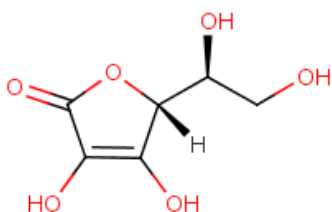


Ocena tveganja za zdravje ljudi v povezavi z uživanjem prehranskih dopolnil, ki vsebujejo 1000 ali več mg vitamina C v dnevnem odmerku

1 Predmet strokovnega mnenja/ocene tveganja

Izdelki, ki se tržijo kot prehranska dopolnila in vsebujejo odmerke vitamina C, ki so enake ali višje od 1000mg.

2 Vitamin C in vloga v telesu



<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/50-81-7>

Vitamin C oziroma L-askorbinska kislina (Slika 1) je hidroksi- lakton s šestimi ogljikovimi atomi in je strukturno povezan z glukozo. Spada med esencialna hranila za človeka, primata in še nekatere vrste živali, saj ga ne moremo proizvesti sami iz glukoze ali galaktoze, kot ostali organizmi. Hitro se oksidira do L-dehidroaskorbinske kisline, spojine, pri kateri sta 2,3 – hidroksilni skupini oksidirani do ketonskih skupin. Reakcija je reverzibilna. Vitamin C se hitro raztopi v vodi in že v raztopini se vzpostavi ravnotežje med L- askorbinsko kislino in njeno oksidirano obliko, L-dehidroaskorbinsko kislino.

Klasični klinični stanji pomanjkanja vitamina C sta pri dojenčkih sindrom po Möller-Barlow-u in pri odraslih skorbut. Izražata se v obliki motenj tvorbe kosti in rasti pri otroku ter v kasnejših življenjskih obdobjih v obliki večje pogostosti krvavitvev v koži, sluznicah, mišičevju in notranjih organih. V razvitem svetu se takšna stanja pomanjkanja praktično ne pojavljajo več, pač pa se pomanjkanje preskrbe z vitaminom C večinoma kaže s predkliničnimi znaki, od katerih najprej nastopi splošna utrujenost. Pridruži se zmanjšana storilnost in motnje v duševnem zdravju ter počasnejše okrevanje po boleznih, neredko pa tudi kot dovzetnost za infekcije in slabo celjenje ran (1).

Vitamin C sodeluje v številnih biokemijskih procesih v organizmu, znanstveno potrjena je povezava med prehransko vnesenim vitaminom C in nekaterimi fiziološkimi učinki pri ljudeh. Povezave so oblikovane v zdravstvene trditve (2) za:

- vlogo pri delovanju imunskega sistema med intenzivno telesno dejavnostjo in po njej,
- vlogo pri nastajanju kolagena za normalno delovanje žil, kosti, hrustanca, dlesni, kože in zob,
- prispevek k sproščanju energije pri presnovi,
- prispevek k delovanju živčnega sistema,
- prispevek k normalnemu psihološkemu delovanju,

- vlogo pri delovanju imunskega sistema,
- vlogo pri zaščiti celic pred oksidativnim stresom,
- prispevek k zmanjšanju utrujenosti in izčrpanosti,
- prispevek k obnovi reducirane oblike vitamina E,
- prispevek k povečanju absorpcije železa.

3 Priporočeni dnevni vnosi za vitamin C

Referenčne vrednosti oziroma priporočeni vnosi so količine hranil, za katere domnevamo, da pri skoraj vseh posameznikih v populacijskih skupinah omogočajo njihovo polno storilnost in ščitijo pred prehransko pogojenimi zdravstvenimi okvarami. Poleg tega omogočajo nastanek telesnih rezerv, ki so ob nenadnih povečanjih potreb na voljo takoj in brez ogrožanja zdravja.

Potrebe po vitaminih in mineralih so od človeka do človeka in od dneva do dneva različne in odvisne od različnih zunanjih in notranjih vplivov. Priporočila po svoji definiciji pokrivajo potrebe skoraj vseh (98%) oseb znotraj skupine zdravih posameznikov. Pri posamezniku je priporočena le tista količina, s katero pokrije potrebe za določene hranilne snovi. Ob vsakodnevem vnosu hranilnih snovi v količini priporočil je malo verjetno, da bi bila preskrbljenost premajhna.

