

ADAMUS, Justyna, ABRAM, Kamila, BANAŚ, Patryk, PIERZCHAŁA, Jakub Rafał, BEDNARZ, Katarzyna, SOBAŃSKA, Natalia, BANASIAK, Aleksandra Paulina, TEICHMAN, Rafał, KASPROWICZ, Jakub & HYJEK, Michał. New uses for vitamin C, and its versatile, pleiotropic antioxidant action. - Treatment of neoplasms, skin diseases, bone diseases and stimulation of the immune system. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(3):217–222. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.031> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41877> <https://zenodo.org/record/7613496>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 14.01.2023. Revised: 18.01.2023. Accepted: 06.02.2023.

**New uses for vitamin C, and its versatile, pleiotropic antioxidant action. - Treatment of neoplasms, skin diseases, bone diseases and stimulation of the immune system**

**Nowe zastosowania witaminy C, a jej wszechstronne, plejotropowe działanie antyoksydacyjne. - leczenie nowotworów, choroby skóry, kości oraz pobudzanie układu odpornościowego**

#### **Authors:**

Justyna Adamus

Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie

<https://orcid.org/0000-0002-3957-5149> | [justyna.adamus@onet.eu](mailto:justyna.adamus@onet.eu)

Kamila Abram

SPZOZ MSWiA w Katowicach im .Sierżanta Grzegorza Załogi w Katowicach

<https://orcid.org/0000-0003-1093-706X> | [abram.kamila@gmail.com](mailto:abram.kamila@gmail.com)

Patryk Banaś

Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

<https://orcid.org/0000-0002-6531-6941> | [pa1tryk@gmail.com](mailto:pa1tryk@gmail.com)

Jakub Rafał Pierzchała

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-8833-8086> | [pierzchalakuba@gmail.com](mailto:pierzchalakuba@gmail.com)

Katarzyna Bednarz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-9577-7039> | [bedn.katarzyna@gmail.com](mailto:bedn.katarzyna@gmail.com)

Natalia Sobańska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-6384-7514> | [n.sobanska1995@gmail.com](mailto:n.sobanska1995@gmail.com)

Aleksandra Paulina Banasiak

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-7293-1451> | [olaabanasiak@gmail.com](mailto:olaabanasiak@gmail.com)

Rafał Teichman

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-7853-4879> | [rafalteichman@gmail.com](mailto:rafalteichman@gmail.com)

Jakub Kasprowicz  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie  
<https://orcid.org/0000-0002-0425-1670> | [kasprowicz1996@gmail.com](mailto:kasprowicz1996@gmail.com)

Michał Hyjek  
Independent Public Clinical Hospital No.1 in Lublin  
<https://orcid.org/0000-0002-6020-0165> | [m.hyjek17@gmail.com](mailto:m.hyjek17@gmail.com)

## Abstract

**Introduction:** Vitamin C (Vit C) is an organic chemical compound from the group of unsaturated polyhydroxy alcohols. It influences physiological processes such as the facilitation of iron absorption, hormone and carnitine synthesis, and is also involved in epigenetic processes. It is a vitamin, which means that it must be provided in food. It is also an antioxidant used as a food additive. In recent times, its pleiotropic use has been proven in the treatment of immune deficiencies, the treatment of skin diseases, bone diseases and may also be used in new cancer treatment regimens.

**Aim of the study:** To review the current literature on the use of vitamin C in various fields of health and science.

**Materials and Methods:** We reviewed the literature available in PubMed, using the key words: "vitamin C"; "ascorbic acid"; "cancer treatment"; "vitamin C immune function".

**Results:** Vitamin C has pleiotropic effects on the human body, both through its effects on cells and tissues and through its antioxidant mechanisms and regulation of gene expression. It has been shown to be a key antioxidant with anti-inflammatory and immune system supportive effects. Its effect of slowing down skin photo-ageing by reducing the amount of metalloproteinases induced by reactive oxygen species has been noted in the literature. Vitamin C has been shown in studies to reduce the risk of osteoporosis due to its osteoclast inhibitory properties. Beneficial effects of high-dose intravenous infusions have also been demonstrated in the treatment of cancer, as well as about reducing organ failure and vascular damage in patients with ARDS and sepsis.

**Summary:** The versatile action of vitamin C has made it the subject of intense research. However, the reports in the literature to date on its use require further studies on larger groups of people to confirm its effects.

