

Praca jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego badań epidemiologicznych nad wpływem spożycia witaminy C na ryzyko zachorowalności na nowotwory złośliwe. Szczególnie istotne ochronne działanie witaminy C występuje w nowotworach złośliwych przełyku, żołądka, jelita, odbytu, piersi i szyjki macicy. Główne mechanizmy ochronnego wpływu witaminy C, to zdolność tego związku do wychwytywania wolnych rodników tlenowych oraz blokowania reakcji nitrozowania.

Słowa kluczowe: nowotwór złośliwy, witamina C, kwas askorbinowy, owoce, warzywa, antyoksydanty

This article reviews published epidemiologic research on the association of vitamin C with cancer risk. Extremely strong and consistent inverse relationship exists between vitamin C intake and risk for cancer arising from esophagus, stomach, colon, rectum, breast and cervix. Vitamin C prevents oxidative damage and inhibits the reaction of nitrosation.

Key words: cancer, vitamin C, ascorbic acid, fruit, vegetable, antioxidants

Witamina C a nowotwory złośliwe – praca przeglądowa

Vitamin C and cancer – a review

Przemysław Bury, Dariusz Godlewski, Piotr Wojtyś

Ośrodek Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów, Poznań

WSTĘP

Witamina C (kwas askorbinowy) należy do związków chemicznych rozpuszczalnych w wodzie. Jest substancją, której organizm ludzki nie potrafi syntetyzować i magazynować przez dłuższy czas, a jej najbogatszym źródłem są owoce i warzywa [1, 2, 3]. Jest też witaminą najczęściej przyjmowaną w postaci gotowych preparatów (sztuczna suplementacja). Kwas askorbinowy spełnia istotną rolę w funkcjonowaniu układu immunologicznego, a jego niedobór osłabia siły obronne organizmu. Silne właściwości antyoksydacyjne witaminy C wpływają na opóźnienie procesu starzenia się komórek i spełniają ważną rolę w walce z nowotworami złośliwymi i chorobami układu krążenia [4, 5]. Obniżony poziom kwasu askorbinowego obserwuje się u osób palących papierosy i pijących duże ilości alkoholu, co jest prawdopodobnie związane z dietą tych osób, ubogą w produkty będące źródłem witaminy C [6].

Wysoki poziom spożycia produktów zawierających witaminę C obniża ryzyko zachorowania na wszystkie nowotwory złośliwe rozpatrywane łącznie (bez podziału ze względu na umiejscowienie) [7]. W badaniu kohortowym przeprowadzonym w USA w populacji 11 348 osób, spadek ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe przy wysokiej podaży witaminy C w diecie (w stosunku do niskiej podaży) wynosił $OR=0,78$ (95 proc. $CI=0,50-1,17$) dla mężczyzn i $OR=0,86$ (95 proc. $CI=0,55-1,27$) dla kobiet [8] (określenia niska i wysoka podaż odnoszą się do najniższego i najwyższego poziomu spożycia witaminy C wśród osób objętych konkretnym badaniem; ze względu na stosowane kryteria podziału podaży, mogą one oznaczać różne dawki witaminy C w poszczególnych badaniach). Niejednoznaczne są wyniki badań dotyczące zachorowalności na nowotwory złośliwe wśród osób spożywających preparaty witaminowe zawierające witaminę C [7, 9, 10].

WITAMINA C A ZACHOROWALNOŚĆ NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE GÓRNYCH ODCINKÓW PRZEWODU POKARMOWEGO I UKŁADU ODDECHOWEGO

W epidemiologii nowotworów zwraca się uwagę na różnicowany związek przyjmowa-

nia witaminy C w postaci naturalnej i suplementacji z zachorowalnością na nowotwory złośliwe o różnym umiejscowieniu i typie histologicznym. Wysokie spożycie witaminy C zapobiega rozwojowi nowotworów złośliwych jamy ustnej i gardła [1, 11, 12, 13]. Przy niskiej konsumpcji witaminy C występuje ponad dwukrotny wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe gardła (w stosunku do wysokiej konsumpcji), $OR=2,5$ (95 proc. $CI=1,5-4,2$) [13]. W odniesieniu do nowotworów złośliwych jamy ustnej, wskazuje się na ochronny wpływ witaminy C pochodzącej z owoców (ryzyko względne dla najwyższej konsumpcji witaminy C w stosunku do najniższego spożycia wynosi dla mężczyzn $OR=0,5$; dla kobiet $OR=0,4$), przy braku statystycznie istotnego związku dla witaminy C pochodzącej ze spożycia warzyw [14]. Ochronne działanie kwasu askorbinowego w nowotworach złośliwych jamy ustnej wykazano także w przypadku stosowania preparatów witaminowych [15]. W badaniach nad wpływem diety na ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe gruczołów ślinowych witamina C okazała się być jednym z czynników ochronnych. Jej wysokie spożycie (powyżej 200 mg dziennie) powodowało spadek ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych gruczołów ślinowych (w porównaniu ze spożyciem poniżej 100 mg dziennie). Oszacowana redukcja ryzyka wynosiła $OR=0,40$ (95 proc. $CI=0,22-0,70$) [16]. Niewiele badań poświęcono wpływowi witaminy C na zachorowalność na nowotwory złośliwe krtani [11]. Graham i wsp. wykazali ponad dwukrotny ($OR=2,49$) wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory krtani wśród osób spożywających w swej diecie najmniejsze ilości witaminy C (poniżej 1000 mg miesięcznie) w stosunku do grupy osób o najwyższym spożyciu (powyżej 1800 mg miesięcznie) [17]. W badaniu *in vitro* poziom kwasu askorbinowego nie wpływał na proces rozwoju komórek nowotworowych w krtani [18]. Wysoka podaż witaminy C obniża ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe przełyku [11, 12, 19, 20, 21]. Osoby, które konsumują małe ilości produktów zawierających kwas askorbinowy, są ponad dwukrotnie bardziej narażone na zachorowanie na nowotwory złośliwe przełyku w stosunku do osób spożywających duże ich

