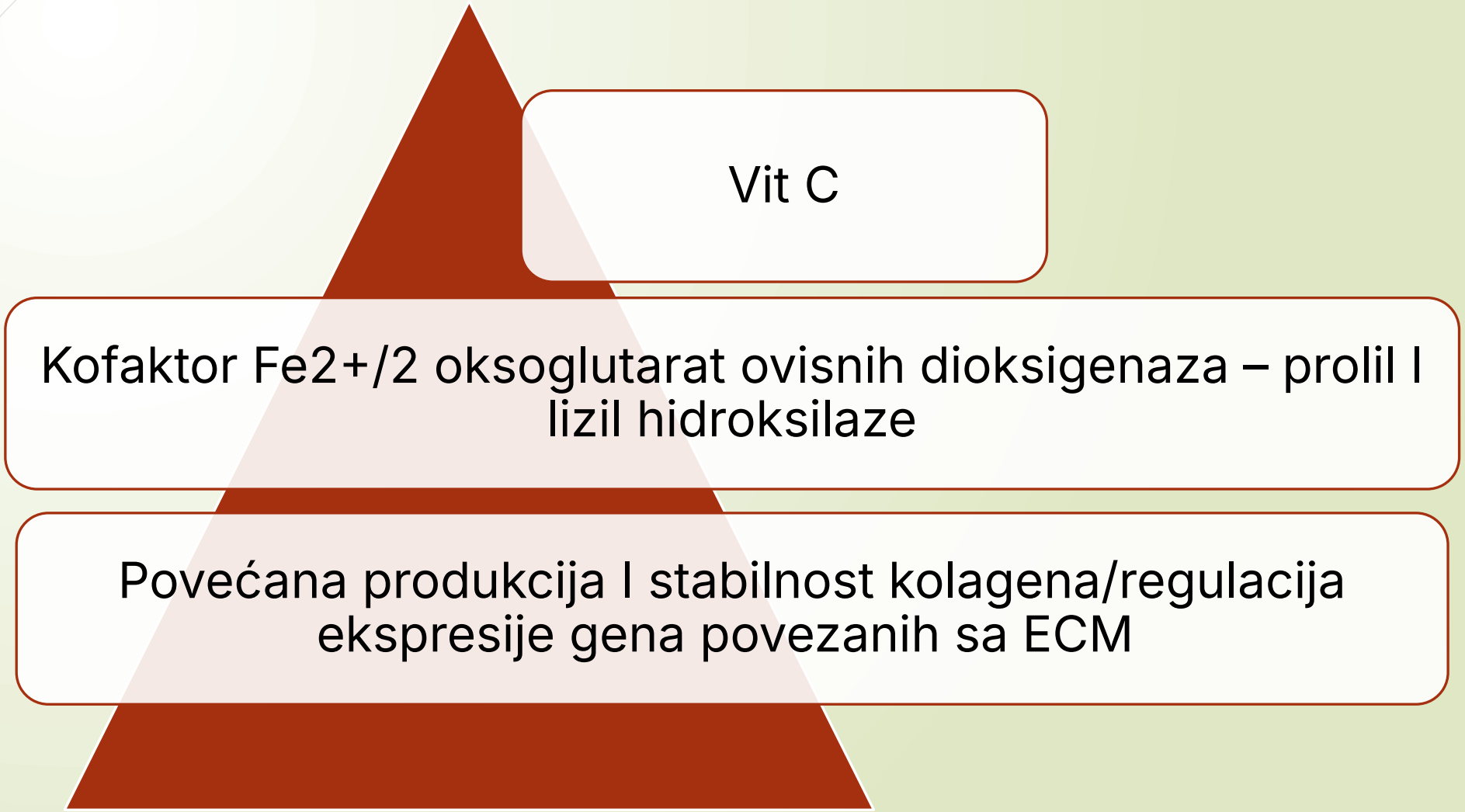
Feed – forward loop

samoodržavajući poremećaj tkivne homeostaze



VIT C – antioksidans/biosinteza kolagena

- kofaktor - enzimi uključeni u