

WSPÓŁCZESNE POGLĄDY NA ROLĘ WITAMINY C W FIZJOLOGII I PATOLOGII CZŁOWIEKA

CONTEMPORARY VIEW ON THE ROLE OF VITAMIN C IN HUMAN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Lech Torliński

Streszczenie

Witamina C jest antyoksydantem, występującym w owocach i warzywach. Jest ona również używana jako suplement diety, który może zapobiegać powstawaniu stresu oksydacyjnego, manifestującego się takimi przewlekłymi stanami chorobowymi, jak nowotwory, choroba sercowo-naczyniowa, nadciśnienie, udar oraz choroby neurodegeneracyjne. Stres oksydacyjny jest również odpowiedzialny za komplikacje w przebiegu cukrzycy. Naukowcy zalecają spożycie owoców i warzyw minimum pięć razy dziennie (700–800 g), aby zapobiegać głównym chorobom na tle starzenia się. Wiele projektów badawczych sprawdzało wpływ kwasu askorbinowego, suplementowanego w dawkach wyższych niż zalecane (zazwyczaj używano dawek od 60–2000 mg/dobę). Wyniki tych badań opublikowanych w latach 2002–2007 zasugerowały, że witamina C pełni ważną rolę w zapobieganiu powstawania uszkodzeń peroksydacyjnych.

SŁOWA KLUCZOWE: witamina C, stres oksydacyjny, kwas askorbinowy, suplementacja.

Summary

Vitamin C is considered to be one of the most prevalent antioxidative components of fruits and vegetables. It has also been used as a dietary supplement intended to prevent oxidative stress – mediated chronic diseases, such as cancer, cardiovascular disease, hypertension, stroke and neurodegenerative disorder. Oxidative stress is also involved in the pathogenesis of diabetic complications. Many authorities have recommended the consumption of a minimum of five servings of fruits and vegetables (700–800 g) daily to prevent main degenerative disorders. Several randomized trials have focused on effect of ascorbic acid supplementation at doses higher than the currently recommended dietary allowance of 60 mg/d (preferably 60–2000 mg/d). The results of these studies published between 2002–2007 have suggested an important role of vitamin C in protection against peroxidative damages.

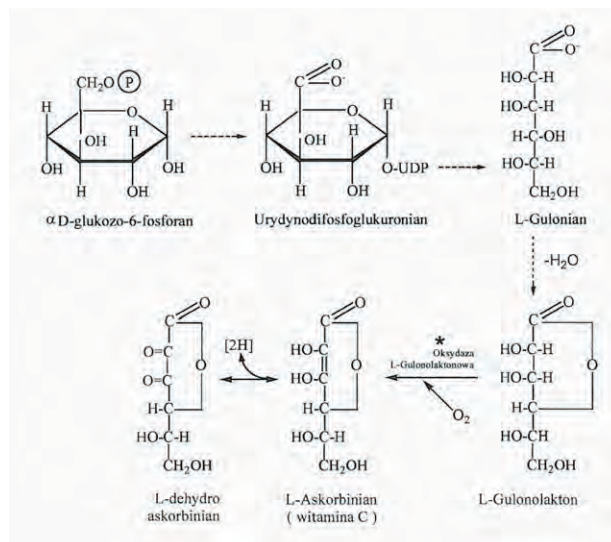
KEY WORDS: vitamin C, oxidative stress, ascorbic acid, supplementation.

Zapotrzebowanie, zawartość w pożywieniu i wchłanianie witaminy C

Witamina C została wyizolowana w 1932 roku przez Kinga w czystej, krystalicznej postaci z soku cytryny jako substancja antyszkorbutowa, zidentyfikowana jako identyczna z kwasem heksuronowym, wyodrębnionym w 1928 roku przez Szent-Györgyiego z owoców i jarzyn. Związek ten nazwano kwasem askorbinowym, gdyż jego niedobór lub brak w pożywieniu prowadził do rozwoju gnilca (scorbutus). Z powodu zablokowania syntezy kwasu L-askorbinowego w szlaku kwasu uronowego spowodowanego brakiem u człowieka, innych naczelnych i świnki morskiej enzymu oksydazy L-gulonolaktonowej (jak pokazano na rycinie 1.) witamina C jest niezbędnym egzogennym składnikiem pokarmowym u ludzi [1, 2, 3].

Dzienne minimalne zapotrzebowanie na witaminę C jest największe spośród wszystkich witamin. Wynosi ono u dorosłego człowieka 1 mg/kg masy ciała, a u niemowląt i dzieci 2 mg/kg masy ciała. Zapotrzebowanie na witaminę C wzrasta u kobiet w ciąży i karmiących (1,5 mg/kg masy ciała) oraz w różnych stanach chorobowych, u ludzi z nadciśnieniem tętniczym, palących papierosy, diabetyków, a także u ludzi będących pod wpływem stresu (jakim może

być np. zabieg operacyjny) [2, 4].



Ryc. 1. Synteza kwasu L-askorbinowego w szlaku kwasu uronowego (brak enzymu oksydazy L-gulonolaktonowej u człowieka oznaczono gwiazdką *).

Figure 1. Synthesis of L-ascorbic acid.

Bogatym źródłem witaminy C są świeże owoce i jarzyny, zwłaszcza porzeczki, truskawki, owoce cytrusowe, kapusta, pietruszka, szpinak, rzeżucha, pomidory i zielona papryka. Przyjmuje się, że na 50 mg witaminy C powinno przypadać 10 mg bioflawonoidów, których podstawowym źródłem są owoce i warzywa [4, 5]. Witamina C jest produktem nietrwałym, jej straty w procesie gotowania sięgają 50–70%. W tabeli 1. przedstawiono porównanie zawartości witaminy C w niektórych produktach (wyrażoną w miligramach na 100 gram części jadalnych) z szacunkowymi ilościami, które trzeba zjeść, aby dostarczyć organizmowi minimalną dawkę dobową witaminy C.