ilości. Podobna zależność występuje przy stosowaniu suplementacji [22].

WITAMINA C A ZACHOROWALNOŚĆ NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE ŻOŁĄDKA I JELITA

Ochronne działanie witaminy C zaobserwowano w nowotworach złośliwych żołądka [1, 11, 12, 23, 24, 25, 26, 27]. W badaniu typu *case-control* przeprowadzonym w Szwecji w grupie 338 osób z nowotworem złośliwym żołądka i 679 osób z grupy kontrolnej, zaobserwowano bardzo istotną redukcję ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe żołądka u osób spożywających duże ilości witaminy C. Oszacowany spadek ryzyka wynosił $OR=0,35$ (95 proc. $CI=0,18-0,66$) dla osób, których dieta zawierała największe ilości witaminy C w stosunku do osób o najniższym spożyciu tej witaminy [9]. Potwierdzenie ochronnego działania witaminy C znajdujemy w badaniu typu *case-control* przeprowadzonym w populacji niemieckiej. Wykazano w nim ponad 60 proc. ($RR=0,37$; 95 proc. $CI=0,16-0,86$) redukcję ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe żołądka u osób spożywających największe ilości witaminy C w stosunku do osób o najniższym spożyciu tej witaminy [28]. Nieco niższą redukcję ryzyka, $OR=0,50$ (95 proc. $CI=0,4-0,7$) zaobserwowano w badaniu nad wpływem diety na zachorowalność na nowotwory złośliwe żołądka w populacji włoskiej [29].

Kwas askorbinowy jest silnie działającym czynnikiem ochronnym w nowotworach złośliwych jelita i odbytu. Wysoka podaż w diecie zapobiega rozwojowi zarówno samego nowotworu, jak i stanu przednowotworowego (dysplazji) [1, 7, 11, 12, 18, 30, 31, 32]. W badaniu typu *case-control* przeprowadzonym we Włoszech na licznej grupie (1 326 przypadków nowotworów złośliwych jelita lub odbytu, 2 024 grupa kontrolna), zaobserwowano prawie 50 proc. spadek ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe jelita i odbytu u osób z grupy o wysokiej konsumpcji witaminy C w diecie (w stosunku do najniższego spożycia). Ryzyko względne wynosiło odpowiednio $RR=0,58$ (95 proc. $CI=0,44-0,75$) dla wysokiego spożycia witaminy C (czwarty kwantyl) i $RR=0,52$ (95 proc. $CI=0,38-0,69$) dla najwyższej konsumpcji (piąty kwantyl) [33]. Na niższą redukcję ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe jelita i odbytu wskazują badania przeprowadzone przez La Vecchia w latach 1992-1996. Oszacowany spadek ryzyka wynosił 21 proc. ($OR=0,79$; 95 proc. $CI=0,6-1,0$) dla nowotworów odbytu i 9 proc. ($OR=0,91$; 95 proc. $CI=0,8-1,1$) dla nowotworów jelita grubego [34]. W badaniach przeprowadzonych w Marsylii, osoby z grupy o najniższej konsumpcji witaminy C, były o 80 proc. bardziej narażone na wystąpienie nowotworów złośliwych odbytu w stosunku do grupy o najwyższej konsumpcji ($OR=1,8$) [35]. Według Tseng i wsp., osoby spożywające największe dawki witaminy C (203-2322 mg na dobę) są narażone na niższe ryzyko wystąpienia dysplazji jelita i odbytu w stosunku do osób o najniższej konsumpcji tej witaminy (10-88 mg na dobę), $OR=0,6$ (95 proc. $CI=0,25-1,46$) [36]. Ochronne działanie kwasu askorbinowego w nowotworach złośliwych jelita i odbytu zostało potwierdzone w eksperymentalnych badaniach na zwierzętach. Szczury,

które otrzymywały w swoim pokarmie duże ilości witaminy C, były bardziej odporne na wystąpienie nowotworów jelita (odbytu) w stosunku do osobników, których dieta zawierała małe ilości tej witaminy [37]. Nieliczne badania nie potwierdzają ochronnego wpływu witaminy C w nowotworach złośliwych jelita i odbytu. W pracy Greenberg i wsp., przy wysokim spożyciu kwasu askorbinowego w diecie, dysplazje jelita i odbytu występowały również często jak w przypadku diety zawierającej małe dawki witaminy C. Autorzy postawili dwie hipotezy wyjaśniające. Według pierwszej z nich, wysoka podaż witaminy C związana z konsumpcją dużej ilości owoców i warzyw, może dostarczać innych związków o charakterze antyoksydacyjnym, które działają silniej od kwasu askorbinowego. Według drugiej hipotezy, ochronny efekt działania witaminy C może być widoczny dopiero po wielu latach wysokiej konsumpcji, co nie zostało uwzględnione w badaniu [38].