Priporočenih vnosov ni možno in ni treba dosegati vsak dan, sploh pa ne proporcionalno z vsakim posameznim obrokom. Zadošča, da so potrebe pokrite v okviru enega tedna. Ker se z naraščajočimi vnosi običajno zmanjšuje njihova absorpcija, naj bi priporočeni vnosi potekali karseda enakomerno in ne v redkih, velikih odmerkih.

V nadaljevanju v Tabeli 1 navajamo priporočene dnevne odmerke oziroma referenčne vrednosti za vitamin C, ki po izkušnjah združenja D_A_CH veljajo za zdrave osebe v Srednji Evropi in jih povzemamo tudi na našem geografskem prostoru. Navedene referenčne vrednosti pa se ne nanašajo na preskrbo bolnikov in rekonvalescentov, prav tako ne veljajo za osebe z motnjami prebave in presnove ter za osebe, ki so zasvojene (npr. z alkoholom) ali za tiste, ki redno jemljejo zdravila. Za te osebe je potrebno individualno prehransko medicinsko svetovanje in spremljanje.

Tabela 1. Referenčne vrednosti za vnos vitamina C (D_A_CH, MZ, 2004)(1)

Starost	<i>mg/dan</i>
Dojenčki	
0 do manj kot 4 mesece ^b	50
4 do manj kot 12 mesecev	55
Otroci	
1 do manj kot 4 leta	60
4 do manj kot 7 let	70
7 do manj kot 10 let	80
10 do manj kot 13 let	90
13 do manj kot 15 let	100

Starost	<i>mg/dan</i>
Mladostniki in odrasli^c	
15 do manj kot 19 let	100
19 do manj kot 25 let	100
25 do manj kot 51 let	100
51 do manj kot 65 let	100
65 let in starejši	100
Nosečnice	
od 4. meseca	110
Doječe matere^d	150

^a Izračunano za mladostnike in odrasle s pretežno sedečo dejavnostjo (vrednost PAL 1,4).

^b Pri tem gre za ocenjeno vrednost.

^c Kadilci 150 mg/dan.

^d Z upoštevanjem s 750 ml materinega mleka izločene količine vitamina C

Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) je v letu 2013 določala povprečne potrebe po vitaminu C za zdrave odrasle iz potrebnega vnosa, ki zagotavlja koncentracijo 50 µmol/l v krvni plazmi z upoštevanjem izgub pri presnovi (3). S predpostavko, da se absorbira 80% zaužitega vitamina C in da se ga 25% izloči z urinom, je bila določena zaokrožena količina 90 mg/dan kot povprečna potreba po vitaminu C. Z upoštevanjem koeficienta variacije (10%) v populaciji je bil določen referenčni vnos 110 mg/dan za moške, saj so podatki glede vnosov znani le iz študij na moških. Referenčni vnos vitamina C za ženske je bil linearno ekstrapoliran glede na telesno težo (95 mg/dan), podobno velja za otroke in mladostnike od 1 leta do 17 let. Za majhne otroke od starosti 7 – 11 mesecev ni zadosti podatkov, zato je bil ohranjen priporočeni dnevni vnos iz leta 1993 (Evropska Komisija, Znanstveni odbor za hrano) 20 mg/dan. Za starejše od 65 let prav tako ni bilo razpoložljivih podatkov, na podlagi katerih bi lahko določili priporočene dnevne vnose, zato ni posebne kategorije za odrasle (3).

Referenčne vrednosti oziroma priporočeni vnosi za vitamin C, ki jih je postavila EFSA in jih prikazujemo v Tabeli 2, so nižji v primerjavi z D_A_CH priporočili, kar kaže na to, da so uporabljeni postopki za določanje potreb in za pripravo priporočil in ocenjenih vrednosti različni, zato je treba te vrednosti upoštevati zgolj kot priporočila. To zlasti velja za razlike pri starostnih skupinah ali med moškimi in ženskami. Vplivi vedenjskega sloga na absorpcijo in presnovo določenih hranil so lahko večji, kot bi pri priporočenem vnašanju ustrezalo razliki med moškimi in ženskami ali med sosednjimi starostnimi skupinami.