Kwas askorbinowy jest wchłaniany w dwunastnicy i jelicie cienkim. Z dawki 180 mg/dobę u osób niepalących wchłanianie się 70–80%. Dzięki dobrej rozpuszczalności w wodzie wchłanianie przebiega łatwo, proces ten

reaktywnymi i pozwala odbierać elektrony innym cząsteczkom [1]. Dążąc do stabilizacji poprzez sparowanie elektronu, wolne rodniki odbierają elektrony takim biocząsteczkom, jak białka, kwasy nukleinowe czy lipidy [1, 13]. Wśród karcinogennych czynników, mogących bezpośrednio doprowadzić do mutacji DNA, wymienia się wolne rodniki tlenowe. Reaktywne formy tlenu (RFT) są naturalnymi produktami aerobowego metabolizmu w komórkach i w swoich fizjologicznych stężeniach pełnią ważne funkcje regulacyjne pośrednicząc w przekazywaniu sygnałów wewnątrz- i międzykomórkowych oraz biorąc udział w unieszkodliwianiu drobnoustrojów w fagolisosomach. W stanach patologicznych wolne rodniki powstają w procesach zapalnych na skutek autooksydacji związków biologicznie czynnych, niektórych leków (np. paracetamol, chloramfenikol, bleomycyna, nitrazepam), promieniowania jonizującego,

Tab. 1. Zawartość witaminy C w niektórych produktach (wyrażona w mg/100 g części jadalnych) (5, zmodyfikowane)
Table 1. Content of vitamin C in particular products

Produkt	Zawartość witaminy C w mg/100g	60 mg witaminy C (zapotrzebowanie 1 mg/kg m.c.)	Dostarczenie 60 mg witaminy C po ugotowaniu (straty ok. 50%)
Porzeczki czarne	182,0	33 g	–
Porzeczki czerwone	45,7	133 g	–
Truskawki	66,0	100 g	–
Grejpfruty	40,0	150 g	–
Pomarańcze	49,0	123 g	–
Szpinak	67,8	90 g	180 g
Brukselka	94	64 g	128 g
Kapusta biała	48	125 g	250 g
Kapusta czerwona	54	111 g	222 g
Pomidory	23	260 g	–
Papryka	139	43 g	–
Ziemniaki młode	30	200 g	400 g

upośledzają: wymioty, zaburzenia czynności jelit, brak łaknienia i nikotyzm [2, 4, 5]. We krwi witamina C wiąże się w 25% z albuminą, a glutation oraz inne związki zawierające grupy tiolowe chronią ją przed utlenieniem. Wartości referencyjne stężenia witaminy C w osoczu człowieka wynoszą 23–85 $\mu\text{mol/l}$ lub 0,4–1,5 mg/dl. Duże ilości witaminy C pobierają płytki krwi i limfocyty. Największe ilości witaminy C znajdują się w narządach o dużej aktywności metabolicznej: w nadnerczach, mózgu, wątrobie, trzustce, grasicy, siatkówce oka, śledzionie, żołądku i w płucach [4, 5, 6].

Funkcja antyoksydacyjna witaminy C

Wielokierunkowe działanie kwasu askorbinowego spowodowało, że witamina C stała się jednym z najbardziej popularnych i szeroko stosowanych leków. Witamina C jest głównym rozpuszczalnym w wodzie antyoksydantem przyjmowanym w diecie, który skutecznie „wymiatą” wolne rodniki [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Wolne rodniki to atomy lub cząsteczki charakteryzujące się niesparowanym elektronem, co czyni je ogromnie

nadfioletowego, działania dymu papierosowego, stresu i wielu innych [1, 13]. Antyoksydant to substancja, która w stosunkowo niskim stężeniu, w porównaniu z substratami narażonymi na utlenienie, będzie je skutecznie chronić przed oksydacyjnymi uszkodzeniami. Za biologiczne antyoksydanty uważa się cząsteczki, które w niewielkich stężeniach będą chroniły białka, lipidy i kwasy nukleinowe przed RFT i innymi rodnikami [1]. Stan, w którym szybkość powstawania RFT przewyższa skuteczność obrony antyoksydacyjnej organizmu nazywamy stresem oksydacyjnym [1]. RFT są nieustannie generowane podczas tlenowego metabolizmu, ale również momentalnie unieszkodliwiane przez złożony system obrony antyoksydacyjnej obejmujący wiele substancji endogennych (mechanizmy enzymatyczne i nieenzymatyczne) oraz substancji pochodzących z żywności, wzajemnie na siebie oddziałujących. Do mechanizmów enzymatycznych zaliczamy: peroksydazę glutationową, dysmutazę ponadtlenkową i katalazę. Do mechanizmów nieenzymatycznych zaliczamy: glutation,

α -tokoferol, β -karoten, kwas askorbinowy, kwas moczowy, albuminę i inne. Niektóre antyoksydanty, jak na przykład witaminy mogą być uzupełniane z pokarmem. Inne, jak na przykład koenzym Q i antyoksydanty tiolowe (glutation, kwas liponowy) wytwarzane są w tkankach, lecz na ich zawartość w organizmie może również wpływać sposób odżywiania się. W warunkach fizjologicznych poziom RFT w organizmie człowieka pozostaje pod bardzo staranną kontrolą, w stanie równowagi pomiędzy procesami pro- i antyoksydacyjnymi [1, 14].