WITAMINA C A ZACHOROWALNOŚĆ NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE PŁUCA

W wielu publikowanych badaniach zaobserwowano ochronny wpływ witaminy C na zachorowalność na nowotwory złośliwe płuca [11, 12, 25, 28, 39, 40, 41]. Jednocześnie liczne badania nie potwierdzają tego związku [42, 43, 44, 45, 46]. W badaniu typu *case-control*, przeprowadzonym w populacji 1253 przypadków nowotworów złośliwych płuca i 1274 przypadków kontrolnych, zaobserwowano spadek ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe płuca w grupie osób o najwyższym spożyciu witaminy C w stosunku do najniższego spożycia. Oszacowany spadek ryzyka wynosił $OR=0,65$ (95 proc. $CI=0,50-0,87$) [39]. Podobną redukcję ryzyka ($RR=0,66$; 95 proc. $CI=0,45-0,96$) uzyskano w badaniu kohortowym, które zostało zrealizowane w ramach *First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Followup Study*, programu przeprowadzonego w USA w populacji 3968 mężczyzn i 6100 kobiet w wieku 25-74 lat [47]. W trwającym 25 lat badaniu kohortowym przeprowadzonym w Holandii, wykazano, że dla 55-letniego mężczyzny palącego powyżej jednej paczki papierosów dziennie, który spożywa małe ilości produktów zawierających witaminę C i nie stosuje preparatów witaminowych zawierających kwas askorbinowy, ryzyko zgonu z powodu nowotworu złośliwego płuca wynosi 25 proc. Dla osoby palącej takie same ilości papierosów, ale spożywającej dużo produktów bogatych w witaminę C i stosującej preparaty witaminowe, analogiczne ryzyko wynosi 7 proc. [48]. Osoby palące papierosy powinny spożywać dwu-, trzykrotnie większe ilości kwasu askorbinowego w stosunku do osób niepalących, aby uzyskać taki sam poziom witaminy C w osoczu krwi [49].

WITAMINA C A ZACHOROWALNOŚĆ NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE PIERSI I NARZĄDÓW PŁCIOWYCH

Kwas askorbinowy wykazuje działanie ochronne w nowotworach złośliwych piersi. W badaniu kohortowym przeprowadzonym w Holandii w populacji 62 573 kobiet w wieku 55-69 lat, wykazano ponad 20 proc. spa-

dek ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe piersi u kobiet spożywających największe ilości witaminy C w porównaniu z kobietami z grupy o najniższej konsumpcji ($RR=0,77$; 95 proc. $CI=0,55-1,08$) [50]. Związek ten potwierdzono w wielu innych badaniach [7, 11, 18, 51, 52]. W analizie 12 badań typu *case-control* dotyczących wpływu spożycia witaminy C na ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe piersi, wykazano 37 proc. spadek zagrożenia rakiem u kobiet po menopauzie, spożywających największe ilości kwasu askorbinowego (w stosunku do najniższej konsumpcji). Dla kobiet przed menopauzą spadek ryzyka wynosił około 15 proc. [53]. Ochronny wpływ suplementacji witaminy C zaobserwowali Kushi i wsp. Kobiety spożywające dziennie powyżej 1000 mg preparatów zawierających witaminę C, były narażone na niższe ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego piersi w stosunku do kobiet nie stosujących sztucznej suplementacji. Spadek ryzyka oszacowano na $RR=0,77$ (95 proc. $CI=0,50-1,17$) [54]. Ochronnego wpływu witaminy C nie potwierdzono w badaniu kohortowym przeprowadzonym w USA w populacji 84 494 kobiet w wieku 34-59 lat. Autorzy nie wykluczają jednak, że niskie spożycie witaminy C w diecie może sprzyjać rozwojowi nowotworów piersi [55]. Podobne wyniki (brak obniżenia poziomu ryzyka przy diecie zawierającej duże ilości witaminy C) uzyskano także w innych badaniach [54, 56]. W jednym z badań wystąpił 40-50 proc. wzrost ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy piersi u kobiet przyjmujących dziennie powyżej 250 mg preparatów zawierających kwas askorbinowy (w stosunku do kobiet nie stosujących suplementacji) [57].

Ochronne działanie witaminy C obserwuje się też w nowotworach złośliwych szyjki macicy [11, 18, 58]. Według badań przeprowadzonych w Nowym Jorku, kobiety spożywające w swojej diecie mniejsze ilości witaminy C, są narażone na wyższe ryzyko rozwinięcia się u nich dysplazji szyjki macicy (stan przednowotworowy) [59]. Nie wszystkie badania jednoznacznie wskazują na zapobiegawcze działanie witaminy C w tej grupie nowotworów. Brak związku obserwowano w badaniu przeprowadzonym przez Ziegler i wsp. Ochronny wpływ witaminy C zaznaczył się jedynie u kobiet palących duże ilości papierosów (powyżej 21 papierosów dziennie). W grupie tej, kobiety spożywające najmniejsze ilości witaminy C, były narażone na prawie dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego szyjki macicy w porównaniu z grupą o najwyższym spożyciu kwasu askorbinowego. W tym samym badaniu zanotowano ochronny wpływ suplementacji witaminy C. Kobiety stosujące preparaty witaminowe przez okres przynajmniej 15 lat, były narażone na niższe ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego szyjki macicy w stosunku do kobiet nie stosujących suplementacji ($OR=0,65$) [60].

