

Małgorzata Kalemba-Drożdż

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Zakład Biochemii

WITAMINA C W LECZENIU NOWOTWORÓW I PROFILAKTYCE CHORÓB NIEZAKAŻNYCH

Autor korespondencyjny:

Małgorzata Kalemba-Drożdż, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Zakład Biochemii,
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków
email: mkalemba-drozd@afm.edu.pl

Streszczenie

Od ponad czterdziestu lat witamina C wzbudza nadzieję na skuteczną, tanią i bezpieczną terapię przeciwnowotworową. Wyniki badań *in vitro* i w modelach zwierzęcych z zastosowaniem bardzo wysokich dawek (tzw. mega-dawek) witaminy C w leczeniu nowotworów są obiecujące, jednak wnioski płynące z badań klinicznych pozostają niejednoznaczne. Nie udowodniono skuteczności bardzo wysokich dawek witaminy C podawanych dożylnie w leczeniu nowotworów, ale przypuszczalnie, jako uzupełnienie terapii konwencjonalnej, może ona poprawić jakość życia chorych, gdyż łagodzi niepożądane objawy uboczne, spowodowane np. chemioterapią. Występują jednak pewne przeciwwskazania w stosowaniu witaminy C, a ponadto istnieją typy nowotworów, w których nie należy jej podawać, ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego chorego.

W niniejszej pracy omówiono także najnowsze opracowania kwestionujące zasadność stosowania witaminy C w prewencji chorób niezakaźnych takich jak schorzenia układu krążenia i choroby neurodegeneracyjne, jak również w przeziębieniach.

Słowa kluczowe: kwas askorbinowy, mega dawki witaminy C, nowotwory, choroby cywilizacyjne

Wprowadzenie

Witamina C – informacje ogólne

2,3-didehydro-L-treo-heksono-1,4-lakton, czyli kwas askorbowy (popularnie: kwas askorbinowy, $C_6H_8O_6$) to dobrze rozpuszczalny w wodzie organiczny związek chemiczny z grupy nienasyconych alkoholi polihydroksylowych o masie molowej 176,12 g/mol i temperaturze topnienia 190°C. Związek ten w organizmach żywych pełni funkcje antyoksydacyjne oraz służy jako kofaktor dla kilku enzymów [1].

Ze względu na strukturę cząsteczki, tj. w związku z występowaniem dwóch atomów węgla stanowiących centra chiralności, teoretycznie jest możliwe występowanie czterech izomerów kwasu askorbinowego: kwas L-askorbinowy, kwas D-askorbinowy, kwas L-izoaskorbinowy i kwas D-izoaskorbinowy, jednak tylko kwas L-askorbinowy pełni funkcje w organizmach żywych. Pod względem aktywności optycznej witamina C skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo, czyli jest to kwas L(+)-askorbinowy.

Źródła i wchłanianie kwasu askorbinowego

Rośliny jako substratu do syntezy kwasu askorbinowego używają mannozy i galaktozy. Dla większości zwierząt kwas askorbinowy jest substancją endogenną, która syntetyzowana jest z glukozy. Szacowana produkcja witaminy C u kozy ważącej 60 kg wynosi ok. 13 g dziennie [54]. Natomiast u świnek morskich, kapibar, większości nietoperzy, szarańczy i ssaków naczelnych, w tym człowieka, występuje defekt genu kodującego oksydazę L-gulonolaktonu, ostatniego enzymu ze szlaku syntezy kwasu askorbinowego, który powoduje, że nie jesteśmy zdolni do syntezy tego związku. Stąd wynika konieczność dostarczania kwasu askorbinowego z pożywieniem. Głównym dietetycznym źródłem witaminy C są świeże warzywa i owoce [tabela 1], natomiast pokarmy pochodzenia zwierzęcego są w tę witaminę ubogie [41,42]. Kwas askorbinowy jest wrażliwy na światło, powietrze i wysoką temperaturę [46,53].

Zalecane dzienne spożycie witaminy C przez dorosłe osoby nie powinno być niższe niż 90 mg [43,46]. Zapotrzebowanie na tę witaminę rośnie podczas laktacji, u palaczy, przy ciężkim wysiłku fizycznym, u osób starszych oraz chorych na nadciśnienie i cukrzycę – w tych przypadkach zalecane dzienne spożycie powinno przekraczać 120 mg. Obecnie sugeruje się, że są to dawki wystarczające dla zapobiegania skorbutowi, jednak daleko zaniżone w stosunku do optymalnego funkcjonowania organizmu. Jednakże spożycie ponad 3 g witaminy C dziennie uznawane jest za problematyczne ze względu na występowanie niepożądanych objawów ubocznych: nudności, dyskomfortu jelitowego, biegunek, bólów głowy, kłopotów ze snem, zaczerwienienia skóry, działania prooksydacyjnego [44]. Nadmiar witaminy C może spowodować nadmierne wchłanianie

Tabela 1. Średnia zawartość witaminy C w wybranych warzywach i owocach. Wartości mogą się różnić w zależności od odmiany rośliny, warunków klimatycznych, w których rosła, rodzaju gleby, stopnia dojrzałości owocu, warunków przechowywania oraz sposobu obróbki [41,42]