hidroksilaziju prolina I lizina



STEP I

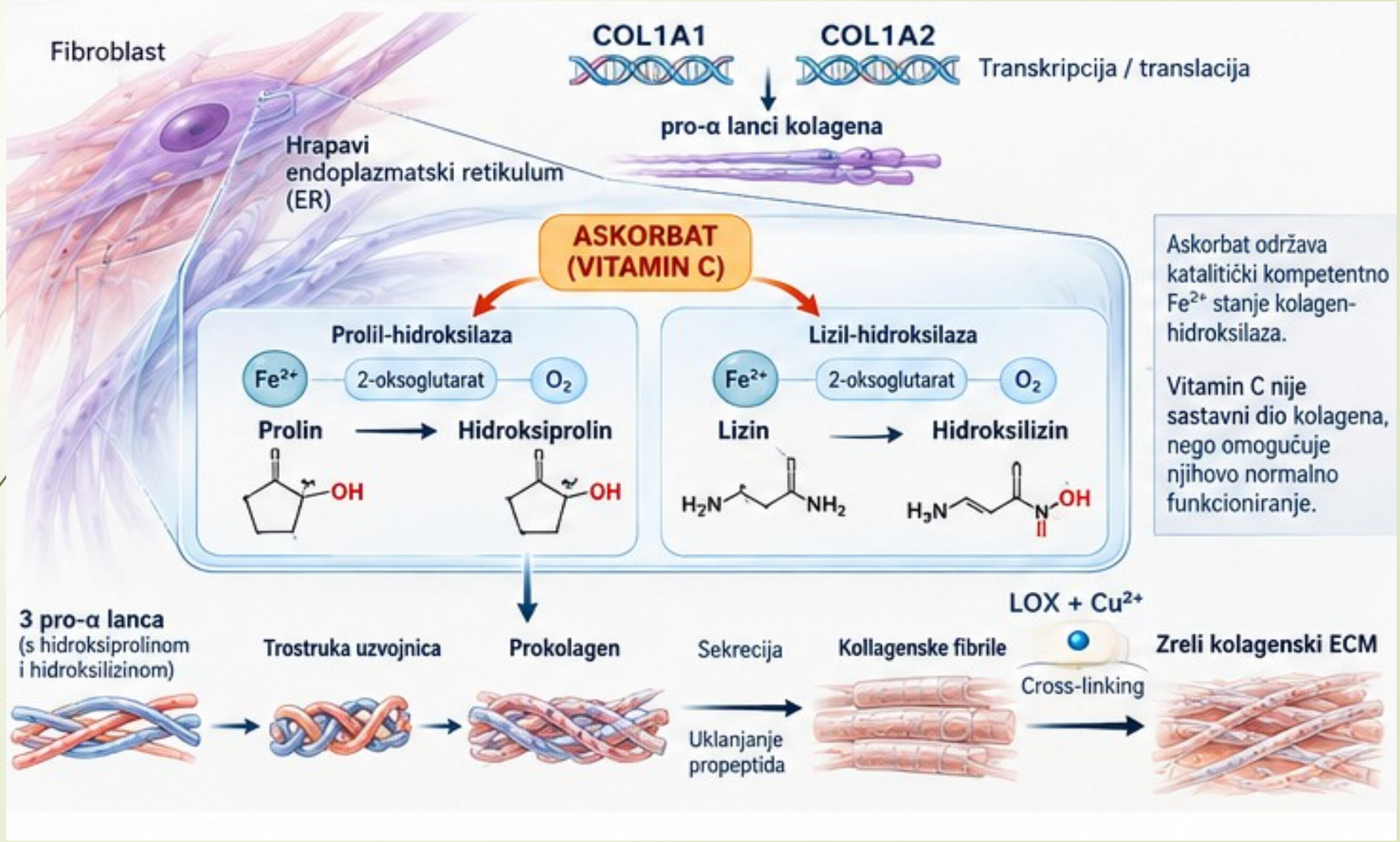
U jezgri:

- **DNA → transkripcija → mRNA**
- mRNA izlazi iz jezgre i dolazi do ribosoma vezanih za hrapavi ER