W badaniu typu *case-control* przeprowadzonym we Włoszech, zaobserwowano 40 proc. spadek ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe trzonu macicy u kobiet, które spożywały największe ilości witaminy C, w stosunku do kobiet z grupy najniższego spożycia tej witaminy [61]. Na słabe działanie ochronne kwasu askorbinowego lub brak

związku pomiędzy spożyciem witaminy C a ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy trzonu macicy, wskazuje szereg innych badań [62, 63, 64].

W nowotworach złośliwych jajnika u kobiet oraz gruczolu krokowego u mężczyzn nie zaobserwowano ochronnego działania kwasu askorbinowego [1, 18, 65, 66, 67].

WITAMINA C A ZACHOROWALNOŚĆ NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE INNYCH NARZĄDÓW

Niewielu autorów zajmowało się wpływem kwasu askorbinowego na rozwój nowotworów złośliwych trzustki [11]. Redukcja ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy trzustki wśród osób spożywających największe ilości witaminy C wynosiła 50 proc. (w stosunku do osób o najniższej konsumpcji), RR=0,53 (95 proc. CI=0,38-0,76) [68]. W badaniach nad wpływem stylu życia na zachorowalność na nowotwory złośliwe trzustki w populacji Luizjany, spadek ryzyka wystąpienia tych nowotworów przy wysokim spożyciu witaminy C (powyżej 4456 mg miesięcznie) zaobserwowano dla obu płci (w porównaniu z grupą osób o najniższej konsumpcji, poniżej 2000 mg miesięcznie). Oszacowany spadek ryzyka wynosił OR=0,38 dla mężczyzn i OR=0,55 dla kobiet [69].

Wysoka podaż witaminy C w diecie redukuje ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego. Podobne działanie wykazuje suplementacja witaminowa [7, 70].

Niewiele badań dotyczy wpływu spożycia witaminy C na zachorowalność na nowotwory złośliwe nerki i tarczycy [71, 72].

U dzieci matek, które w czasie ciąży przyjmowały preparaty witaminowe zawierające kwas askorbinowy, zaobserwowano obniżone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe mózgu. Redukcja ryzyka wynosiła OR=0,5 (95 proc. CI=0,3-0,9) dla dzieci, których matki przyjmowały dziennie powyżej 100 mg witaminy C w preparatach witaminowych w stosunku do dzieci matek nie stosujących sztucznej suplementacji [73].

MECHANIZMY OCHRONNEGO DZIAŁANIA WITAMINY C

Istnieje kilka hipotez wyjaśniających ochronne działanie kwasu askorbinowego w nowotworach złośliwych. Witamina C jest zaliczana do związków najefektywniej wychwytyjących wolne rodniki, nietwałe struktury chemiczne, których cechą charakterystyczną jest obecność niesparowanych elektronów, które powodują uszkodzenie struktur komórkowych i mogą prowadzić do zapoczątkowania procesu nowotworzenia. Witamina C jest związkiem chemicznym o charakterze donora i akceptora elektronów, przez co może wychwytywać wolne rodniki i zapobiegać kancerogenezie [74, 75, 76, 77, 78].

Inny mechanizm ochronnego działania witaminy C polega na blokowaniu reakcji nitrozowania azotanów do nitrozoamin [79, 80, 81, 82, 83, 84]. Znajdujące się w żołądku azotany, mogą być przy udziale bakterii (m.in. *Helicobacter pylori*) przekształcane w azotyny [27, 85]. Rolą witaminy C na tym etapie jest hamowanie działania bakterii i nie dopuszczanie do procesu nitrozowania [86]. Jeżeli powstaną azotyny, reagują one w środowisku kwaśnym z II rzędowymi aminami i N-amidami

tworząc N-nitrosoaminy i nitrosoamidy, związki N-nitrozowe. Większość związków N-nitrozowych posiada właściwości kancerogenne [87]. Witamina C wykazuje zdolność blokowania reakcji nitrozowania, poprzez redukcję azotynów do tlenku azotu. W reakcji tej kwas askorbinowy konkuruje z aminami i amidami o możliwość reakcji z azotynami. Największą aktywność witaminy C wykazuje w środowisku kwaśnym, przy pH 2-5 [80, 88, 89]. W fazie lipidowej aktywność kwasu askorbinowego jest znacznie ograniczona (witamina C, jako rozpuszczalna w wodzie, przejawia swoją aktywność w środowisku wodnym) [90]. Można ją zwiększyć przez dodanie pochodnych kwasu askorbinowego, rozpuszczalnych w związkach organicznych (ester palmitynowy, długołańcuchowe grupy acetylowe) [91, 92]. Nitrozoaminy mogą powstawać w wyniku procesów zachodzących w organizmie (nitrozoaminy endogenne) lub pochodzić ze środowiska zewnętrznego (nitrozoaminy egzogenne). Źródłem nitrozoamin egzogennych są spożywane produkty, głównie smażone i konserwowane [93].