Tabela2. Prehranske referenčne tabele za vitamin C (3)

Starost	PDV* (mg/dan)	
	Moški	Ženske
7 – 11 mesecev	20	20
1 – 3 leta	20	20
4 – 6 let	30	30
7 – 10 let	45	45
11 – 14 let	70	70
15 – 17 let	100	90

≥ 18 let	110	95
Nosečnice	/	+10
Doječe matere	/	+60

*Priporočeni dnevni vnos

Kot navaja prehransko združenje D-A_CH so v nekaterih življenjskih okoliščinah potrebe po vitaminu C povišane: hudi telesni napor (npr. težka fizična dela, tekmovalni šport), trajni umski in duševni stres, zasvojenost z alkoholom in zdravili (barbiturati, antibiotiki), pri nekaterih kroničnih boleznih (sladkorna bolezen, kronične bolezni ledvic, ki zahtevajo dializo) in okužbah. Do nezadostnega vnosa vitamina C pogosto pride tudi pri starejših ljudeh, ki so zaradi težav z žvečenjem in drugače omejenih življenjskih pogojev podhranjeni ali stalno jemljejo zdravila.

4 Viri vitamina C

Najboljša vira vitamina C sta sadje in zelenjava in iz njiju izdelani sokovi. Veliko vsebnost vitamina C vsebujejo jagode raketovca in njihov sok, paprika, brokoli, črni ribez, kosmulje, koromač in citrusi (agrumi). Količinsko pa so za preskrbo z vitaminom C pomembni tudi krompir, ohrovt, brstični ohrovt, rdeče in belo zelje, špinača in paradižnik (4). Podatki iz evropskih prehranskih študij kažejo, da so povprečni dnevni vnosi vitamina C med 69 in 130 mg za moške in 65 do 138 mg za ženske (3).

Čeprav vitamin C ni naravno prisoten v žitih, se pogosto uporablja kot dodatek v obogatenih kosmičih za zajtrk. Na izgubo vitamina C v živilu vpliva podaljšano skladiščenje in kuhanje, saj je vitamin C topen v vodi in ni obstojen na temperaturo. Kuhanje na sopari lahko zmanjša izgubo vitamina C, vendar se večina živil, ki vsebujejo vitamin C, k sreči uživa surova. Z uživanjem 5 različnih vrst sadja in zelenjave na dan, zaužijemo vsaj 200 mg vitamina C (Tabela 3).

Tabela 3. Vsebnost vitamina C v nekaterih živilih (na 100 g živila) (4)

Živilo	Vsebnost vitamina C	% PDV^a
Črni ribez	177 mg	177
Peteršilj	166 mg	166
Paprika	139 mg	139
Brstični ohrovt	114 mg	114
Brokoli	97 mg	97
Cvetača	73 mg	73
Kivi	71 mg	71
Jagode	64 mg	64
Limone	53 mg	53
Špinača	52 mg	52
Pomaranče	50 mg	50
Zelje	46 mg	46
Česen	31 mg	31
Paradižnik	14 mg	14
Krompir	11 mg	11
Korenje	10 mg	10