Witamina C a choroby neurodegeneracyjne i psychiczne

Lista chorób, których etiopatogeneza wiąże się z peroksydacyjnymi uszkodzeniami pod wpływem RFT jest bardzo długa i należą do niej między innymi: stany zapalne, nowotwory, miażdżyca, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia immunologiczne, zaburzenia neurologiczne (choroba Parkinsona, Alzheimer, schizofrenia, stwardnienie rozsiane), schorzenia przewodu pokarmowego (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego), choroba reumatyczna oraz postępujący proces starzenia. Stosowane w terapii chorób leki mogą być antyoksydantami, ale mogą także (jak cytostatyki) generować RFT [13, 1, 4, 15, 16]. Wiele badań wskazuje na rolę wolnych rodników w powstawaniu schizofrenii. U pacjentów chorych na schizofrenię wykazano obniżenie aktywności kluczowych enzymów antyoksydacyjnych, a także objawy wskazujące na nasilenie procesu peroksydacji lipidów w surowicy oraz na obniżoną aktywność dysmutazy ponadtlenkowej w krwinkach czerwonych [1, 6]. Witamina C jako antyoksydant odgrywa ważną rolę w zapobieganiu uszkodzeniom mózgu, wywołanym przez wolne rodniki. W porównaniu z innymi organami, witamina C jest obecna w mózgu w wysokich stężeniach. Dakhale w swoich badaniach sprawdzał, czy doustna suplementacja witaminą C wraz z leczeniem nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (atypical antipsychotics: olanzapine 10 mg/dzień lub quetiapine 200 mg/dzień, lub ziprasidone 40 mg/dzień) osłabia kliniczne objawy schizofrenii oraz pomaga przywrócić równowagę pomiędzy wolnymi rodnikami tlenowymi a obroną antyoksydacyjną organizmu. Grupa 40 schizofrenicznych pacjentów została podzielona na 2 podgrupy. Podgrupa badana otrzymywała 500 mg/dzień witaminy C oraz nietypowe antypsychotyki, natomiast podgrupa kontrolna otrzymywała placebo i nietypowe antypsychotyki, przez okres 8 tygodni. Suplementacja witaminą C znacząco zwiększyła stężenie kwasu askorbinowego w osoczu krwi w porównaniu z podgrupą kontrolną. Obniżenie stężenia osoczowego dialdehydu malonowego (MDA) oraz wyniku Skali Krótkiej Oceny Psychiatrycznej (BPRS – brief psychiatric rating scale) było statystycznie istotne w stosunku do podgrupy otrzymującej placebo. Według Dakhake badanie to dostarcza dowodów na istnienie związku pomiędzy stężeniem

kwasu askorbinowego w osoczu krwi a odpowiedzią kliniczną na leczenie nietypowymi antypsychotykami [6]. Witamina C jest konieczna do prawidłowego przebiegu wielu procesów biologicznych [1, 8, 9]. Jest kofaktorem w procesie biosyntezy kolagenu, hormonów steroidowych, adrenaliny i wielu innych związków, ale także ma wpływ na wchłanianie w przewodzie pokarmowym żelaza i wapnia. Witamina C tworzy układ oksydacyjno-redukcyjny: kwas L-askorbinowy/kwas dehydro-L-askorbinowy. Jest zatem wykorzystywana w zapobieganiu i terapii chorób związanych z nadmiernym generowaniem RFT.

Witamina C a prewencja i terapia nowotworów

Wiele badań epidemiologicznych dowodzi, że wysokie spożycie warzyw i owoców bogatych w witaminę C i wysokie stężenie witaminy C we krwi są odwrotnie skorelowane z ryzykiem zachorowania na raka. Istnieją także nieliczne doniesienia w literaturze przeczące istnieniu jakiegokolwiek korelacji pomiędzy spożyciem witaminy C a chorobą nowotworową [17]. Jak uważają specjaliści z American Institute for Cancer Research i World Cancer Research Fund w 30–40% rodzajów raka (a zwłaszcza piersi, okrężnicy, odbytu, płuc i prostaty) można zapobiegać poprzez odpowiednią dietę, aktywność fizyczną i świadomość utrzymywania odpowiedniej masy ciała. Działanie ochronne przypisuje się takim czynnikom, jak: selen, kwas foliowy, witamina B12, witamina D, chlorofil oraz antyoksydanty. Kwas askorbinowy przyjęty doustnie wykazuje mniej korzystne działanie niż podany dożylnie [18]. Witamina C jest najpopularniejszym suplementem diety w USA. Stosowanie witaminy C w leczeniu nowotworów zostało spopularyzowane przez Linusa Paulinga. W badaniach wykazano, że *in vitro*, kwas askorbinowy w wysokich stężeniach jest toksyczny dla komórek nowotworowych. Istnieją także doniesienia, że witamina C, zwłaszcza podana dożylnie ma korzystny wpływ na leczenie nowotworów [18, 19]. Stężenie witaminy C we krwi jest ściśle kontrolowane, nawet po zażyciu doustnie najwyższych tolerowanych dawek. Natomiast podanie dożylnie omija tę ścisłą kontrolę, co powoduje zwiększenie stężenia witaminy C aż 70-krotnie w porównaniu do dawki doustnej. Udowodniono bowiem, że doustne zażycie 1,25 g witaminy C powoduje wzrost stężenia w surowicy krwi do 135 $\mu\text{mol/l}$, a ta sama dawka podana dożylnie aż do 885 $\mu\text{mol/l}$ [18, 20]. Jedynie podanie dożylnie powoduje tak wysokie stężenie witaminy C, że może ona mieć aktywność przeciwnowotworową. Ponadto witamina C nawet w wysokich stężeniach we krwi wydaje się być mniej toksyczna niż chemioterapeutyki [20]. Udowodniono hamujące działanie witaminy C na powstawanie zmian przedrakowych w błonie śluzowej żołądka oraz działanie ochronne w zapobieganiu dysplazji szyjki macicy. Regularne spożywanie pokarmów bogatych w witaminę C zmniejsza ryzyko powstania nowotworów, zwłaszcza raka żołądka i przełyku [14]. Brak jest natomiast

przekonywujących dowodów na to, że suplementacja antyoksydantami ma dobroczynny wpływ na pierwotne lub wtórne zapobieganie powstawania gruczolaków okrężnicy i odbytu [21]. Z 28 projektów badawczych oceniających łącznie 17 620 pacjentów żaden nie wykazał statystycznie istotnych efektów suplementacji β -karotenem, witaminami A, C, i E lub selenem pojedynczo, lub w kombinacjach. Preparaty te były podawane doustnie, w różnych dawkach (np. witamina C 150–1000 mg/dzień) przez okres 1–6 lat. Być może czas trwania tych projektów badawczych był zbyt krótki, w porównaniu z czasem, który może upłynąć zanim rozwinię się choroba [21]. Karcinogeneza jest bowiem procesem wieloetapowym, w którym możemy wyróżnić okresy: inicjacji, promocji, transformacji, progresji oraz metastazy. Należy pamiętać, że pomiędzy okresem inicjacji a klinicznym wykryciem guza może upłynąć nawet 10–20 lat.