**Key words:** „vitamin C”; „ascorbic acid”; „treatment cancer”; „vitamin C immune function”.

## Abstrakt

**Wprowadzenie:** Witamina C (Vit C) jest organicznym związkiem chemicznym z grupy nienasyconych alkoholi polihydroksylowych. Ma wpływ na fizjologiczne procesy, jak: ułatwienie wchłaniania żelaza, syntezę hormonów i karnityny, uczestniczy też w procesach epigenetycznych. Jest witaminą, czyli musi być dostarczana w pożywieniu. Jest także przeciwutleniaczem stosowanym jako dodatek do żywności. W ostatnich udowodniono jej pleiotropowe zastosowanie w leczeniu niedoborów odporności, leczeniu chorób skóry, chorób kości, a także może być wykorzystana w nowych schematach leczenia nowotworów.

**Cel pracy:** Przegląd aktualnej wiedzy literackiej na temat zastosowania witaminy C w różnych dziedzinach zdrowia i nauki.

**Materiały i metody:** Dokonaliśmy przeglądu literatury dostępnej w PubMed, używając słów kluczy: „vitamin C”; „ascorbic acid”; „treatment cancer”; „vitamin C immune function”.

**Wyniki:** Witamina C wykazuje pleiotropowe działanie na organizm człowieka, zarówno przez wpływ na komórki i tkanki, jak i przez jej mechanizmy antyoksydacyjne i regulację ekspresji genów. Wykazano, że jest kluczowym antyoksydantem o działaniu przeciwzapalnym i wspierającym układ odpornościowy. W literaturze zauważono jej działanie spowalniające fotostarzenie się skóry przez zmniejszenie ilości metaloproteinaz indukowanych przez reaktywne formy tlenu. W badaniach wykazano, że witamina C, dzięki swoim właściwościom hamującym działanie osteoklastów, zmniejsza ryzyko osteoporozy. Udowodniono także korzystny wpływ dożylnych wlewów wysokodawkowych na leczenie chorób nowotworowych, a także o zmniejszaniu niewydolności narządów i uszkodzenia naczyń u pacjentów z zespołem ARDS i sepsą.

**Podsumowanie:** Wszechstronne działanie witaminy C spowodowało, że stała się ona przedmiotem intensywnych badań. Jednakże dotychczas opisane w literaturze doniesienia na temat jej zastosowania wymagają przeprowadzenia dalszych badań na większych grupach osób w celu potwierdzenia jej działania.

**Słowa kluczowe:** „vitamin C”, „ascorbid acid”, „treatment cancer”, „vitamin C immune function”.

## I. Wprowadzenie

Witamina C (Vit C) lub kwas askorbinowy (AA) jest to hydrofilowa cząsteczka zawierająca sześć atomów węgla. W organizmach występuje w postaci zredukowanej (kwas askorbinowy lub askorbinian) lub w postaci utlenionej zwanej kwasem dehydroaskorbinowym (DHA), który jest produktem dwuelektronowego utleniania kwasu askorbinowego. Pełni ona u człowieka istotne czynności fizjologiczne i metaboliczne [1]. Wykazuje ona plejotropowe działanie na organizm człowieka zarówno poprzez bezpośredni wpływ na komórki i tkanki jak i pośredni poprzez mechanizmy antyoksydacyjne i regulację ekspresji genów. Jej rola fizjologiczna obejmuje różnorakie procesy takie jak: ułatwia wchłanianie żelaza, bierze udział w syntezie hormonów i karnityny, uczestniczy też w procesach epigenetycznych [4]. Jest kluczowym krążącym antyoksydantem o działaniu przeciwzapalnym i wspierającym układ odpornościowy, a także kluczowym kofaktorem dla ważnych enzymów mono- i dioxygenaz [5]. Całkowity zapas witaminy C w organizmie człowieka może wynosić od 300 mg do 2 g i jest ona transportowana przez zależne od sodu transportery Slc23a1 i Slc23a2 w jelicie cienkim i kanalikach proksymalnych nerki. Najlepiej wchłania się ona przy neutralnym pH, jej biodostępność znacznie spada wraz ze wzrostem kwasowości [12,4]. U ludzi utrzymanie puli witaminy C (vitC) w organizmie zależy w głównej mierze od diety [3] a mięśnie szkieletowe stanowią główną jej pulę [2]. Na podstawie badań eksperymentalnych, interwencyjnych i epidemiologicznych w literaturze opisano liczne działania tej substancji które głównie skupiają się na szeroko pojętej roli witaminy C w osteoporozie, stresie oksydacyjnym, odpowiedzi zapalnej organizmu, fizjologii skóry i spowalnianiu jej starzenia a także anty- i prooksydacyjnego działania askorbinianu oraz skuteczności wlewów wysokodawkowych u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.