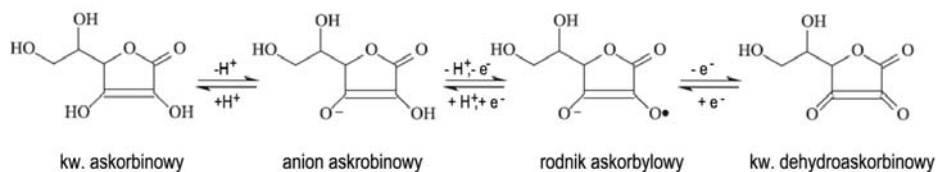
Produkt	Zawartość witaminy C [mg/100 g]
Acerola (Malpigia granatolistna)	160–02500
Owoce dzikiej róży surowe	1460–2500
Rokitnik	200–700
Dżem z dzikiej róży	300–450
Zielona papryka	260
Igły sosny	200
Owoce głogu	190
Czarna porzeczka	180
Tymianek	160
Kiwi	90–160
Czerwona papryka	140
Skórka z pomarańczy	136
Natka pietruszki	130
Jarmuż	120
Chrzan	114
Kalafior surowy	88
Koperek	85
Brukselka	85
Liczi	70
Rzeżucha	69
Truskawki	63
Pomelo	60
Papaja	60
Zielony groszek	60
Poziomki	60
Szcypiorek	60
Brokuły surowe	54
Szpinak	54
Cytryny	53
Pomarańcze bez skórki	53
Kiszona kapusta	12
Ziemniaki gotowane	7
Kiszone ogórki	4

żelaza, a także upośledzenie wchłaniania witaminy B12 oraz miedzi [53]. Dawkę śmiertelną LD50 dla witaminy C na podstawie badań na szczurach szacuje się na 11,9 g/kg masy ciała, co dla osoby o wadze 70 kg wynosi ponad 800 g, lecz nigdy nie stwierdzono przypadku zgonu po spożyciu witaminy C. Przy bezpośrednim kontakcie kwas askorbinowy może powodować swędzenie skóry, łzawienie oczu i podrażnienie układu oddechowego [1].

Witamina C jest absorbowana z pożywienia w jelitach w 70–95%, w zależności od dawki, przy czym wysokie stężenie cukrów zmniejsza jej wchłanianie [2], zaś wydalana jest wraz z moczem w formie utlenionej. Stężenie w osoczu ulega fluktuacjom pod wpływem różnych czynników i posiłków, osiągając poziom ok. 1,5 mg/dl. Wyższe wartości przekraczają próg nerkowy i witamina C jest wydalana do moczu. Kwas askorbinowy gromadzi się w limfocytach, mózgu, śledzionie, płucach, węzłach chłonnych, wątrobie, tarczycy, trzustce i innych narządach. Najwyższy stopień koncentracji, około stukrotnie przewyższający jego stężenie w osoczu, osiągany jest w nadnerczach, przysadce mózgowej, grasicy, ciałku żółtym i siatkówce. Witamina C dostarczana jest do komórek głównie na drodze transportu aktywnego poprzez kotransportery sodowo-askorbinowe (SVCTs – *Solute Carrier Family*), które przenoszą formę zredukowaną, oraz transportery glukozy (GLUTs – *glucose transporters*), przenoszące formę utlenioną (kwas dehydroaskorbinowy), która wewnątrz komórek jest szybko konwertowana do formy zredukowanej, czyli kwasu askorbinowego [3].

Funkcje witaminy C

W organizmie witamina C pełni przede wszystkim rolę przeciwutleniacza i zmiatacza wolnych rodników. Po oddaniu dwóch elektronów kwas askorbinowy przechodzi w formę utlenioną: kwas dehydroaskorbinowy (rycina 1) ((5R)-5-[(1S)-1,2-dihydroksyetylo]furan-2,3,4(5H)-trion), natomiast po jednoelektrycznym utlenieniu witamina C ulega przekształceniu w formę rodnikową: kwas semihydroksyaskorbinowy, czyli rodnik askorbylowy.



Rycina 1. Reakcje witaminy C. Kwas askorbinowy (forma zredukowana witaminy C), forma jonowa, rodnik askorbylowy i kwas dehydroaskorbinowy (forma utleniona) [56]

Kwas dehydroaskorbinowy jest związkiem nietoksycznym, stosunkowo stabilnym, jednak może on reagować z wolnymi jonami metali (żelaza, miedzi, kobaltu, niklu, manganu, chromu), redukując je i zwiększając przez to ryzyko generowania wolnych rodników w wyniku reakcji Fentona (aby wyeliminować ryzyko tych reakcji, wszystkie jony metali w organizmie transportowane i magazynowane są w postaci związanej przez białka). Jednocześnie witamina C, poprzez redukcję jonów żelaza Fe^{3+} do Fe^{2+} , ułatwia ich wchłanianie w układzie pokarmowym [46]. Kwas dehydroaskorbinowy może ulegać nieodwracalnej hydrolizie do kwasu 2,3-diokso-L-gulonowego, który może ulegać dalszemu utlenianiu do kwasu szczawiowego i L-treonowego [56].

Kwas askorbinowy jako reduktor dostarcza elektrony do reakcji zachodzących spontanicznie, jak i katalizowanych enzymatycznie. Tworzy układy oksydacyjno-redukcyjne z glutationem, witaminą E oraz flawonoidami. Forma utleniona witaminy C może zostać zredukowana przez glutation lub NADPH-zależne enzymy (np. tioredoksynę). Za charakter kwasowy cząsteczki odpowiadają grupy hydroksylowe w pozycji 2 oraz 3.