Witamina C a ryzyko makroangiopatii

Ocenia się, że w Polsce około 1 mln ludzi cierpi na chorobę wieńcową, przy czym u 80–100 tysięcy rocznie pojawia się zawał serca, natomiast u około 700 tysięcy diagnozuje się objawową miażdżycę tętnic obwodowych. Do czynników ryzyka miażdżycy należą między innymi nadciśnienie tętnicze i zaburzenia metaboliczne – w tym cukrzyca [2]. Obecnie na świecie przeprowadza się rocznie około 1 mln operacji kardiologicznych, a 70–80% z nich to operacje tętnic wieńcowych z powodu choroby niedokrwiennej serca. Stawia je to w rzędzie najczęściej wykonywanych operacji chirurgicznych [2]. W ciągu ostatnich kilkunastu lat nagromadzono wiele danych wskazujących na udział procesów peroksydacyjnych lipidów błon komórkowych i lipoprotein surowicy krwi w mechanizmach powstawania zmian miażdżycowych. Zgodnie z powszechnie przyjętym poglądem, powstawanie zmian miażdżycowych jest reakcją ściany naczyń krwionośnych na działanie różnorodnych szkodliwych czynników [14]. Dlatego należy zwiększyć starania, aby zminimalizować wpływ czynników uszkadzających śródbłonek naczyń, takich jak nadmierny wzrost stężenia cholesterolu we krwi, hiperglikemia, dym tytoniowy, wolne rodniki, wzrost stężenia katecholamin czy nadciśnienie tętnicze. Czynniki te z jednej strony uszkadzają śródbłonek, z drugiej stymulują trombocyty i aktywują proces krzepnięcia, rozpoczynając w ten sposób proces tworzenia się blaszki miażdżycowej. Dziś wiemy, że cukrzyca jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia ponownego zawału serca lub zgonu sercowego [2, 14]. Wiele badań epidemiologicznych wskazywało na ochronną rolę diety bogatej w warzywa i owoce. Zwiększona zawartość w pożywieniu witamin C, E, β -karotenu powoduje w organizmie redukcję procesów peroksydacyjnych, hamuje rozwój miażdżycy, a także zmniejsza nasilenie występowania choroby niedokrwiennej oraz zawałów serca [14]. Liczne badania wskazują również na udział stresu oksydacyjnego w

zaburzeniach czynności śródbłonna i patogenezie choroby niedokrwiennej serca. Witamina C ma pozytywny wpływ nie tylko na normalizację ciśnienia krwi, ale również na funkcjonowanie śródbłonna u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą [15, 22]. Uważa się, że antyoksydanty, takie jak witamina C mogą zapobiegać peroksydacji lipidów. Badania *in vitro* sugerują, że witamina C może zwiększać efekty działania witaminy E poprzez unieszkodliwienie wolnych rodników i regenerację tokoferolu [3]. W niektórych badaniach na zwierzętach wykazano, że wysokie spożycie witaminy C prowadzi do wzrostu stężenia witaminy E w tkankach. Powszechnie sądzi się, że jednoczesne spożycie obu tych witamin powinno dawać korzyści większe, niż spożywanie jednej z nich (efekt synergistyczny). Huang przeprowadził badania nad wpływem sposobu podawania witamin C i E na peroksydację lipidów. Uczestnicy badania przez 2 miesiące brali witaminę C (500 mg/dzień), witaminę E (400 IU), witaminę C i E lub placebo. Suplementacja witaminą C oraz E zredukowała peroksydację lipidów o około 10%. Nie zaobserwowano dodatkowych korzyści z podawania razem witaminy C i E. Tylko sama witamina C powodowała wzrost zdolności osocza do unieszkodliwiania rodników tlenowych [3].

Witamina C a pooperacyjne migotanie przedsionków

Udowodniono, że w mięśniu sercowym przedsionków u pacjentów cierpiących na migotanie przedsionków powstają uszkodzenia związane z wystąpieniem stresu oksydacyjnego [7]. W badaniach eksperymentalnych na modelu zwierzęcym wykazano, że częstoskurcz przedsionkowy, prowadzący do migotania przedsionków u psów powoduje spadek stężenia witaminy C w tkankach i związany jest ze wzrostem nitrozytacji białek (protein nitration), co wskazuje na stres oksydacyjny [7]. Podawanie zwierzętom doustnie witaminy C zapobiegało zarówno spadkowi stężenia witaminy C w tkankach przedsionka serca, jak i wzrostowi stężenia nitrotyrozyny [7]. Ostatnie badania wykazują, że witamina C obniża częstość wczesnych nawrotów po zabiegu kardiowersji (przywrócenia rytmu zatokowego serca) pacjentom z chronicznym migotaniem przedsionków [7, 23]. Grupę 44 pacjentów po kardiowersji podzielono na 2 podgrupy: badaną i kontrolną. Podgrupa badana spożywała witaminę C przez 7 dni. Po 7 dniach poziom CRP (białka C-reaktywnego) był znacząco niższy w tej podgrupie, podobnie jak objawy stanu zapalnego, które nie zmieniły się w podgrupie kontrolnej. Wskaźnik nawrotów migotania przedsionków w podgrupie badanej wynosił tylko 4,5%, podczas gdy w kontrolnej 36,6% [23]. Witaminę C podawano (doustnie w dawce 2000 mg) jeden dzień przed zabiegiem u pacjentów zakwalifikowanych do operacji by-pasów (wstawienia protezy naczyniowej omijającej zwężenie tętnicy wieńcowej), a następnie po 500 mg 2 razy dziennie przez 5 dni po operacji. Ta dawka znacząco zredukowała występowanie pooperacyjnego migotania

przedsionków z 34,9% w grupie kontrolnej do 16,3% w grupie badanej [23].