STEPII

- ribosom - translacija.
- **prepro-α-lanac**
- **pro-α-lanac u lumenu ER.**
- **I upravo ovdje počinje dio u kojem je vitamin C posebno važan.**

sekrecija → Ekstracelulern i prostor → Fibrila/vlakno


Fibroblast
COL1A1
COL1A2
Transkripcija / translacija
pro-α lanci kolagena
Hrapavi endoplazmatski retikulum (ER)
ASKORBAT (VITAMIN C)
Prolil-hidroksilaza
Fe2+
2-oksoglutarat
O2
Prolin
Hidroksiprolin
OH
Lizil-hidroksilaza
Fe2+
2-oksoglutarat
O2
Lizin
Hidroksilizin
H2N
NH2
H3N
OH
Askorbat održava katalitički kompetentno Fe2+ stanje kolagen-hidroksilaza.
Vitamin C nije sastavni dio kolagena, nego omogućuje njihovo normalno funkcioniranje.
3 pro-α lanca
(s hidroksiprolinom i hidroksilizinom)
Trostruka uzvojnica
Prokolagen
Sekrecija
Uklanjanje propeptida
Kollagenske fibrile
LOX + Cu2+
Cross-linking
Zreli kolagenski ECM

Zašto je prolin važan?

- **termička stabilnosti trostruke uzvojnice kolagena**.

  Hidroksilacija - stabilnost te strukture.

- prva veza vitamina C i kolagena.

Zašto je lizin važan?

- izin → hidroksilizin
- **umrežavanje kolagena**

vitamin C:

stabilnost trostruke uzvojnice preko hidroksiprolina

pravilnio sazrijevanje kolagenskog matriksa.



Deficijencija vit C?

- Aktivnost enzima smanjena
- Smanjena hidroksilacija
- Nema sazrijevanja kolagena
- Slabo vezivno tkivo

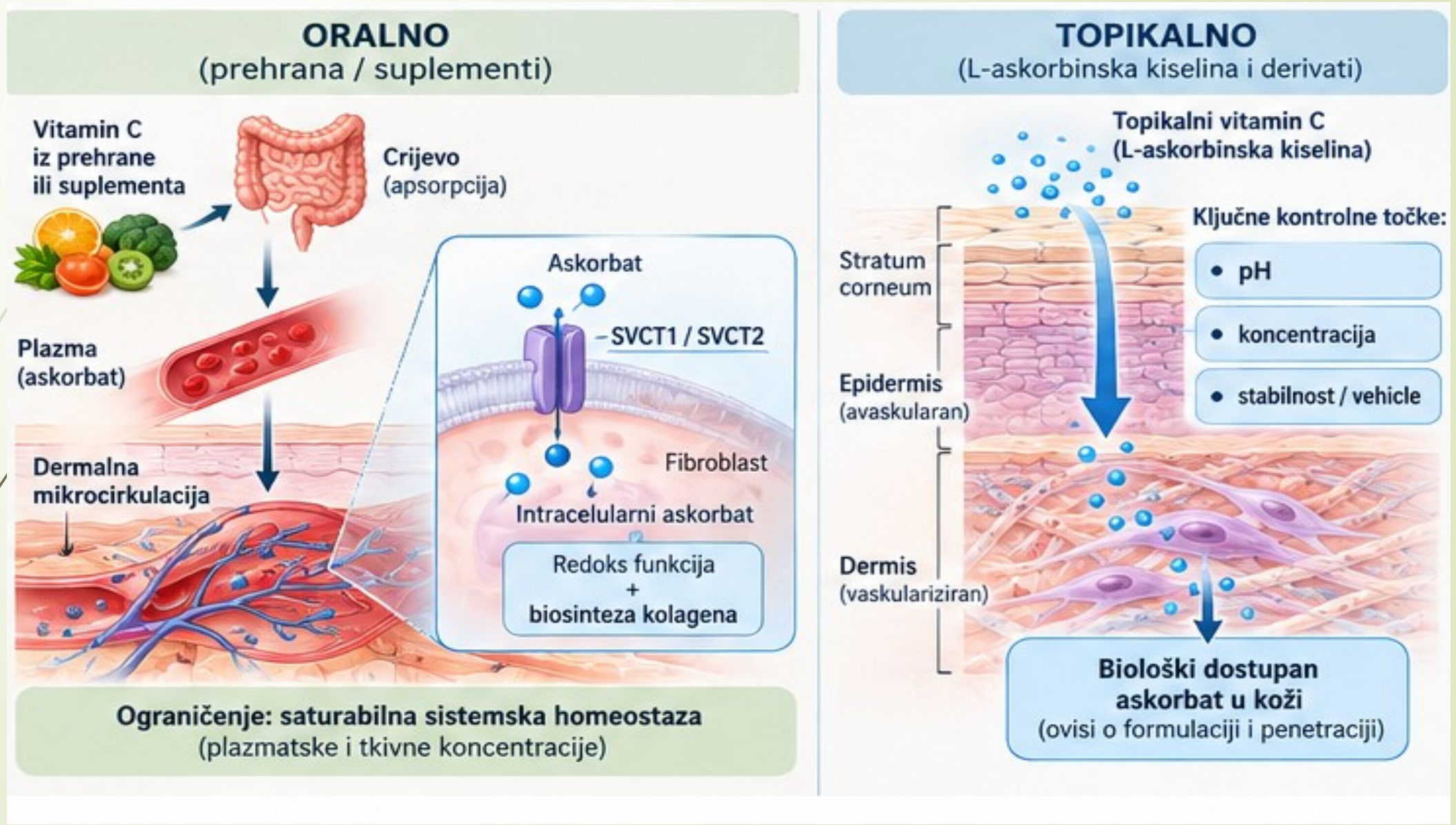
ALI...