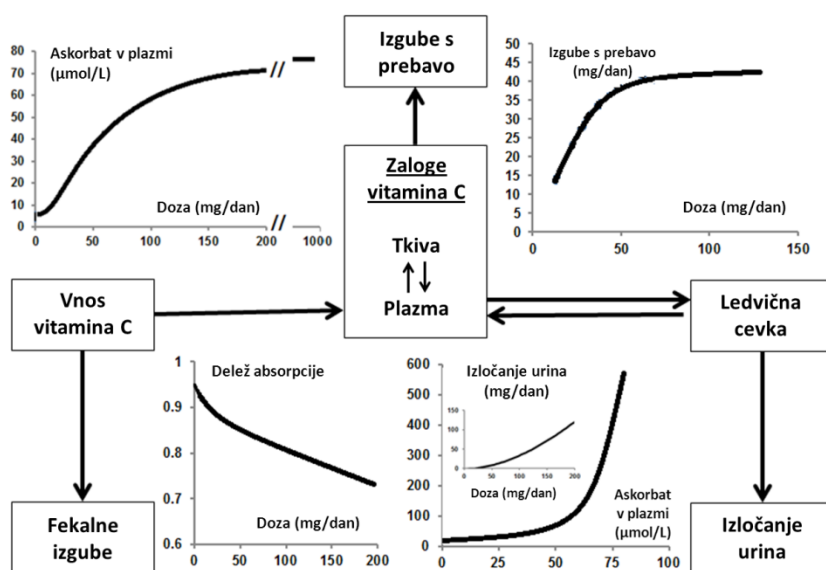
^a PDV je priporočen dnevni vnos vitamina C za odrasle, na osnovi DACH referenčnih vrednosti in znaša 100 mg.

Prehranska dopolnila običajno vsebujejo vitamin C v eni od kemijskih oblik askorbinske kisline, ki je enako biološko razpoložljiva, kot naravni vir askorbinske kisline v živilih, kot sta pomarančni sok ali brokoli. Prehranska dopolnila v skladu z Direktivo 2002/46/ES (5) lahko vsebujejo L – askorbinsko kislino, natrijev L – askorbat, kalcijev L – askorbat, kalijev L – askorbat in L – askorbil 6 – palmitat (5,6).

5 Absorpcija vitamina C

Preskrbljenost z vitaminom C ugotavljamo z merjenjem koncentracije vitamina C v krvni plazmi, čeprav je celotna vsebnost vitamina C v telesu precej višja, saj se določena količina vitamina C vzdržuje v celicah in tkivih; med njimi največ v levkocitih, očeh, nadledvičnih žlezah, hipofizi in možganih. V organizmu se absorbira približno 70 – 90% vitamina C, ki ga vnesemo s prehrano (3).

Absorpcija vitamina C poteka v tankem črevesu preko aktivnega transportnega sistema, ki je odvisen od natrija. Ker pri transportnem sistemu pride do nasičenja, se učinkovitost absorpcije zmanjšuje, kljub višjim odmerkom. Pri enkratnih vnosih, ki so višji od 1000 mg/dan, se delež absorpcije zniža na 50% in preostali vitamin C se izloči z urinom. Shematsko kinetiko vnosa vitamina C prikazujemo na sliki 2 (3). Rezultati farmakokinetičnih študij kažejo, da peroralni odmerki 1,25 g askorbinske kisline/dan prikažejo povprečni vrh koncentracije vitamina C v krvni plazmi pri 135 $\mu\text{mol/l}$, kar je približno dvakrat višje kot v primeru dnevnih odmerkov 200 – 300 mg vitamina C iz hrane, ki je njegov vir. Modeliranje visokih vnosov kaže, da pri vnosih do 3 g askorbinske kisline vsake 4 ure, vrh koncentracije vitamina C ne bi presegel 220 $\mu\text{mol/l}$.



Slika 2: Shematski prikaz kinetike vitamina C v telesu s odnosom med vnosom vitamina C, koncentracijo plazme, zalogami v telesu in izločanjem urina pri zdravi osebi moškega spola (prirejeno po EFSA, 2013 (3)).

6 Tveganje za zdravje ob prekomernem vnosu vitamina C

Za vsa hranila v splošnem velja, da je prekomeren vnos (običajno večji od trikratne vrednosti priporočenega dnevnega odmerka) v daljšem časovnem obdobju lahko škodljiv in vodi v neželene učinke za zdravje. Tveganja se še povečajo pri kroničnih bolnikih in tistih, ki se morda ne zavedajo povečane občutljivosti zaradi manjših nepravilnosti v delovanju njihovega presnovnega sistema.

Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) najvišjega dopustnega dnevnega vnosa vitamina C ni določila. Najvišji dopustni dnevni vnos je tista zaužita količina vitamina ali minerala iz vseh virov (prehrana in prehranska dopolnila ali obogatena živila), za katero je malo verjetno, da predstavlja tveganje za pojav škodljivih učinkov pri ljudeh. V splošnem bi lahko zaključili, da obstoječi podatki na živalih in ljudeh kažejo na nizko toksičnost vitamina C (7,8). Vendar je bilo kljub široki uporabi visokih odmerkov vitamina C (prehranska dopolnila, zdravila) izvedenih majhno število kontroliranih študij, ki bi sistematično preiskovale škodljive učinke na zdravje (8). Škodljivi učinki niso bili opaženi pri 12 zdravih odraslih prostovoljcih, ki so prejeli dnevni odmerek 500 mg osem tednov (9). Pri odmerkih, višjih od 1g vitamina C/dan se lahko pojavijo akutni gastrointestinalni simptomi. Najbolj pogosti so driska, slabost, trebušni krči in druge prebavne motnje, ki nastanejo zaradi osmotskega učinka neabsorbiranih količin vitamina C v prebavnem traktu. Pri vnosih nad 1g/dan je zaradi nasičenosti tkiv malo verjeten dvig koncentracije vitamina C v telesu, poveča pa se tveganje za omenjene gastrointestinalne učinke (8).

Ameriško združenje FNB (Food and Nutrition Board) je za zdrave ljudi določilo najvišji dopustni vnos vitamina C tako preko živil, kot tudi prehranskih dopolnil. Dolgoročni vnos vitamina C nad priporočenim dovoljenim dnevnim vnosom, lahko poveča tveganje za nastanek škodljivih učinkov na zdravje. Navedeni najvišji dovoljeni vnosi ne veljajo pri posameznikih, ki jemljejo vitamin C kot zdravilo, vendar morajo ti posamezniki jemati vitamin C pod nadzorom zdravnika (10).

Tabela 4. Najvišji dopustni vnos vitamina C Odbora za hrano in prehrano, ZDA. (11)

Starost/stanje	Moški	Ženska
0 – 12 mesecev	ND ^a	ND ^a
1 – 3 leta	400 ^b mg	400 ^b mg
4 – 8 let	650 ^b mg	650 ^b mg
9 – 13 let	1200 ^b mg	1200 ^b mg
14 – 18 let	1800 ^b mg	1800 ^b mg
19+ let	2000 mg	2000 mg
Nosečnost		2000 mg
Dojenje		2000 mg

^aEdini vir vitamina C za dojenčke bi moralo biti materino mleko ali formule za dojenčke in po 6. mesecu starosti običajna hrana

^bVrednosti pridobljene z ekstrapolacijo iz vrednosti, določene za starostno skupino 19+ let.

Pri vitaminu C se približno 1% neabsorbirane askorbinske kisline normalno presnovi v oksalat. Ker stopnja absorpcije pri vnosu, ki je večji od 200 mg upada in ustrezno narašča izločanje nepresnovljene askorbinske kisline z urinom, so nastale količine oksalata običajno nizke (do 40mg/dan) in s tem tudi tveganje za nastanek ledvičnih kamnov. Pri bolnikih z okvarami ledvic in z nagnjenjem k tvorbi kamnov pa je stanje drugačno, saj imajo taki posamezniki težave z zmanjšano absorpcijo in zato neabsorbirani vitamin C v prebavilih pretvarjajo neposredno v oksalat, tega absorbirajo in ga izločajo z urinom. Najbolj zanesljivi dokazi o vplivu vitamina C na nastanek ledvičnih kamnov so bili izvedeni na bolnikih z že obstoječo hiperoksalurijo (11).

Obstaja nekaj namigov, da obstaja verjetnost sprevrnitve antioksidativnega učinka v oksidativni učinek askorbinske kisline, predvsem pri motnjah izrabe prehranskega železa (hemokromatoza, hemosideroza, talasemija major), vendar so razpoložljive ugotovitve še protislovne in ne nudijo zadostnih dokazov. Pri zdravih ljudeh ni videti vzroka za skrb, vendar bi pri posameznikih z dedno hemokromatozo dolgotrajen vnos visoke količine vitamina C lahko poslabšal preobremenitev z železom in povzročil poškodbe tkiva (11).