Witamina C a efekt leczenia AZT

AZT (zidovudine) jest lekiem szeroko stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV. Ma on jednak wiele szkodliwych działań ubocznych. Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały toksyczny wpływ AZT na mięsień sercowy i mięśnie szkieletowe, a także upośledzenie aktywności białek łańcucha oddechowego w mitochondriach [21]. Jak wykazał Ruga, efektem długotrwałego leczenia AZT jest wzrost skurczowego ciśnienia krwi oraz przerost przegrody międzykomorowej u szczurów [24]. Udowodniono także, że AZT powoduje wzrost reaktywnych form tlenu w wątrobie oraz w mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych [22]. W badaniach Papparella i wsp. sprawdzano efekt długotrwałego podawania AZT (zidovudine) i witaminy C (osobno i w połączeniu) na ciśnienie krwi oraz na łańcuch wydarzeń łączący stres oksydacyjny z uszkodzeniem mięśnia sercowego u szczurów. Długotrwałe podawanie AZT (8 miesięcy) znacząco zwiększyło wartości skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie otrzymującej AZT i witaminę C wzrostowi skurczowego ciśnienia krwi wywołanego przez AZT zapobiegała witamina C. W grupie szczurów leczonych AZT zanotowano duży spadek potencjału antyoksydacyjnego w surowicy oraz w homogenatach serca. Podawanie witaminy C pozwoliło natomiast na odbudowanie stężenia antyoksydantów. Badania Papparelli dowiodły, że przynajmniej część dolegliwości sercowo-naczyniowych podczas leczenia AZT związana jest z obecnością stresu oksydacyjnego. Można je zniwelować poprzez długotrwałe podawanie antyoksydantu jakim jest witamina C [22].

Witamina C a wydalanie kwasu moczowego z moczem

Najnowsze badania sugerowały wpływ witaminy C na zwiększone wydalanie kwasu moczowego z moczem (uricosuric effect) [10]. Jest to bardzo ważne spostrzeżenie, gdyż poprzez zwiększenie wydalania kwasu moczowego można obniżyć jego stężenie w surowicy krwi. Nadmierna akumulacja kwasu moczowego w tkankach i płynach biologicznych prowadzi do powstania dny moczanej i kamieni nerkowych. Huang podjął badania mające na celu sprawdzenie czy suplementacja witaminą C ma wpływ na poziom kwasu moczowego w surowicy krwi. W badaniach brało udział 184 ochotników biorących witaminę C (500 mg/dzień) lub placebo przez dwa miesiące. W porównaniu do grupy kontrolnej, w grupie badanej w surowicy krwi znacząco wzrosło stężenie kwasu askorbinowego oraz znacząco obniżyło się stężenie kwasu moczowego. Również w podgrupach definiowanych przez wiek, płeć, rasę, wskaźnik BMI, przewlekłe choroby czy stosowanie środków moczopędnych stężenie kwasu moczowego było obniżone u ludzi biorących witaminę C. Zaobserwowano odwrotną korelację pomiędzy stężeniem kwasu askorbinowego a stężeniem kwasu moczowego w

surowicy krwi [10].

Witamina C a ryzyko powstawania kamieni nerkowych

Obecnie uważa się, że górna granica dziennego spożycia kwasu askorbinowego wynosi 2000 mg/dzień. Niewielkie ilości (około 1,5%) wprowadzonej dawki witaminy C są przekształcane w szczawiany, które następnie wydalone są z moczem w ciągu 24 godzin. Suplementacja witaminą C jest szeroko praktykowana w USA, gdzie 12,4% dorosłych i 12–14% ludzi z tendencją do tworzenia się kamieni nerkowych (stoneformers) zażywa 500 mg/dzień [25]. Massey podjęła badania, w których sprawdzała czy suplementacja witaminą C ma wpływ na wzrost ryzyka powstawania kamieni nerkowych. Pacjentów podzielono na grupę badaną, mającą w wywiadzie chorobę związaną z powstawaniem kamieni nerkowych (stoneformers) i kontrolną (nonstoneformers). Podawano im 1000 mg kwasu askorbinowego dwa razy dziennie przez 6 dni, następnie przebywali oni przez 24 godziny na oddziale chorób metabolicznych, gdzie dostawali 136 mg szczawianów (oxalate). Spożycie takich ilości kwasu askorbinowego spowodowało u 40% uczestników z obu grup wzrost wydalania szczawianów z moczem po 24 godzinach o minimum 10%. Z tej grupy (uczestników, u których nastąpił wzrost wydalania szczawianów z moczem) u 79% było to związane ze wzrostem endogennej syntezy, a u 21% ze wzrostem absorpcji szczawianów. Jak twierdzi Hath [26] te dwa rodzaje mechanizmów prowadzą do wzrostu ryzyka powstania kamieni nerkowych. Ponadto u wielu ludzi mogą występować oba te procesy naraz. Baxmann [27] sugerował, że niższe dawki rzędu 1000 mg witaminy C mogą także prowadzić do większego ryzyka powstawania kamieni nerkowych. Ponieważ jednak indywidualna reakcja na suplementację witaminą C nie jest do przewidzenia, powinno się ostrożnie wprowadzać suplementację dużymi dawkami witaminy C, nawet u ludzi, u których ryzyko powstania kamieni nerkowych jest niewielkie.

Witamina C a zabieg operacyjny u chorych na cukrzycę

Cukrzyca typu 2 jest jednym z najczęstszych czynników zachorowalności i śmiertelności na świecie. Około 5–6% populacji cierpi z powodu cukrzycy, a liczba chorych gwałtownie rośnie [2, 8]. Prognoza WHO przewiduje, że do 2025 roku liczba chorych w krajach gospodarczo i społecznie rozwiniętych zwiększy się o 42%, a w krajach rozwijających się wzrośnie aż o 170% [2]. Wzrost liczby chorych na cukrzycę typu 2 spowodowany jest starzeniem się społeczeństw, nieprawidłowymi nawykami dotyczącymi stylu życia, żywienia oraz otyłością. Wskaźnik chorobowości w Polsce wynosi około 4%, z czego prawie połowa chorych nie jest zdiagnozowana i nie jest leczona. Cukrzyca występuje u około 10–25% osób powyżej 65. roku życia. Cukrzyca

typu 2 dotyczy 90% osób z cukrzycą, a w populacji osób powyżej 65. roku życia występuje prawie u 100% chorych [2].