Witamina C jako koenzym odpowiada za utrzymanie aktywności katalitycznej enzymów poprzez redukcję jonów metali znajdujących się w centrach aktywnych tych enzymów. Witamina C uczestniczy w syntezie kolagenu jako kofaktor hydroksylazy prolinowej i hydroksylazy lizynowej, odpowiedzialnych pośrednio za tworzenie wiązań poprzecznych między włóknami tropokolagenu. Stąd niedobory witaminy C skutkują zaburzeniami syntezy kolagenu i objawiają się upośledzeniem czynności tkanki łącznej, w tym ścian naczyń krwionośnych, spontanicznymi krwawieniami i rozwojem szkorbutu, zaburzone są też funkcje nabłonków.

Kwas L-askorbinowy bierze udział w syntezie karnityny jako kofaktor hydroksylazy ϵ -N-trimetylo-L-lizyny i hydroksylazy betainy γ -masłowej, dlatego też niedobory dietetyczne mogą skutkować obniżeniem efektywności utlenienia kwasów tłuszczowych. Witamina C wpływa również na gospodarkę hormonalną. Służąc za kofaktor beta-hydroksylazy dopaminowej, bierze udział w syntezie adrenaliny. Ma także swój udział w metabolizmie tyrozyny, gdyż dostarcza elektrony niezbędne do działania dioksygenazy p-hydroksyfenylopirogonianiu, odpowiedzialnej za syntezę kwasu homogentyzynowego (alkaptonu). Kwas askorbinowy bierze udział w stabilizacji hormonów peptydowych jako kofaktor monooksygenazy alfa-amidującej peptydyloglicyny, która odpowiada za dekarboksylację C-terminalnej glicyny danego peptydu. Witamina C reguluje również działanie układu odpornościowego poprzez wpływ na aktywność fagocytów i limfocytów oraz na produkcję cytokin [4,46,53]. Witamina C wpływa na ekspresję licznych genów, gdyż degraduje czynnik aktywowany hipoksją (HIF-1, ang. *hypoxia inducible factor*), tj. czynnik transkrypcyjny wzbudzany przez hipoksję wewnątrzkomórkową; HIF-1 aktywuje ekspresję genów dostosowujących procesy metaboliczne komórki do zmniejszonego stężenia tlenu [63]. Wskazuje

się również, że kwas askorbinowy wpływa na procesy demetylacji DNA i histonów prawdopodobnie jako kofaktor enzymów uczestniczących w procesie TET (ang. *ten–eleven translocation*) poprzez redukcję jonów żelaza obecnych w ich centrach katalitycznych [63]. Tym samym uczestniczyłyby w epigenetycznej regulacji ekspresji genomu.

Zastosowanie witaminy C

Wpływ świeżych owoców na zapobieganie szkorbutowi był już znany za czasów Vasco da Gamy podczas jego wyprawy w 1497 r. Historia badań nad witaminą C sięga połowy XVIII w., kiedy to w 1747 r. szkocki lekarz James Lind potwierdził w wyniku badań klinicznych, że sok z cytryny i limonki zapobiega występowaniu szkorbutu u marynarzy. Po wprowadzeniu nowych zaleceń dietetycznych dla Brytyjskiej Królewskiej Marynarki Wojennej, jej marynarzy pogardliwie przezywano *limeys* – „limeciarzami”. Jednak dzięki tej dyrektywie marynarze Royal Navy nie byli nękani objawami szkorbutu: krwawieniem z dziąseł, wypadaniem zębów, bólami mięśniowymi i trudno gojącymi się ranami [5].

W 1907 r. dwaj norwescy lekarze, Axel Holst i Theodor Frølich, odkryli czynnik przeciwszkorbutowy podczas modelowych badań nad niedoborami dietetycznymi u świnek morskich, jednych z nielicznych zwierząt podatnych na szkorbut. Sugeruje się, że równolegle hipotezę czynnika przeciwszkorbutowego wysunął w 1912 r. Kazimierz Funk i nazwał go witaminą C. Węgier Albert Szent-Györgyi w 1932 r. wyizolował związek nazwany ówczesznie kwasem heksuronowym – najpierw z tkanek zwierzęcych, potem z papryki. Natomiast Walter Haworth, brytyjski chemik, opisał strukturę i izomerię optyczną tego związku, a w 1934 r. dokonał chemicznej syntezy kwasu askorbinowego [5].

Standardowo zalecana suplementacja witaminą C to dawka od 100 do 1000 mg/dzień w postaci tabletek powlekanych [6,49]. Przy zaawansowanych postaciach szkorbutu polecana jest forma liposomalna, charakteryzująca się zwiększoną wchłanianością [48]. Przy stanach zapalnych pochwy zaleca się suplementację dopochwową w dawce 250 mg/dzień [49]. W terapii nowotworowej stosowane są wlewy dożylnie od 10 g do 1,5 g/kg masy ciała [9] dziennie; w literaturze anglojęzycznej dawki powyżej 3 g dziennie określane są często jako mega-dawki.