Dovodi li suplementacija ili topikalna primjena do klinički relevantnog smanjenja znakova starenja kože?

Kako vit C dospijeva u kožu I u fiobroblast?

- ne možemo ga sintetizirati endogeno (**L gulunolakton oksidaza** - životoinje)

L askorbinska kis / dehidroakskorbinska kis, transporteri, distribucija, oralna lli topikalna primjena???


ORALNO
(prehrana / suplementi)
Vitamin C
iz prehrane
ili suplementa
Crijevo
(apsorpcija)
Plazma
(askorbat)
Dermalna
mikrocirkulacija
Askorbat
SVCT1 / SVCT2
Fibroblast
Intracelularni askorbat
Redoks funkcija
+
biosinteza kolagena
Ograničenje: saturabilna sistemska homeostaza
(plazmatske i tkivne koncentracije)
TOPIKALNO
(L-askorbinska kiselina i derivati)
Topikalni vitamin C
(L-askorbinska kiselina)
Ključne kontrolne točke:
pH
koncentracija
stabilnost / vehicle
Stratum
corneum
Epidermis
(avaskularan)
Dermis
(vaskulariziran)
Biološki dostupan
askorbat u koži
(ovisi o formulaciji i penetraciji)

Zašto onda uopće topikalni vitamin C?

Ograničena koncentracija vitamina C oralnim putem...

direktno na kožu?



- **hidrofilna**
- **stratum corneum /korneociti I intracelularni lipidi**

pH?

- L-askorbinska kiselina ima pKa oko 4,2.
- viši pH veći u ioniziranom obliku.
- niži pH veći udio **protoniranog, nenabijenog oblika -** lakše prolazi kroz lipidnu barijeru
- Za penetraciju L-askorbinske kiseline formulacija trebala imati:

- **pH < 3,5.**

Koncentracija?

- perkutana dostava L-askorbinske kiseline izrazito ovisna o formulaciji; u klasičnom modelu optimalna penetracija postignuta je pri pH <3,5
- uz maksimum oko 20% koncentracije.



Stabilnost…koliko aktivnog L-askorbata stvarno postoji u trenutku primjene?

- Vitamin C se oksidira pod utjecajem:
  - kisika
  - svjetlosti
  - temperature
  - pH
  - metalnih iona i drugih čimbenika.

- **askorbinska kiselina**
- ↓
- oksidacija
- ↓
- **DHA**
- ↓
- daljnja degradacija
- ↓
- biološki neaktivni produkti.

Derivati...stabilnost ≠ penetracija ≠ konverzija u askorbat ≠ klinička učinkovitost

- magnesium ascorbyl phosphate
- sodium ascorbyl phosphate
- ascorbyl glucoside ascorbyl
- palmitate tetrahexyldecyl ascorbate i drugi.

- **stabilnija molekula**
- bolja formulacijska svojstva
- ↓
- penetracija kože
- ↓
- enzimska konverzija
- ↓
- **aktivni askorbat**

kemijska stabilnost derivata sama po sebi ne jamči učinkovitu dostavu aktivnog askorbata u kožu.