Kleszczewska przedstawiła wyniki badania stężenia kwasu askorbinowego u palaczy chorych na cukrzycę typu 2 oczekujących na operację pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) w okresie przed operacją, po operacji oraz w okresie rekonwalescencji. Pacjentów objętych badaniami podzielono na 4 grupy:

A – 6 chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zakwalifikowanych do zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych (CABG)

B – 6 chorych bez cukrzycy zakwalifikowanych do CABG

C – 10 chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 nie chorujących na choroby układu krążenia

D – 10 chorych z chorobami układu krążenia, lecz nie chorujących na cukrzycę.

Niskie stężenie kwasu askorbinowego w surowicy przed operacją (około 0,49 mg/dl w grupach A i B) obniżyło się jeszcze w 3 dobie po operacji (0,39 mg/dl). W 7 dobie po zabiegu stężenie kwasu askorbinowego nieznacznie wzrosło (0,50 mg/dl), jednak cały czas utrzymywało się poniżej normy. Dopiero okres rekonwalescencji po zabiegu przyniósł wzrost stężenia kwasu askorbinowego do wartości przyjętych za prawidłowe (0,97 mg/dl). Otrzymane wyniki sugerują potrzebę uzupełniania niedoborów witaminy C zarówno u osób oczekujących na operację CABG, jak i u pacjentów w okresie rekonwalescencji. Średnie stężenia kwasu askorbinowego w grupach C i D mieściły się w zakresie uznawanych za prawidłowe (ok. 1 mg/dl). Analiza wyników uzyskanych w grupach chorych operowanych (grupy A i B) oraz w grupach nie wymagających operacji (C i D) jednoznacznie wskazuje na udział niezależnego czynnika, którym jest stres okołoperacyjny, wpływający na obniżenie się stężenia kwasu askorbinowego [2].

Witamina C a stres oksydacyjny w przebiegu cukrzycy eksperymentalnej

Zbadano również wpływ różnych dawek witaminy C (10, 50 lub 100 mg/kg masy ciała) na biochemiczne parametry u szczurów zdrowych i z cukrzycą eksperymentalną wywołaną streptozotocyną. Badanie to potwierdziło hipoglikemiczny wpływ witaminy C u szczurów z wywołaną cukrzycą. Jednocześnie zasugerowano szkodliwe działanie wysokich dawek witaminy C (100 mg/kg m.c.) na funkcjonowanie nerek. Umiarkowane dawki witaminy C (50 mg/kg m.c.) znacząco obniżyły stężenie azotu mocznikowego we krwi i aktywność gamma-glutamylotransferazy u szczurów z cukrzycą [8]. W ostatnich latach pojawiły się publikacje, w których zasugerowano powiązanie pomiędzy poziomem rezystyny (resistin) i stresem oksydacyjnym. Bo i wsp. badali czy antyoksydant, jakim jest witamina C wpływa na stężenie rezystyny w surowicy krwi. Badania

przeprowadzono na 80 ochotnikach, których podzielono na grupę badaną i kontrolną, po 40 osób każda. Grupa badana otrzymywała codziennie 2000 mg witaminy C przez 2 tygodnie. Wykazano, że stężenie rezystyny w surowicy krwi znacząco obniżyło się u grupy przyjmującej witaminę C, w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie zmieniły się jednakże inne biochemiczne parametry jak stężenie glukozy, cholesterolu, insuliny czy wolnych kwasów tłuszczowych. Natomiast stężenia dwóch markerów wskazujących na istnienie stresu oksydacyjnego uległy zmianie. Stężenie nitrotyrozyny (związanej z procesami zapalenia i uszkodzenia komórek) obniżyło się, podczas gdy stężenie zredukowanego glutationu (antyoksydant) wzrosło w badanej grupie w porównaniu z grupą kontrolną [28].

Witamina C a mikroangiopatia

Stres oksydacyjny odgrywa ważną rolę w dysfunkcji naczyniowej u chorych na cukrzycę typu 2 oraz w patogenezie zaćmy wywołanej cukrzycą [29, 30]. Lu prowadziła badania nad wpływem wysokich dawek witaminy C na przepływ krwi w naczyniach mikrokrążenia (microcirculatory function) u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. Pacjenci otrzymywali 1000 mg witaminy C 3 razy dziennie przez 2 tygodnie. Badania te nie wykazały statystycznie istotnej różnicy po okresie zażywania witaminy C [28]. Wykazano, że pacjenci chorzy na cukrzycę mają niskie stężenie witaminy C we krwi. Podawanie doustne wysokich dawek witaminy C podnosi jej stężenie we krwi, jednakże nie ma wpływu na funkcjonowanie śródbłonna naczyń ani na zmniejszenie insulinooporności [31]. Wykazano, że hiperglikemia powoduje nadprodukcję wolnych rodników tlenowych, a w konsekwencji zwiększa peroksydację lipidów i białek [31]. Ramakrishna badał układ antyoksydantów, takich jak niektóre enzymy antyoksydacyjne oraz witaminy, a także ich wpływ na zjawisko peroksydacji lipidów i białek u dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Zaobserwowano znaczny spadek aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej oraz katalazy u dzieci z cukrzycą insulinozależną w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Aktywność antyoksydantów, takich jak witaminy C, E, β -karoten i retinol była znacząco niższa (o 25–50%) u dzieci z cukrzycą typu 1 w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Peroksydacja białek i lipidów była natomiast o około 3,5–4 razy większa u dzieci z cukrzycą. Zaobserwowano statystycznie istotną odwrotną korelację pomiędzy stężeniami glukozy i witaminy C we krwi [30, 31].