Witamina C może wchodzić w interakcje z innymi środkami farmaceutycznymi. Między innymi inhibitory pompy protonowej, stosowane przy nadkwasocie żołądka, upośledzają jej wchłanianie, a aspiryna zwiększa wydalanie. Kwas askorbinowy przyspiesza eliminację trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych oraz zmniejsza działanie antybiotyków z grupy aminoglikozydów (streptomycyna, neomycyna, gentamycyna) [6]. Stwierdzono również występowanie dodatniej korelacji pomiędzy poziomem wi-

taminy C i żeńskich hormonów płciowych u kobiet w wieku rozrodczym [37,39]. Zaobserwowano także, iż kwas askorbinowy powoduje zwiększenie produkcji estradiolu *in vitro* [40] oraz wzrost stężenia estrogenów po doustnej suplementacji u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą [38].

Wysokie dawki witaminy C w leczeniu nowotworów

Od lat 70. XX w. sugerowane jest lecznicze działanie witaminy C przeciwko chorobom nowotworowym [7,8], jednakże ówczesne prace obarczone były licznymi błędami, również na etapie samego projektu badania, a przez to ich wyniki są mało wiarygodne. Jednak zapoczątkowały one zainteresowanie wysokimi dawkami witaminy C i stanowiły punkt wyjścia do podjęcia szeregu prac badawczych i prób klinicznych. Praktyka dożylnych wlewów wysokich dawek witaminy C została podchwycona również przez zwolenników medycyny alternatywnej i głównie z nimi jest kojarzona [9].

Liczne badania *in vitro* wykazały, że farmakologiczne dawki kwasu askorbinowego (0,1–100 mM) zmniejszają proliferację komórek różnych linii nowotworowych. Między innymi podatne na działanie witaminy C okazały się komórki nowotworowe gruczołu krokowego, trzustki, wątroby, okrężnicy i neuroblastomy [10–13, 58–59].

Również wyniki eksperymentów na modelach zwierzęcych wzbudziły nadzieje dotyczące skuteczności witaminy C w leczeniu nowotworów, ponieważ po podaniu kwasu askorbinowego w licznych badaniach zaobserwowano zahamowanie wzrostu niektórych nowotworów [10, 14, 15, 64–68].

Chociaż nie ma wiarygodnych doniesień o zadowalającej skuteczności leczenia witaminą C nowotworów u ludzi, jednak wiele badań niektórych typów raka jajnika i trzustki potwierdziło poprawę efektów leczenia konwencjonalnego [16]. Stwierdzono także, po wlewach z witaminy C, poprawę jakości życia u chorych leczonych paliatywnie: polepszenie funkcji fizycznych, umysłowych i stanu emocjonalnego, zniesienie objawów zmęczenia, utraty apetytu, nudności, wymiotów, a nawet dolegliwości bólowych [17,18]. Niestety, do tej pory nie określono jednoznacznie zalecanego dawkowania witaminy C w takich przypadkach, a farmakokinetyka kwasu askorbinowego wskazuje, że po wlewie dożylnym większa jej część jest usuwana z organizmu w ciągu dwóch godzin [69]. W licznych badaniach wykazano, że witamina C nie wywiera negatywnego wpływu na efektywność działania standardowej terapii; badania takie dotyczyły raka trzustki, skóry, jajnika i nowotworów hematologicznych [20,67,70–71,73]. Jednakże wyniki niektórych innych badań klinicznych nie wykazały jakiegokolwiek efektu witaminy C na skuteczność leczenia [72,74,75]. Najnowsze analizy wskazują, że brak jest wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność dożylnych wlewów wysokich dawek witaminy C w zwiększeniu działania przeciwnowotworowego chemioterapii i zmniejszeniu jej toksyczności [19].

Ponadto stwierdzono, że wlewów z witaminą C nie można stosować rutynowo w terapii nowotworów, ponieważ w niektórych przypadkach mogą przyspieszać rozwój choroby [52]. Po wlewach dożylnych mega-dawek witaminy C zaobserwowano pogorszenie stanu chorych z ostrą białaczką szpikową, rakiem jelita grubego i czerniakiem [20–22]. Być może przyczyną takiego stanu rzeczy jest odmienna rola reaktywnych form tlenu i przeciwutleniaczy na różnych stadiach rozwoju komórek nowotworowych. W stadium preinicyjacyjnym reaktywne formy tlenu indukują uszkodzenia oksydacyjne DNA i zwiększają ryzyko mutacji w proto-onkogenach i genach supresorowych (np. *RAS*, *TP53*), jednak na etapie progresji komórki nowotworowe modulują swój metabolizm, intensywnie produkując reduktory, w związku z tym dostarczanie im dodatkowej porcji przeciwutleniaczy może ułatwiać ich rozwój [57].

Ustalono też wstępne przeciwwskazania do stosowania wlewów z witaminą C. Mianowicie u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (G6PD) tego typu działanie może spowodować wystąpienie anemii hemolitycznej [23]. Przedawkowanie witaminy C może doprowadzić do hiperoksalurii, a także do rozwoju kamicy nerkowej [23]. W skrajnych przypadkach może dojść do wytrącania się kryształów szczawianów w tkankach obwodowych [55]. Wysokie dawki witaminy C są niewskazane również przy dysfunkcjach nerek [24]; a także mogą być niebezpieczne w przypadku hemochromatoz [23].