V raziskavi na ženskah po menopavzi s sladkorno boleznijo so ugotovili, da je vnos vsaj 300 mg vitamina C na dan preko prehranskih dopolnil znatno povezan s povečanim tveganjem za umrljivost zaradi srčno žilnih bolezni. Mehanizem tega učinka ni jasen in ta raziskava je bila izvedena na skupini pacientov v epidemiološki študiji. V drugih epidemioloških študijah tega učinka niso zaznali, tako da je pomembnost teh rezultatov še nezanesljiva (12).

Pod določenimi pogoji lahko vitamin C deluje kot prooksidant in tako potencialno prispeva k oksidativnim poškodbam. V nekaj *in vitro* študijah je bilo navedeno, da bi lahko dodajanje vitamina C k prehrani, povzročilo kromosomske in/ali poškodbe na DNK, ter morda prispevalo k nastanku raka. Vendar druge študije povečanih oksidativnih poškodb pri visokih vnosih vitamina C niso dokazale (11).

Drugi zabeleženi vplivi visokega vnosa vitamina C so lahko zmanjšana raven vitamina B12 in bakra, pospešen metabolizem in izločanje askorbinske kisline, erozija zobne sklenine in alergijski odzivi. Vendar je vsaj nekaj od navedenih vplivov lahko posledica sistemskih napak v analizi in dodatne študije teh vplivov niso potrdile (11).

7 Vpliv vitamina C na delovanje nekaterih zdravil

Vitamin C lahko vpliva na delovanje zdravil. Posamezniki, ki kronično jemljejo zdravila, bi se morali o dodatnem vnosu vitamina C vedno posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom.

Kemoterapija in obsevanje

Varnost in učinkovitost uporabe vitamina C in drugih antioksidantov med zdravljenjem raka je sporna (13,14,15). Nekateri podatki kažejo, da lahko antioksidanti ščitijo celice tumorja pred radiacijo in kemoterapevtskimi sredstvi, kot so ciklofosamid, klorambucil, karmustin, busulfan, tiotepa in doksorubicin (16, 17, 18). Vsaj nekaj teh podatkov je bilo podvrženo kritiki o slabi zasnovi študij (18). Drugi podatki kažejo, da bi antioksidanti lahko ščitili zdravo tkivo pred poškodbami med kemoterapijo in sevanjem in/ali povečali učinkovitost konvencionalnega

zdravljenja raka. Kljub temu pa zaradi fiziološkega nadzora vnosa vitamina C ni jasno ali bi peroralni vnos vitamina C v obliki prehranskih dopolnil dovolj spremenil koncentracijo vitamina C za doseganje zaželenih učinkov. Posamezniki, ki so v postopku zdravljenja s kemoterapijo ali obsevanjem, se morajo posvetovati s svojim onkologom pred jemanjem vitamina C ali drugih antioksidantnih dodatkov, posebno kadar gre za visoke odmerke (10).

Druga zdravila in biokemijske preiskave

Vitamin C lahko spremeni delovanje nekaterih zdravil (npr. antacidov) ali rezultate biokemijskih preiskav, zato morajo biti uporabniki o tem obveščeni.

8 Presoja varnosti za izdelke z vsaj 1000mg vitamina C v priporočenem odmerku

Razpoložljivi podatki o uživanju vitamina C pri zdravih odraslih ljudeh kažejo, da v odmerkih do 1000 mg/dan ni pričakovati takojšnjih škodljivih gastrointestinalnih učinkov, ti se običajno pojavijo pri višjih odmerkih (3-4g/dan). Enkratno zaužiti visoki odmerki vitamina C ne povzročijo linearnega zvišanja vitamina C v tkivih, pač pa se poviša izločanje viškov preko ledvic oziroma urina.