Witamina C pełni istotną rolę w procesie utrzymywania równowagi środowiska zewnątrz i wewnątrzkomórkowego [94, 95]. Matrix wewnątrzkomórkowa może być destabilizowana w procesie depolimeryzacji, która zachodzi przy udziale lizosomów glikozydowych (glikanów i proteoglikanów) wydzielanych przez komórki nowotworowe. Witamina C zapobiega depolimeryzacji przez blokowanie enzymów degradujących [75]. Kwas askorbinowy jest także niezbędny w procesie syntezy kolagenu, elementu stanowiącego ważne ogniwo w matrix wewnątrzkomórkowym [96, 97].

Zapobiegawcze działanie witaminy C w nowotworach złośliwych może się przejawiać także poprzez wzmacnianie funkcjonowania układu immunologicznego [75, 78, 98]. Wysoka podaż kwasu askorbinowego zwiększa poziom immunoglobulin IgG i IgM w surowicy krwi [99]. Witamina C przyspiesza wchłanianie żelaza, pod postacią Fe²⁺ z ferrytryny w obecności tlenu [100].

PODSUMOWANIE

Kwas askorbinowy jest witaminą wykazującą działanie ochronne w nowotworach złośliwych. Więcej witaminy C spożywają w swojej diecie kobiety, osoby o wyższym wykształceniu, niepalący [26, 101, 102]. Nie znajduje się związku pomiędzy wiekiem a poziomem konsumpcji kwasu askorbinowego. Fakt picia alkoholu nie wpływa na poziom spożycia witaminy C, natomiast niższy poziom spożycia produktów zawierających tę witaminę zaobserwowano wśród palących papierosy [26, 103]. Poziom podaż kwasu askorbinowego w diecie rośnie wraz ze wzrostem konsumpcji świeżych owoców, zielonych warzyw, ziemniaków [1].

Ochronny wpływ kwasu askorbinowego zaobserwowano dla wszystkich nowotworów złośliwych rozważanych łącznie. Szczególnie istotne działanie zapobiegawcze witaminy C występuje w nowotworach złośliwych przetyku, żołądka, jelita, odbytu, piersi i szyjki macicy. Ochronne działanie kwasu askorbinowego przejawia się przede wszystkim poprzez zdolność witaminy C do wychwytywania wolnych rodników tlenowych, blokowanie procesu nitrozowania i utrzymywanie homeostazy środowiska wewnątrzkomórkowego.

PIŚMIENNICTWO

- Boeing H, Rausch E. *Ascorbic acid and chronic diseases. How strong is the evidence?* W: Subcellular Biochemistry, Volume 25: Ascorbic Acid: Biochemistry and Biomedical Cell Biology. Harris JR (edited). Plenum Press, New York 1996; 117-36.
- Dickinson VA, Block G, Russek-Cohen E. *Supplement use, other dietary and demographic variables and serum vitamin C in NHANES II.* J Am Coll Nutr 1994; 13,22-32.
- Steinmetz KA, Potter JD. *Vegetables, fruit and cancer prevention: a review.* J Am Diet Assoc 1996; 96, 1027-39.
- Hathcock JN. *Vitamins and minerals: efficacy and safety.* Am J Clin Nutr 1997; 66,427-37.
- Houston DK, Johnson MA, Daniel TD, Poon LW. *Health and dietary characteristics of supplement users in an elderly population.* Int J Vit Nutr Res 1997; 67, 183-91.
- La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F, Decarli A. *Differences in dietary intake with smoking, alcohol and education.* Nutr Cancer 1992; 17, 297-304.
- Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. *Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study.* Br J Cancer 1992; 66, 673-79.
- Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. *Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population.* Epidemiology 1992; 3, 194-202.
- Hansson LE, Nyren O, Bergström R, Wolk A, Lindgren A, Baron J, Adami HO. *Nutrients and gastric cancer risk. A population-based case-control study in Sweden.* Int J Cancer 1994; 57, 638-44.
- Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Willett JC, Speizer FE. *Diet and risk of basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of women.* Ann Epidemiol 1992; 2, 231-39.
- Block G. *Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence.* Am J Clin Nutr 1991; 53 (1 Suppl), 270S-82S.
- Byers T, Guerrero N. *Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention.* Am J Clin Nutr 1995; 62 Suppl; 1385S-92S.
- Rossing MA, Vaughan TL, McKnight B. *Diet and pharyngeal cancer.* Int J Cancer 1989; 44, 593-97.
- McLaughlin JK, Gridley G, Block G i wsp. *Dietary factors in oral and pharyngeal cancer.* J Natl Cancer Inst 1988; 80, 1237-43.
- Barone J, Taioli E, Hebert JR, Wynder EL. *Vitamin supplement use and risk for oral and esophageal cancer.* Nutr Cancer 1992; 18, 31-41.
- Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. *Diet and the risk of salivary gland cancer.* Am J Epidemiol 1997; 146, 171-76.
- Graham S, Mettlin C, Marshall J, Priore R, Rzepka T, Shedd D. *Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx.* Am J Epidemiol 1981; 113, 675-80.
- Osmak M, Kovaček I, Ljubenkow I, Spaventi R, Eckert-Maksić M. *Ascorbic acid and 6-deoxy-6-chloro-ascorbic acid: Potential anticancer drugs.* Neoplasma 1997; 44, 101-107.
- Brown LM, Blot WJ, Schuman SH, Smith VM, Ershow AG, Marks RD, Fraumeni Jr. JF. *Environmental factors and high risk of esophageal cancer among men in coastal South Carolina.* J Natl Cancer Inst 1988; 80, 1620-25.
- Mettlin C, Graham S, Priore R, Marshall J, Swanson M. *Diet and cancer of the esophagus.* Nutr Cancer 1981; 2, 143-47.
- Pottner LM, Morris LE, Blot WJ, Ziegler RG, Fraumeni Jr. JF. *Esophageal cancer among black men in Washington D. C. I. Alcohol, tobacco and other risk factors.* J Natl Cancer Inst 1981; 67, 777-83.
- Ziegler RG, Morris LE, Blot WJ, Pottner LM, Hoover R, Fraumeni Jr. JF. *Esophageal cancer among black men in Washington D. C. II. Role of nutrition.* J Natl Cancer Inst 1981; 67, 1199-206.