Witamina C w prewencji chorób niezakaźnych

Intensywnie prowadzone w ostatnich latach meta-analizy wskazują, że brak jest przekonujących dowodów, aby suplementacja witaminą C zmniejszyła ryzyko występowania chorób układu krążenia takich jak zawał serca, choroba wieńcowa czy udar [25].

W przypadku chorób neurodegeneracyjnych stwierdzono, że suplementacja witaminą C nie przynosi żadnych rezultatów lub uzyskiwane wyniki są rozbieżne [26].

Jeżeli chodzi o najpopularniejsze zastosowanie witaminy C, tzn. jako środka zmniejszającego podatność na przeziębienia, jej rola wciąż nie została wyjaśniona. Nie potwierdzono jednoznacznie, aby suplementacja kwasem askorbinowym samodzielnie lub z dodatkiem rutyny wpływała na zmniejszenie zachorowalności na przeziębienie w badanych populacjach. Podawanie witaminy C nie skraca również znacząco czasu trwania przeziębienia u dorosłych – zaledwie o 8%, natomiast u dzieci o około 15% [27]. Wyjątkiem, potwierdzającym bezsprzecznie skuteczność suplementacji witaminą C, były wyniki uzyskane dla grupy żołnierzy poddanych ciężkiemu i długotrwałemu wysiłkowi fizycznemu na silnym mrozie. Podanie 2 g kwasu askorbinowego dziennie pomogło zredukować ryzyko przeziębienia o połowę. Zatem wnioskować można, iż podatność na przeziębienie związana z niewystarczającym poziomem witaminy C może się

ujawnić w bardzo określonych, raczej ekstremalnych warunkach [27]. Jednakże, uwzględniając niski koszt i nietoksyczność standardowych dawek witaminy C, warto utrzymać zalecenia jej podawania przy przeziębieniu, nawet jeżeli dla większości populacji zysk zdrowotny jest niewielki.

Dieta, nie tabletki

Niezależnie od rozterek, jakie towarzyszą suplementacji witaminami, nie ulega wątpliwości, że dieta bogata w warzywa i owoce wyraźnie zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory [28,29,60–62]. Podobnie okazuje się, że pożywienie naturalnie bogate w witaminę C redukuje ryzyko chorób układu krążenia [30,51], a także innych chorób niezakaźnych, takich jak cukrzyca, osteoporoza, reumatoidalne zapalenie stawów, astma oskrzelowa [31,32]. Podobnie potwierdzono, że dieta oparta na warzywach i owocach, składnikach zasobnych między innymi w witaminę C, redukuje ryzyko Alzheimer'a i innych chorób neurodegeneracyjnych [33-36].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyznaczyła poziom minimalnego spożycia sumarycznego różnych warzyw i owoców na 400 g dziennie [28], co, analizując zawartość kwasu askorbinowego w tych produktach, powinno zapewnić przyjęcie dawki przynajmniej 200 mg witaminy C (tabela 1). Niestety, standardowa dieta w krajach rozwiniętych nie zawiera odpowiedniej ilości warzyw i owoców, co skutkuje niedoborami dietetycznymi, również witaminy C, a także zwiększonym ryzykiem chorób cywilizacyjnych [50,51]. Brak jednak medycznego uzasadnienia, by niedobory te niwelować przy pomocy suplementów, a nie poprzez zmianę sposobu odżywiania [45,52].

Podsumowanie

Witamina C nie wykazuje działania leczniczego w terapii nowotworów, lecz może działać wspomagająco przy zastosowaniu konwencjonalnego leczenia określonych typów nowotworów. Zarazem podanie witaminy C w niektórych rodzajach chorób nowotworowych może wywołać efekt odwrotny i przyspieszyć rozwój choroby. Konieczne jest także przeprowadzenie dokładnego wywiadu w celu określenia możliwych przeciwwskazań. Nie potwierdzono również prewencyjnego działania suplementów witaminy C w zapobieganiu innych chorób niezakaźnych. Natomiast dieta bogata w warzywa i owoce, jako źródła naturalnego kwasu askorbinowego i innych składników aktywnych jak: witaminy, mikroelementy, flawonoidy czy izoprenoidy ma udokumentowane działanie prewencyjne w chorobach niezakaźnych, łącznie z nowotworami. Warzywa i owoce, jako dietetyczne źródła witamin i związków aktywnych, mają przewagę nad suplementami, ponieważ są złożonymi i zrównoważonymi układami oksydacyj-

no-redukcyjnymi o szerokim spektrum działania. Liczne związki roślinne działają poprzez różnorodne mechanizmy i ze zróżnicowaną siłą na poszczególne tkanki i narządy, czym wykazują kompleksowy i synergistyczny efekt ochronny, którego nie zapewni żaden pojedynczy wyizolowany związek. Dlatego też kluczowym elementem profilaktyki chorób cywilizacyjnych powinna być edukacja żywieniowa społeczeństwa i podkreślanie znaczenia naturalnych źródeł składników odżywczych, a nie suplementów.