Badano również wpływ umiarkowanego wysiłku fizycznego, połączonego z suplementacją witaminami C i E na system obrony antyoksydacyjnej organizmu, zwłaszcza na peroksydację lipidów w nerkach i soczewkach u szczurów z eksperymentalną cukrzycą. Zakłada się, że suplementacja antyoksydacyjnymi witaminami oraz umiarkowany wysiłek fizyczny mogą mieć dobroczynny wpływ, poprzez obniżenie stężenia glukozy we krwi oraz zmniejszenie produkcji wolnych rodników. Badania

wykazały, że u szczurów z cukrzycą streptozotocynową wzrosła peroksydacja lipidów w soczewkach i w nerkach. Mogło to być związane ze spadkiem stężenia antyoksydantów (witamin i enzymów). Suplementacja witaminami C i E może wzmocnić antyoksydacyjny system obronny organizmu poprzez redukcję wolnych rodników tlenowych i obniżenie stężenia glukozy we krwi, a także zapobiegać powstawaniu zaćmy i chorób nerek u szczurów z cukrzycą eksperymentalną [30].

Witamina C a infekcje górnych dróg oddechowych

Od czasu jak Linus Pauling w 1971 roku zasugerował dobroczynny wpływ witaminy C na złagodzenie objawów i skrócenie czasu trwania chorób górnych dróg oddechowych, a zwłaszcza przeziębienia, prowadzono intensywne badania nad właściwościami witaminy C [11]. Wyniki tych badań przynosiły jednak sprzeczne dane. Jak wykazały 32 profilaktyczne projekty badawcze suplementacja witaminą C dawką poniżej 200 mg/dobę przez okres 3 tygodni – 6 miesięcy nie miała wpływu na częstość występowania przeziębienia w całej populacji, jednakże suplementacja witaminą C zredukowała o 40% częstość zachorowań na przeziębienia w populacji ludzi narażonych na stres psychiczny lub zimno [11]. Natomiast lecznicze dawki witaminy C aplikowane przy pierwszych objawach przeziębienia (w większości projektów badawczych dawki sięgały 1000 mg/dzień) nie miały wpływu ani na czas trwania ani na złagodzenie przebiegu choroby z wyjątkiem jednego z projektów badawczych, w którym podano dawkę 8000 mg pierwszego dnia zachorowania. W 30 projektach badawczych sprawdzono efekt suplementacji witaminą C na czas trwania i natężenie objawów choroby. Suplementacja doprowadziła do skrócenia czasu trwania choroby u dzieci o 14%, a u dorosłych o 8% [11].

Witamina C a tlenoterapia

Na modelach zwierzęcych wykazano, że antyoksydanty, takie jak witaminy C i E, ryboflawina i selen skutecznie działały jako zmiatacze wolnych rodników produkowanych podczas leczenia tlenem pod wysokim ciśnieniem (HBO – hyperbaric oxygen). Bader zbadała wpływ suplementacji witaminami C i E na zapobieganie powstawania stresu oksydacyjnego u zdrowych mężczyzn w trakcie podawania tlenu pod wysokim ciśnieniem w komorze hiperbarycznej. Czterotygodniowa suplementacja witaminami C i E przed ekspozycją na HBO nie wykazała oczekiwanego działania ochronnego. Okazało się, że peroksydacja lipidów osocza wzrosła, a stężenie witaminy C w osoczu obniżyło się w porównaniu z grupą kontrolną. Całkowity stan antyoksydacyjny osocza obniżył się o 7–11% w grupie badanej, co według autorki wskazuje na udział mechanizmów kompensacyjnych [32].

Wzbogacanie diety witaminą C a zapobieganie chorobom cywilizacyjnym

Spożywanie warzyw i owoców jest obecnie podstawowym i niekwestionowanym sposobem zapobiegania głównym chorobom cywilizacyjnym, zwłaszcza chorobom

układu krążenia i chorobie nowotworowej. Zgodnie z sugestiami międzynarodowych ekspertów z Europy, Kanady i Stanów Zjednoczonych dorosły człowiek powinien spożywać 700–800 g warzyw i owoców dziennie. Część tej ilości można spożyć w postaci soków owocowo-warzywnych [14]. Nigdy bowiem nie stwierdzono przedawkowania witamin A, E i C w wyniku spożywania warzyw i owoców lub picia soków [14]. Chociaż dostarczanie witaminy C z pożywieniem jest dla naszego organizmu najkorzystniejsze, czasami, gdy zapotrzebowanie na witaminę C rośnie, konieczne staje się uzupełnienie niedoborów za pomocą dostępnych na rynku farmaceutycznym preparatów witaminowych. W tabeli 2. zamieszczono wykaz dostępnych na rynku preparatów witaminowych oraz suplementów diety, zawierających witaminę C uzyskaną syntetycznie. Dane zebrano w losowo wybranej aptece zlokalizowanej w Poznaniu. Wszystkie dostępne preparaty, będące w ciągłej sprzedaży, podzielono umownie na grupy specyfików wybieranych w określonym celu przez kupujących.

Tab. 2. Dostępne na rynku farmaceutycznym preparaty zawierające witaminę C (opracowanie własne, na podstawie danych zebranych w Aptece AGATOM w Poznaniu)

Table 2. Available pharmaceutical products containing vitamin C

Lp.	Rodzaj preparatu	Dawka witaminy C w mg
1	Witamina C (bez dodatków)	100–1000
2	Witamina C z rutozydem	60–300
3	Witamina C w preparatach wielowitaminowych dla dzieci	7,5–100
	Najczęściej	35–70
4	Witamina C w preparatach wielowitaminowych dla dorosłych	30–180
	Najczęściej	60
5	Witamina C w preparatach wielowitaminowych dla kobiet w ciąży i karmiących	60–180
	Najczęściej	100
6	Witamina C w lekach stosowanych w przeziębieniu i grypie	30–240
7	Witamina C w tabletkach do ssania od bólu gardła	20–100

Megadawki witaminy C

W piśmiennictwie światowym istnieją również wyniki badań świadczące o niekorzystnym wpływie na organizm człowieka dużych dawek witaminy C. Megadawki syntetycznej witaminy C (powyżej 2000 mg/dobę) u niektórych osób mogą powodować powstawanie kamieni nerkowych oraz zaburzeń ze strony układu pokarmowego. W ostatnich latach zwiększa się w Polsce dostępność leków OTC (over the counter), a według prognoz ekspertów wzrost asortymentu tych leków będzie postępował nadal (obecnie wynosi 8–9% rocznie). Witamina C jest lekiem dostępnym bez recepty, stąd istnieje niebezpieczeństwo nieświadomego zażywania megadawek przez kupujących w aptekach (np. zastosowanie preparatów zawierających 1000 mg witaminy C trzy razy dziennie – patrz tabela

2.). Pacjenci często stosują kilka leków równocześnie, przyjmując preparaty zawierające tę samą substancję czynną. Szczególny niepokój budzą prooksydacyjne właściwości dużych dawek witaminy C, ujawniające się w obecności większych stężeń metali ciężkich [14].