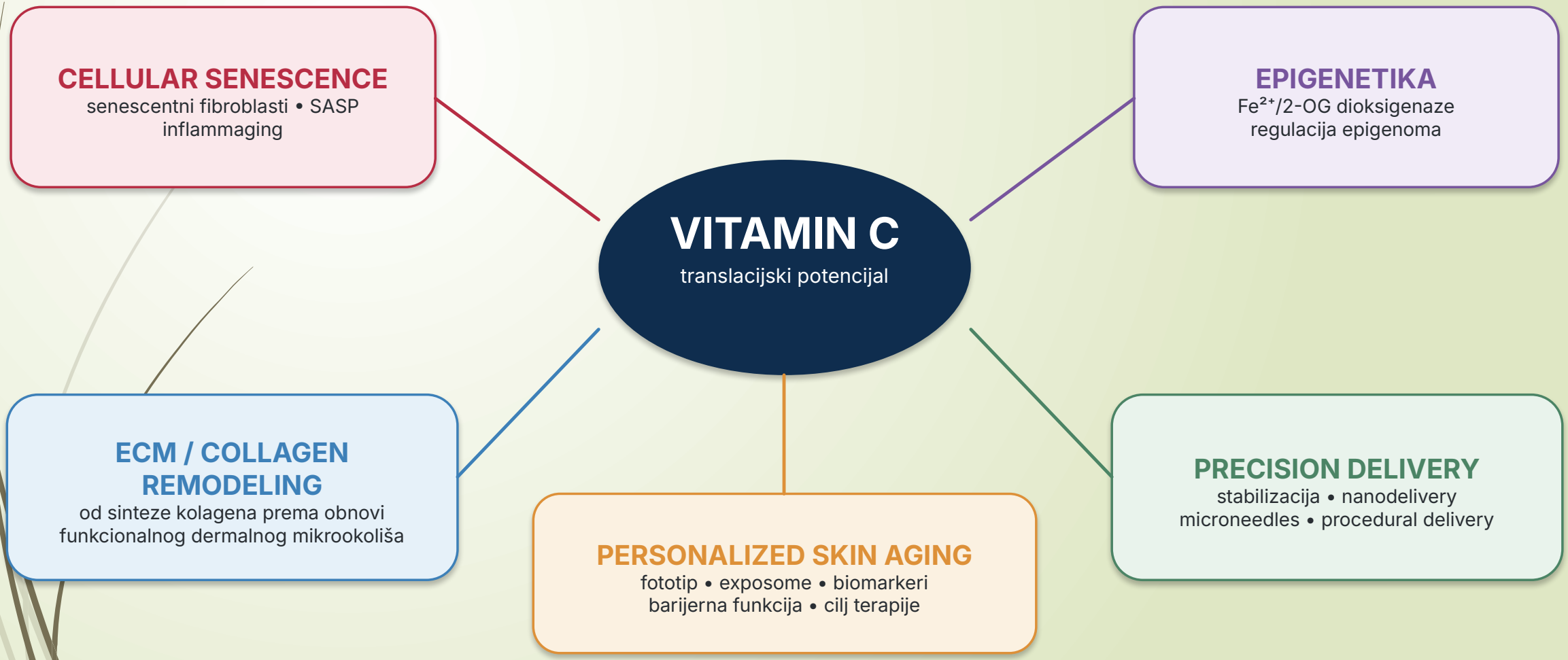
Kliničke studije pokazuju **pozitivan signal za poboljšanje znakova fotostarenja**

ukupna baza kvalitetnih dokaza još je relativno mala.



Vitamin C i budućnost –zdravo starenje kože...

Od klasičnog antioksidansa prema ciljanoj modulaciji biologije starenja?



ANTIOXIDANT SKINCARE → TO MECHANISM-BASED GEROSCIENCE

Budući smjerovi: senescencija • epigenetika • ciljano dostavljanje • biomarkeri • personalizacija

Vitamin C je zanimljiv I popularan anti-aging sastojak, jer je na sjecištu dvije temeljne biologije starenja kože — oksidativnog stresa i homeostaze kolagena.

Klinički podaci podržavaju njegov potencijal

ali

snagu zaključka moramo prilagoditi snazi dokaza