Bibliografia

1. *Ascorbic Acid* [headword]. PubChem. Open Chemistry Database; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067> [dostęp 10.06.2017].
2. Wilson JX. *Regulation of Vitamin C Transport*. *Annu. Rev. Nutr.* 2005; 25: 105–25.
3. Corti A, Casini AF, Pompella A. *Cellular Pathways for Transport and Efflux of Ascorbate and Dehydroascorbate*. *Arch Biochem Biophys.* 2010; 500(2): 107–115.
4. Preedy VR, Watson RR, Sherma Z. *Dietary Components and Immune Function (Nutrition and Health)*. Totowa, NJ 2010: 36, 52.
5. Carpenter KJ. *History of Scurvy and Vitamin C*. Cambridge 1988.
6. Jarosz M. *Interakcje leków z żywnością i alkoholem*. Borgis 2004.
7. Cameron E, Campbell A. *The Orthomolecular Treatment of Cancer. II. Clinical Trial of High-Dose Ascorbic Acid Supplements in Advanced Human Cancer*. *Chem Biol Interact.* 1974; 9 (4): 285–315.
8. Cameron E, Pauling L. *Supplemental Ascorbate in the Supportive Treatment of Cancer: Prolongation of Survival Times in Terminal Human Cancer*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976; 73 (10): 3685–3689.
9. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q et al. *Vitamin C: Intravenous Use by Complementary and Alternative Medicine Practitioners and Adverse Effects*. *PLoS One.* 2010; 5 (7): e11414.
10. Chen P, Stone J, Sullivan G et al. *Anti-Cancer Effect of Pharmacologic Ascorbate and Its Interaction with Supplementary Parenteral Glutathione in Preclinical Cancer Models*. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51 (3): 681–687.
11. Chen P, Yu J, Chalmers B et al. *Pharmacological Ascorbate Induces Cytotoxicity in Prostate Cancer Cells Through ATP Depletion and Induction of Autophagy*. *Anticancer Drugs.* 2012; 23 (4): 437–444.
12. Espey MG, Chen P, Chalmers B et al. *Pharmacologic Ascorbate Synergizes with Gemcitabine in Preclinical Models of Pancreatic Cancer*. *Free Radic Biol Med.* 2011; 50 (11): 1610–1619.
13. Pathi SS, Lei P, Sreevalsan S et al. *Pharmacologic Doses of Ascorbic Acid Repress Specificity Protein (Sp) Transcription Factors and Sp-Regulated Genes in Colon Cancer Cells*. *Nutr Cancer.* 2011; 63 (7): 1133–1142.
14. Verrax J, Calderon PB. *Pharmacologic Concentrations of Ascorbate Are Achieved By Parenteral Administration and Exhibit Antitumoral Effects*. *Free Radic Biol Med.* 2009; 47 (1): 32–40.

15. Chen Q, Espey MG, Sun AY et al. *Pharmacologic Doses of Ascorbate Act As a Prooxidant and Decrease Growth of Aggressive Tumor Xenografts in Mice*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105 (32): 11105–11109.
16. Cieslak JA, Cullen JJ. *Treatment of Pancreatic Cancer with Pharmacological Ascorbate*. Curr Pharm Biotechnol. 2015; 16 (9): 759–770.
17. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V et al. *Intravenous Vitamin C Administration Improves Quality of Life in Breast Cancer Patients During Chemo-/Radiotherapy and Aftercare: Results of a Retrospective, Multicentre, Epidemiological Cohort Study in Germany*. In Vivo. 2011; 25 (6): 983–990.
18. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. *Changes of Terminal Cancer Patients' Health-Related Quality of Life after High Dose Vitamin C Administration*. J Korean Med Sci. 2007; 22 (1): 7–11.
19. Jacobs C, Hutton B, Ng T et al. *Is There a Role for Oral or Intravenous Ascorbate (Vitamin C) in Treating Patients with Aancer? A Systematic Review*. Oncologist. 2015; 20 (2): 210–223.
20. Welch JS, Klco JM, Gao F et al. *Combination Decitabine, Arsenic Trioxide, and Ascorbic Acid for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: A Phase I Study*. Am J Hematol. 2011; 86 (9): 796–800.
21. Subbarayan PR, Lima M, Ardalan B. *Arsenic Trioxide / Ascorbic Acid Therapy in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Carcinoma: A Clinical Experience*. Acta Oncol. 2007; 46 (4): 557–561.
22. Bael TE, Peterson BL, Gollob JA. *Phase II Trial of Arsenic Trioxide and Ascorbic Acid with Temozolomide in Patients with Metastatic Melanoma with or without Central Nervous System Metastases*. Melanoma Res. 2008; 18 (2): 147–151.
23. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y et al. *Vitamin C Pharmacokinetics: Implications for Oral and Intravenous Use*. Ann Intern Med. 2004; 140 (7): 533–537.
24. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S et al. *Phase I Clinical Trial of I.V. Ascorbic Acid in Advanced Malignancy*. Ann Oncol. 2008; 19 (11): 1969–1974.
25. Ye Y, Li J, Yuan Z. *Effect of Antioxidant Vitamin Supplementation on Cardiovascular Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS ONE. 2013; 8 (2), <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056803> [dostęp: 20.04.2018].
26. Harrison FE. *A Critical Review of Vitamin C for the Prevention of Age-Related Cognitive Decline and Alzheimer's Disease*. J. Alzheimers Dis. 2013; 29 (4): 711–726.
27. Hemilä H. *Vitamin C and Infections*. Nutrients. 2017; 9 (4): 339.
28. WHO. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation*. World Healthy Organisation Technical Report Series. 2004; 916.
29. Kapiszewska M. *A Vegetable to Meat Consumption Ratio as a Relevant Factor Determining Cancer Preventive Diet. The Mediterranean Versus Other European Countries*. Forum Nutr. 2006; 59: 130–153.
30. Chen GC, Lu DB, Pang Z et al. *Vitamin C Intake, Circulating Vitamin C and Risk of Stroke: A Meta-Analysis of Prospective Studies*. J Am Heart Assoc. 2013; 2 (6): 1–11.
31. Boeing H, Bechthold A, Bub A et al. *Critical Review: Vegetables and Fruit in the Prevention of Chronic Diseases*. Eur J Nutr. 2012; 51 (6): 637–663.