Piśmiennictwo

1. Włodek L.: Reaktywne formy tlenu (RFT) w warunkach fizjologicznych i patologicznych, komórkowe systemy antyoksydacyjne. *Far. Polska*, 2004, 60(9), 404-419.
2. Kleszczewska E., Buraczyk M., Lisowski P. i wsp.: Porównanie poziomów kwasu askorbowego u palaczy chorych na cukrzycę typu II oczekujących na operację pomostowania tętnic wieńcowych (CABG) z poziomami kwasu askorbowego w okresie pooperacyjnym i rekonwalescencji. *Prz. Lek.*, 2006, 63(10), 974-978.
3. Huang H., Appel L.J., Croft K. et al.: Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation – results of a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 76, 549-555.
4. Zając M. (red.): Witaminy i mikroelementy. Wyd. Kontekst, 2000, 29-37.
5. Gertig H., Przysławski J.: Bromatologia – zarys nauki o żywieniu i żywności. Wyd. Lek. PZWL, 2006, 164-170.
6. Dakhale G.N., Khanzode S.D., Khanzode S.S. et al.: Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 2005, 182, 494-498.
7. Korantzopoulos P., Kolettis T.M., Galaris D. i wsp.: The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.*, 2007, 115, 135-143.
8. Al Shamsi M., Amin A., Adeghate E.: Effect of vitamin C on liver and kidney functions in normal and diabetic rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, 1084, 371-390.
9. Duarte T.L., Lunec J.: Review: when is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic. Res.*, 2005, 39(7), 671-686.
10. Huang H., Appel L.J., Choi M.J. et al.: The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 1843-1847.
11. Webb A.L., Villamor E.: Update: effects of antioxidant and non-antioxidant vitamin supplementation in immune function. *Nutr. Rev.*, 2007, 65(5), 181-217.
12. Kleszczewska E.: Rola kwasu L-askorbinowego w reakcjach wolnorodnikowych. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2002, 56(5), 655-669.
13. Cai H., Harrison D.G.: Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.*, 2000, 87, 840-844.
14. Ziemiański Ś.: Normy żywienia człowieka. Wyd. Lek., Warszawa PZWL, 2001, 292-308.
15. Ignarro L.J., Balestrieri M.L., Napoli C.: Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res.*, 2007, 73, 326-340.
16. Antoniadou C., Tousoulis D., Tentolouris. et al.: Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice. *Herz*, 2003, 28(7), 628-638.
17. Won Lee K., Joo Lee H., Surh Y. i wsp.: Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 78, 1074-1078.
18. Donaldson M.S.: Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr. J.*, 2004, 3, 19-30.
19. Riodan H. D., Hunnigake R.B., Riodan N.H. et al.: Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P.R. Health Sci. J.*, 2003, 22(3), 287-290.
20. Padayatty S.J., Sun H., Wang Y. et al.: Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140, 533-537.
21. Blejakovic G., Nagomi A., Simonetti R.G. et al.: Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 24, 281-291.
22. Papparella I., Ceolotto G., Berto L. et al.: Vitamin C prevents zidovudine-induced NAD(P)H oxidase activation and hypertension in the rat. *Cardiovasc. Res.*, 2006, 73, 432-438.
23. Korantzopoulos P., Kolettis T.M., Kountouris E. et al.: Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 102(2), 321-326.
24. Ruga E., Bova S., Nussdorfer G. et al.: Zidovudine-induced alternations in the heart and vascular smooth muscle of the rat. *Cardiovasc. Res.*, 2003, 60, 147-155.
25. Massey L.K., Liebman M., Kynast-Gales S.A.: Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J. Nutr.*, 2005, 135, 1673-1677.
26. Hath M.: Oxalate status in stone-formers. *Urol. Res.*, 1993, 21, 55-59.
27. Baxmann A., Mendonca C., Heilberg I.: Effect of vitamin C supplements on urinary oxalate and pH in calcium stone-forming patients. *Kidney Int.*, 2003, 63, 1066-1071.
28. Bo S., Ciccone G., Durazzo M. i wsp.: Efficiency of antioxidant treatment in reducing resistin serum levels: a randomized study. *PLoS Clin. Trials*, 2007, 2(5), e17.
29. Lu Quing, Bjorkhem I., Wretling B. et al.: Effect of ascorbic acid on microcirculation in patients with type II diabetes: a randomized placebo-controlled cross-over study. *Clin. Sci.*, 2005, 108, 507-513.
30. Kutlu M., Naziroglu M., Simsek H. et al.: Moderate exercise combined with dietary vitamins C and E counteracts oxidative stress in the kidney and lens of streptozotocin-induced diabetic-rat. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2005, 75(1), 71-80.
31. Ramakrishna V., Jaiikhani R.: Evaluation of oxidative stress in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) patients. *Diagn. Pathol.*, 2007, 2, 22.
32. Bader N., Boser-Westphal A., Koch A. et al.: Influence of vitamin C and E supplementation on oxidative stress induced by hyperbaric oxygen in healthy men. *Ann. Nutr. Metab.*, 2006, 50, 173-176.

Adres do korespondencji:
Kalina Maćkowiak, dr n. med.
Zakład Biochemii Klinicznej UMP
ul. Grunwaldzka 6
60-780 Poznań
tel.: 061-8546590
fax: 061-8546599
tel. kom. 606118770