23. Drake IM, Davies MJ, Mapstone NP, Dixon MF, Schorah CJ, White KL, Chalmers DM, Axon AT. *Ascorbic acid may protect against human gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals*. *Carcinogenesis* 1996; 17, 559-62.
24. Gonzalez CA, Sanz JM, Marcos G, Pita S, Brullet E, Saigi E, Badia A, Riboli E. *Dietary factors and stomach cancer in Spain: a multi-centre case-control study*. *Int J Cancer* 1991; 49, 513-19.
25. Stähelin HB, Rösel F, Buess E, Brubacher G. *Cancer, vitamins and plasma lipids: Prospective Basel Study*. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73, 1463-68.
26. Webb PM, Bates CJ, Palli D, Forman D and The Eurogast Study Group. *Gastric cancer, gastritis and plasma vitamin C: results from an international correlation and cross-sectional study*. *Int J Cancer* 1997; 73, 684-89.
27. Zhang HM, Wakisaka N, Maeda O, Yamamoto T. *Vitamin C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: Helicobacter pylori*. *Cancer* 1997; 80, 1897-903.
28. Boeing H, Frentzel-Beyme R, Berger M i wsp. *Case-control study on stomach cancer in Germany*. *Int J Cancer* 1991; 47, 858-64.
29. Buiatti E, Palli D, DeCarli A i wsp. *A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II. Association with nutrients*. *Int J Cancer* 1990; 45, 896-901.
30. Kim YI, Mason JB. *Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: A critical review*. *Nutr Rev* 1996; 54, 259-79.
31. McKeown-Eyssen G, Holloway C, Jazmaji V, Bright-See E, Dion P, Bruce WR. *A randomized trial of vitamins C and E in the prevention of recurrence of colorectal polyps*. *Cancer Res* 1988; 48, 4701-705.
32. Paganelli GM, Biasco G, Brandi G i wsp. *Effect of vitamin A, C and E supplementation on rectal cell proliferation in patients with colorectal adenomas*. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84, 47-51.
33. Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, Decarli A. *Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer*. *Br J Cancer* 1994; 70, 1150-55.
34. La Vecchia C, Braga C, Negri E i wsp. *Intake of selected micronutrients and risk of colorectal cancer*. *Int J Cancer* 1997; 73, 525-30.
35. Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornee J, Charnay B, Berthezene P, Day N. *Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles*. *Int J Cancer* 1986; 38, 183-91.
36. Tseng M, Murray SC, Kupper LL, Sandler RS. *Micronutrients and the risk of colorectal adenomas*. *Am J Epidemiol* 1996; 144, 1005-14.
37. Colacchio TA, Memoli VA. *Chemoprevention of colorectal neoplasms. Ascorbic acid and β -carotene*. *Arch Surg* 1986; 121, 1421-24.
38. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD i wsp. *A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma*. *N Engl J Med* 1994; 331, 141-47.
39. Fontham ETH, Williams Pickle L, Haenszel W, Correa P, Lin Y, Falk RT. *Dietary vitamins A and C and lung cancer risk in Louisiana*. *Cancer* 1988; 62, 2267-73.
40. Knekt P, Järvinen R, Seppänen R i wsp. *Dietary antioxidants and the risk of lung cancer*. *Am J Epidemiol* 1991; 134, 471-79.
41. Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Feskens EJM, van Staveren WA, Kromhout D. *Repeated measurements of vegetables, fruits, β -carotene and vitamins C and E in relation to lung cancer*. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145, 358-65.
42. Byers T, Graham S, Haughey BP, Marshall JR, Swanson MK. *Diet and lung cancer risk: findings from the Western New York Diet Study*. *Am J Epidemiol* 1987; 125, 351-63.
43. Byers T, Vena J, Mettlin C, Swanson M, Graham S. *Dietary vitamin A and lung cancer risk: an analysis by histologic subtypes*. *Am J Epidemiol* 1984; 120, 769-76.
44. Hinds WM, Kolonel LN, Hankin JH, Lee J. *Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii*. *Am J Epidemiol* 1984; 119, 227-37.
45. Kvale G, Bjelke E, Gart J. *Dietary habits and lung cancer risk*. *Int J Cancer* 1983; 31, 397-405.
46. Le Marchand L, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Hankin JH, Goodman MT. *Vegetable consumption and lung cancer risk: a population-based case-control study in Hawaii*. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81, 1158-64.
47. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Dresser CM, Slesinski MJ, Cox CS, Taylor PR. *Intake of vitamins E, C and A and risk of lung cancer. The NHA-NES I Epidemiologic Followup Study*. *Am J Epidemiol* 1997; 146, 231-43.
48. Kromhout D. *Essential micronutrients in relation to carcinogenesis*. *Am J Clin Nutr* 1987; 45, 1361-67.
49. Ames BN. *Research Highlights-1997*. Environmental Health Sciences Center, University of California, Berkeley.
50. Verhoeven DTH, Assen N, Goldbohm RA, Dorant E, van't Veer P, Sturmans F, Hermus RJJ, van den Brandt PA. *Vitamins C and E, retinol, β -carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study*. *Br J Cancer* 1997; 75, 149-55.
51. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK, Nemoto T, Graham S. *Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits and related nutrients*. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88, 340-48.
52. Landa MC, Frago N, Tres A. *Diet and the risk of breast cancer in Spain*. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3, 313-20.
53. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG i wsp. *Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies*. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82, 561-69.
54. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. *Intake of vitamins A, C and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study*. *Am J Epidemiol* 1996; 144, 165-74.
55. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA i wsp. *A prospective study of the intake of vitamins C, E and A and the risk of breast cancer*. *N Engl J Med* 1993; 329, 234-40.
56. Graham S, Zielezny M, Marshall J i wsp. *Diet in the epidemiology of postmenopausal breast cancer in the New York State Cohort*. *Am J Epidemiol* 1992; 136, 1327-37.
57. Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB. *Dietary fiber, vitamins A, C and E and risk of breast cancer: a cohort study*. *Cancer Causes Control* 1993; 4, 29-37.
58. Romney SL, Duttgupta C, Basu J i wsp. *Plasma vitamin C and uterine cervical dysplasia*. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151, 976-80.
59. Wassertheil-Smoller S, Romney SL, Wylie-Rosett J, Slagle S, Miller G, Lucido D, Duttgupta C, Palan PR. *Dietary vitamin C and uterine cervical dysplasia*. *Am J Epidemiol* 1981; 114, 714-24.
60. Ziegler RG, Brinton LA, Hamman RF i wsp. *Diet and the risk of invasive cervical cancer among white women in the United States*. *Am J Epidemiol* 1990; 132, 432-44.
61. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Levi F, Pazzini F. *Intake of selected micronutrients and the risk of endometrial carcinoma*. *Cancer* 1996; 77, 917-23.
62. Barbone F, Austin H, Partridge EE. *Diet and endometrial cancer: a case-control study*. *Am J Epidemiol* 1993; 137, 393-403.
63. Potischman N, Swanson CA, Brinton LA i wsp. *Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer*. *Cancer Causes Control* 1993; 4, 239-50.
64. Shu XO, Zheng W, Potischman N, Brinton LA, Hatch MC, Gao YT, Fraumeni Jr. JF. *A population-based case-control study of dietary factors and endometrial cancer in Shanghai, People's Republic of China*. *Am J Epidemiol* 1993; 137, 155-65.
65. Byers T, Marshall J, Graham S, Mettlin C, Swanson M. *A case-control study of dietary and nondietary factors in ovarian cancer*. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71, 681-86.
66. Eichholzer M, Stähelin HB, Ludin E, Bernasconi F. *Smoking, plasma vitamins C, E, retinol and carotene and fatal prostate cancer: seventeen-year follow-up of the prospective Basel study*. *Prostate* 1999; 38, 189-98.
67. Vlainjac HD, Marinković JM, Ilić MD, Kocev NI. *Diet and prostate cancer: a case-control study*. *Eur J Cancer* 1997; 33, 101-107.
68. Howe GR, Ghadirian P, Bueno de Mesquita HB i wsp. *A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the Search Programme*. *Int J Cancer* 1992; 51, 365-72.
69. Falk RT, Williams Pickle L, Fontham ET, Correa P, Fraumeni Jr. JF. *Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study*. *Am J Epidemiol* 1988; 128, 324-36.
70. Patterson RE, White E, Kristal AR, Neuhauser ML, Potter JD. *Vitamin supplements and cancer risk: the epidemiologic evidence*. *Cancer Causes Control* 1997; 8, 786-802.
71. D'Avanzo B, Ron E, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Ziegler R. *Selected micronutrient intake and thyroid carcinoma risk*. *Cancer* 1997; 79, 2186-92.
72. Møllegaard A, McLaughlin JK, Overvad K, Olsen JH. *Dietary risk factors for renal cell carcinoma in Denmark*. *Eur J Cancer* 1996; 32A, 673-82.
73. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA i wsp. *Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors*. *Int J Cancer* 1998; Suppl 11, 17-22.
74. Ames BN. *Dietary carcinogens and anticarcinogens*. *Science* 1983; 221, 1256-64.
75. Cameron E, Pauling L, Leibovitz B. *Ascorbic acid and cancer: a review*. *Cancer Res* 1979; 39, 663-81.
76. Frei B, England L, Ames BN. *Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma*. *Pro Natl Acad Sci USA* 1989; 86, 6377-81.
77. Frei B, Stocker R, Ames BN. *Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma*. *Pro Natl Acad Sci USA* 1988; 85, 9748-52.
78. Henson DE, Block G, Levine M. *Ascorbic acid: biologic functions and relation to cancer*. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83, 547-50.
79. Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B. *Inhibitors of endogenous nitrosation. Mechanisms and implications in human cancer prevention*. *Mutat Res* 1988; 202, 307-24.
80. Mirvish SS, Wallcave L, Eagen M, Shubik P. *Ascorbate-nitrite reaction: possible means of blocking the formation of carcinogenic N-nitroso compounds*. *Science* 1972; 177, 65-67.
81. O'Connor HJ, Habibzadeh N, Schorah CJ, Axon ATR, Riley SE, Garner RC. *Effect of increased intake of vitamin C on the mutagenic activity of gastric juice and intragastric concentrations of ascorbic acid*. *Carcinogenesis* 1985; 6, 1675-76.
82. Odin AP. *Vitamins as antimutagens: advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action*. *Mutat Res* 1997; 386, 39-67.
83. Tannenbaum SR, Wishnok JS, Leaf CD. *Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid*. *Am J Clin Nutr* 1991; 53, 247S-50S.
84. Weisburger JH. *Vitamin C and prevention of nitrosamine formation*. *Lancet* 1977; 2, 607.
85. Bright-See E. *Vitamin C and cancer prevention*. *Semin Oncol* 1983; 10, 294-98.
86. Mackerness CW, Leach SA, Thompson MH, Hill MJ. *The inhibition of bacterially mediated N-nitrosation by vitamin C: relevance to the inhibition of endogenous N-nitrosation in the achlorhydric stomach*. *Carcinogenesis* 1989; 10, 397-99.
87. Mirvish SS. *Experimental evidence for inhibition of N-nitroso compound formation as a factor in the negative correlation between vitamin C consumption and the incidence of certain cancers*. *Cancer Res* 1994; 54 Suppl, 1948S-51S.