Sistematična študija tveganja za zdravje ljudi v povezavi z dolgotrajnim uživanjem visokih odmerkov vitamina C še ne obstaja, prav tako varnost uporabe visokih odmerkov ni presojana za otroke, mladostnike, nosečnice, doječe matere in starejše.

Prehranska dopolnila so namenjena dopolnjevanju običajne prehrane. Dnevni odmerki vitamina C, ki so višji od 500 mg, ne sodijo več v običajno dopolnjevanje prehrane. Pri presoji tveganja za zdravje ljudi zaradi visokih odmerkov vitaminov je treba upoštevati, da posamezniki v povprečju že z običajno prehrano zaužijejo priporočene dnevne vnose vitaminov in s prehranskimi dopolnili zaužite količine predstavljajo le še dodaten vnos.

Pri izdelkih, ki vsebujejo 1000mg ali več vitamina C v dnevnem odmerku in se tržijo kot prehranska dopolnila (živila), zaradi vseh zgoraj navedenih dejstev **obstaja verjetnost nesprejemljivega tveganja za zdravje**. Verjetnost tveganja je povišana pri dolgotrajnem uživanju, pri občutljivejših populacijskih skupinah, pri posameznikih z ledvičnimi boleznimi, posameznikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze in drugih kroničnih bolnikih. Izdelke je za varno izbiro treba potrošnikom predstaviti skupaj z vsemi opozorili, previdnostnimi ukrepi in neželenimi učinki, kar bo preprečilo posebne neželene vplive na zdravje.

9 Reference

- (1) DACH, Referenčne vrednosti za vnos hranil, Vitamin C, MZ, 2004
- (2) Uredba Komisije (EU) št. 432/2012 z dne 16. maja 2012 o seznamu dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih, razen trditev, ki se nanašajo na zmanjšanje tveganja za nastanek bolezni ter na razvoj in zdravje otrok UL L 404, 30.12.2006
- (3) EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2013. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. EFSA Journal 2013;11(11):3418, 68 pp.
- (4) Hlastan-Ribič C., Pograjc L. Uvod V Prehrano. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2009.

- (5) DIRECTIVE 2002/46/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements.
- (6) Uredba (ES) št. 1925/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 20. decembra 2006 o dodajanju vitaminov, mineralov in nekaterih drugih snovi živilom (UL L št. 404 z dne 30.12.2006)
- (7) Johnston CS, 1999. Biomarkers for establishing a tolerable upper intake level for vitamin C. *Nutrition Reviews*, 57, 71-77.
- (8) EFSA (European Food Safety Authority), 2004. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of vitamin C (L-ascorbic acid, its calcium, potassium and sodium salts and L-ascorbyl-6- palmitate). *The EFSA Journal* 2004, 59, 1-21.
- (9) McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack CIA, Friedmann PS, Jackson MJ (2002). UVR – Induced oxidative stress in human skin in vivo: effects of oral vitamin C supplementation. *Free Radical Biol and Med* 33: 1355-1362.
- (10) Prasad KN. Rationale for using high-dose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radiation therapy and chemotherapy. *J Nutr* 2004;134:3182S-3S.
- (11) Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. The national Academies Press, 2000. Dostopno na strani: <http://www.nap.edu/catalog/9810/dietary-reference-intakes-for-vitamin-c-vitamin-e-selenium-and-carotenoids> (december, 2014).
- (12) Lee DH, Folsom AR, Harnack L, Halliwell B, Jacobs DR Jr. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *Am J Clin Nutr* 2004;80:1194-200.
- (13) Seifried HE, Anderson DE, Sorkin BC, Costello RB. Free radicals: the pros and cons of antioxidants. Executive summary report. *J Nutr* 2004;134:3143S-63S.
- (14) Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, Sagar SM, Vickers A, Blumberg JB. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst* 2008;100:773-83.
- (15) Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:517-28.
- (16) Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:407-18.
- (17) Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, Golde DW, Scheinberg DA, Smith EA, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res* 2008;68:8031-8.
- (18) Levine M, Espey MG, Chen Q. Losing and finding a way at C: new promise for pharmacologic ascorbate in cancer treatment. *Free Radic Biol Med* 2009;47:27-9.