32. Vanamala J. *Food Systems Approach to Cancer Prevention*. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017; 57 (12): 2573–2588
33. Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ. *Dietary Antioxidants, Cognitive Function and Dementia. A Systematic Review*. Plant Foods Hum Nutr. 2013; 68 (3): 279–292.
34. Harrison FE. *Dietary Intakes of Vitamin E, Vitamin C, and β -carotene and Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis*. J. Alzheimers Dis. 2012; 31 (2): 253–258.
35. Morris MC, Tangney CC, Wang Y et al. *MIND diet associated with Reduced Incidence of Alzheimer's Disease*. Alzheimers Dement. 2015; 11 (9): 1007–1014.
36. Lamport DJ, Saunders C, Butler LT et al. *Fruits, Vegetables, 100% Juices, and Cognitive Function*. Nutr Rev. 2014; 72 (12): 774–789.
37. Michos C, Kiortsis DN, Evangelou A et al. *Antioxidant Protection During the Menstrual Cycle: The Effects of Estradiol on Ascorbic-Dehydroascorbic Acid Plasma Levels and Total Antioxidant Plasma Status in Eumenorrhoeic Women During the Menstrual Cycle*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006; 85 (8): 960–965.
38. Vihtamäki T, Parantainen J, Koivisto AM et al. *Oral Ascorbic Acid Increases Plasma Oestradiol During Postmenopausal Hormone Replacement Therapy*. Maturitas. 2002; 42 (2): 129–135.
39. Mumford SL, Browne RW, Schliep KC et al. *Serum Antioxidants Are Associated with Serum Reproductive Hormones and Ovulation among Healthy Women*. J Nutr. 2016; 146 (1): 98–106.
40. Wang Y, Tang C, Wu M et al. *Dehydroascorbic Acid Taken Up by Glucose Transporters Stimulates Estradiol Production Through Inhibition of JNK/c-Jun/AP1 Signaling in JAR Cells*. Mol Hum Reprod. 2014; 20 (8): 799–809.
41. United States Department of Agriculture Food Composition Databases [baza danych składników odżywczych Departamentu Rolnictwa Stanów Zjednoczonych]; <https://ndb.nal.usda.gov/ndb> [dostęp 10.04.2018].
42. Kunachowicz H, Nadolna I, Przygoda B et al. *Tabele składu i wartości odżywczej żywności. Food Composition Tables*. Warszawa 2017.
43. Jarosz M et al. (red.). *Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja*. Instytut Żywności i Żywienia. Warszawa 2012: 106–107.
44. WHO. *Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents*. WHO Food Additives Series. 1974; 5 (257–353): 1–520.
45. Martínez ME, Jacobs ET, Baron JA et al. *Dietary Supplements and Cancer Prevention: Balancing Potential Benefits Against Proven Harms*. J Natl Cancer Inst. 2012; 104 (10): 732–739.
46. Gawędzki J, *Żywnie człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. Warszawa 2010: 271–276.
47. Chatterjee IB, Majumder AK, Nandi BK et al. *Synthesis and Some Major Functions of Vitamin C in Animals*. Annals of the New York Academy of Sciences, Second Conference on Vitamin C. 1975; 258: 24–47.
48. Davis JL, Paris HL, Beals JW et al. *Liposomal-Ancapsulated Ascorbic Acid: Influence on Vitamin C Bioavailability and Capacity to Protect Against Ischemia-Reperfusion Injury*. Nutr Metab Insights. 2016; 9: 25–30.
49. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne. *Farmakopea Polska IX*. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Warszawa 2011: 4574.