88. Licht WR, Tannenbaum SR, Deen WM. *Use of ascorbic acid to inhibit nitrosation: kinetic and mass transfer considerations for an in vitro system*. Carcinogenesis 1988; 9, 365-72.
89. van Poppel G, van den Berg H. *Vitamins and cancer*. Cancer Lett 1997; 114, 195-202.
90. Kyrtopoulos SA. *Ascorbic acid and the formation of N-nitroso compounds: possible role of ascorbic acid in cancer prevention*. Am J Clin Nutr 1987; 45, 1344-50.
91. Sen NP, Donaldson B, Seaman S, Iyengar JR, Miles WF. *Inhibition of nitrosamine formation in fired bacon by propyl gallate and L-ascorbyl palmitate*. J Agric Food Chem 1976; 24, 397-401.
92. Bharucha KR, Cross CK, Rubin LJ. *Long-chain acetals of ascorbic and erythorbic acids as antinitrosamine agents for bacon*. J Agric Food Chem 1980; 28, 1274-81.
93. Hartman PE. *Putative mutagens and carcinogens in foods. I Nitrate/nitrite ingestion and gastric cancer mortality*. Environ Mut 1983; 5, 111-21.
94. Cameron E, Pauling L. *Ascorbic acid and the glycosaminoglycans: an orthomolecular approach to cancer and other diseases*. Oncology 1973; 27, 81-92.
95. Young VR, Newberne PM. *Vitamins and cancer prevention: issues and dilemmas*. Cancer 1981; 47 Suppl, 1226-40.
96. Levine M. *New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid*. N Engl J Med 1986; 14, 892-902.
97. Robak T. *Witaminy w chorobach nowotworowych*. Post Hig Med Dośw 1982; 36, 201-29.
98. Anderson R, Oosthuizen R, Martiz R, Theron A, van Rensburg AJ. *The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers*. Am J Clin Nutr 1980; 33, 71-76.
99. Vallance S. *Relationships between ascorbic acid and serum proteins of the immune system*. Br Med J 1977; 2, 437-38.
100. Bienfait HF, van den Briel ML. *Rapid mobilization of ferritin iron by ascorbate in the presence of oxygen*. Biochim Biophys Acta 1980; 631, 507-10.
101. Herbeth B, Chavance M, Musse N, Mejean L, Vernhes G. *Dietary intake and other determinants of blood vitamins in an elderly population*. Eur J Clin Nutr 1989; 43, 175-86.
102. Schectman G, Byrd JC, Gruchow HW. *The influence of smoking on vitamin C status in adults*. Am J Publ Health 1989; 79, 158-62.
103. Buiatti E, Munoz N, Kato I i wsp. *Determinants of plasma anti-oxidant vitamin levels in a population at high risk for stomach cancer*. Int J Cancer 1996; 65, 317-22.

ADRES DO KORESPONDENCJImgr **Piotr Wojtyś**

Ośrodek Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów

ul. K. Wielkiego 24/26

61-863 Poznań