50. Hagel AF, Albrecht H, Hagel W et al. *Plasma Concentrations of Ascorbic Acid in a Cross Section of the German Population*. J Int Med Res. 2018; 46 (1): 168–174.
51. Miller V, Mente A, Dehghan M et al. *Fruit, Vegetable, and Legume Intake, and Cardiovascular Disease and Deaths in 18 Countries (PURE): A Prospective Cohort Study*. Lancet. 2017; 390 (10107): 2037–2049.
52. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG et al. *Antioxidant Supplements for Preventing Gastrointestinal Cancers*. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 2, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18677777> [dostęp 20.04.2018].
53. Moszczyński P, Pyć R. *Biochemia witamin. Witaminy lipofilne i kwas askorbinyowy*. Cz. II. Warszawa 2001.
54. Stone I. *Homo Sapiens Ascorbicus, a Biochemically Corrected Robust Human Mutant*. Medical Hypotheses. 1979; 5 (6): 711–721.
55. Nankivell BJ, Murali KM. *Renal Failure from Vitamin C after Transplantation*. N Engl J Med 2008; 358: e4.
56. Janda K, Kasprzak M, Wolska J. *Witamina C – budowa, właściwości, funkcje i wyśiępowanie*. Pom J Life Sci 2015, 61 (4): 419–425
57. Assi M. *The Differential Role of Reactive Oxygen Species in Early and Late Stages of Cancer*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017; 313 (6): 646–653.
58. Miller PG, Ebert BL. *Leukaemia: Vitamin C Regulates Stem Cells and Cancer*. Nature. 2017; 549 (7673): 462–464.
59. Agathocleous M, Meacham CE, Burgess RJ et al. *Ascorbate Regulates Haematopoietic Stem Cell Function and Leukaemogenesis*. Nature. 2017; 549 (7673): 476–481.
60. Lock K, Pomerleau J, Causer L et al. *The Global Burden of Disease Attributable to Low Consumption of Fruit and Vegetables: Implications for the Global Strategy on Diet*. Bull World Health Organ. 2005; 83(2): 100–108.
61. Riboli E, Norat T. *Epidemiologic Evidence of the Protective Effect of Fruit and Vegetables on Cancer Risk*. Am J Clin Nutr. 2003; 78 (3 Suppl.): 559s–569.
62. Liu J, Wang J, Leng Y et al. *Intake of Fruit and Vegetables and rRisk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies*. Int J Cancer. 2013; 133 (2): 473–485.
63. Guz J, Oliński R. *The Role of Vitamin C in Epigenetic Regulation*. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017; 71 (1): 747–760, [dostęp 20.04.2018].
64. Takemura Y, Satoh M, Satoh K et al. *High Dose of Ascorbic Acid Induces Cell Death in Mesothelioma Cells*. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 394 (2): 249–253.
65. Du J, Martin SM, Levine M et al. *Mechanisms of Ascorbate-Induced Cytotoxicity in Pancreatic Cancer*. Clin Cancer Res. 2010; 16 (2): 509–520.
66. Pollard HB, Eidelman O, Pollard M et al. *Pharmacological Ascorbic Acid Suppresses Syngeneic Tumor Growth and Metastases in Hormone-Refractory Prostate Cancer*. In Vivo. 2010; 24 (3): 249–255.
67. Ma Y, Chapman J, Levine M et al. *High-Dose Parenteral Ascorbate Enhanced Chemosensitivity of Ovarian Cancer and Reduced Toxicity of Chemotherapy*. Sci Transl Med. 2014; 6 (222): 222ra18.
68. Gao P, Zhang H, Dinavahi R et al. *HIF-Dependent Antitumorogenic Effect of Antioxidants in Vivo*. Cancer Cell. 2007; 12 (3): 230–238.

69. Nielsen TK, Højgaard M, Andersen JT et al. *Elimination of Ascorbic Acid After High-Dose Infusion in Prostate Cancer Patients: A Pharmacokinetic Evaluation*. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015; 116 (4): 343–348.
70. Abou-Jawde RM, Reed J, Kelly M et al. *Efficacy and Safety Results with the Combination Therapy of Arsenic Trioxide, Dexamethasone, and Ascorbic Acid in Multiple Myeloma Patients: A Phase 2 Trial*. Med Oncol. 2006; 23 (2): 263–272.
71. Berenson JR, Matous J, Swift RA et al. *A Phase I/II Study of Arsenic Trioxide / Bortezomib / Ascorbic Acid Combination Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. Clin Cancer Res. 2007; 13 (6): 1762–1768.
72. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ et al. *Phase I Evaluation of Intravenous Ascorbic Acid in Combination with Gemcitabine and Erlotinib in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer*. PLoS One. 2012; 7 (1): e29794.
73. Qazilbash MH, Saliba RM, Nieto Y et al. *Arsenic Trioxide with Ascorbic Acid and High-Dose Melfalan: Results of a Phase II Randomized Trial*. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14 (12): 1401–1407.
74. Welsh JL, Wagner BA, Van't Erve TJ et al. *Pharmacological Ascorbate with Gemcitabine for the Control of Metastatic and Node-Positive Pancreatic Cancer (PAC-MAN): Results from a Phase I Clinical Trial*. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 71 (3): 765–775.
75. Freitas Bde J, Lloret GR, Visacri MB et al. *High 15-F2t-Isoprostane Levels in Patients with a Previous History of Nonmelanoma Skin Cancer: The Effects of Supplementary Antioxidant Therapy*. Biomed Res Int. 2015; 2015: 963569.

Vitamin C for the treatment of cancer and the prevention of non-infectious diseases

Abstract

For more than 40 years, vitamin C has offered the hope of cancer treatment that is effective, cheap, and gentle for patients. In vitro studies and research using animal models of high doses of vitamin C for the treatment of cancer have promising results, but the conclusions of clinical trials are unclear.

Mega-doses of vitamin C administered intravenously do not produce positive results in the treatment of cancers; however, in combination with conventional therapies they can improve the quality of patients' lives by reducing the undesirable side effects of chemotherapy.

Yet, there are some contraindications and types of cancer for which ascorbic acid should not be given due to the risk of clinical deterioration.

The article also discusses the latest findings that question the validity of vitamin C in the prevention of non-infectious diseases such as cardiovascular and neurodegenerative diseases and the common cold.

Key words: ascorbate, vitamin C mega-doses, cancer, civilization diseases