## II. Cel pracy

Celem naszej pracy był przegląd wykorzystania witaminy C w różnych dziedzinach zdrowia i nauki. Wskazanie potencjalnych kierunków dalszych badań naukowych.

## III. Materiały i metody

Dokonałiśmy przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed używając słów kluczy: „vitamin C”, „ascorbidacid”, „treatmentcancer”, „vitamin C immunefunction”

## IV. Wyniki – opis stanu wiedzy

### IVa. Vit C i jej wpływ na skórę

Czynniki środowiskowe, takie jak promieniowanie słoneczne, zanieczyszczenia i palenie papierosów mogą prowadzić do przyspieszenia uszkodzenia skóry poprzez generowanie tzw. "stresu oksydacyjnego". Wolne rodniki to wysoce toksyczne, niestabilne cząsteczki, które mogą uszkadzać kwasy nukleinowe, białka i błony komórkowe. Reaktywne formy tlenu wywołane przez promieniowanie UV uruchamiają również kaskadę transdukcji sygnału, która prowadzi do podwyższenia poziomu czynników zwiększających aktywność metaloproteinaz macierzy (MMP), które powodują degradację kolagenu i zmniejszenie jego produkcji. Wykazano, że witamina C poprzez hamowanie powstawania tych niekorzystnych czynników prowadzi do zmniejszenia produkcji MMP a przez to uszkodzenia kolagenu co korzystnie wpływa na jędrność skóry [7]. Dowiedziono także, że pochodne witaminy C zmniejszają syntezę melaniny w melanocytach przez co preparaty

z jej zawartością stosowane są w leczeniu takich schorzeń jak melasma czy plamy starcze [8]. W połączeniu ze skwalanem przyczynia się do stymulowania produkcji mukopolisacharydów, które dzięki zdolności zatrzymywania wody korzystnie wpływają na nawilżenie skóry [9]. Największym problemem w tej dziedzinie jest niestabilność i hydrofilność kwasu askorbinowego, w ostatnich latach opracowano jednak różnorakie nośniki, dzięki którym witamina C może wnikać w głąb skóry i nie ulegać tak szybkiemu rozpadowi [10].

#### **IVb. Vit C a gęstość mineralna kości**

Kwas askorbinowy może mieć istotny wpływ na gęstość mineralną kości, a niektóre obserwacje kliniczne sugerują, że niedobór witaminy C może prowadzić do rozwoju osteoporozy. W badaniach epidemiologicznych wykazano pozytywny związek między wysokim spożyciem witaminy C w diecie a gęstością mineralną kości [11]. W badaniu na hodowlach komórkowych wykazano, że kwas askorbinowy może hamować aktywność osteoklastów czyli komórek niszczących tkankę kostną, a także stymulować dojrzewanie osteoblastów [12]. Istotny jest także wpływ Vit C na populację chondrocytów, przeprowadzone badania przyniosły niejednoznaczne efekty, w badaniach in vitro wykazano zarówno pozytywny jak i negatywny wpływ na populację tych komórek. Dostępne dotychczas dane nie pozwalają na jednoznaczną ocenę przydatności suplementacji witaminą C w profilaktyce i leczeniu osteoporozy [13].

#### **IVc. Vit C i jej wpływ na proces nowotworowy**

Witamina C jako silny przeciwutleniacz chroni DNA, reszty aminokwasowe i lipidy przed utlenianiem wywołanym przez wolne rodniki i utrzymuje ich integralność zapobiegając szkodliwym mutacjom. W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano, że VC w wysokim stężeniu hamuje migrację komórek nowotworowych i tworzenie kapilar co znacznie ogranicza rozprzestrzenianie się procesu nowotworowego [14]. W niszczeniu komórek nowotworowych witamina C wykorzystuje swoje strukturalne podobieństwo w budowie do glukozy. Gdy jest suplementowana dożylnie w dużych dawkach utleniana jest do kwasu dehydroaskorbinowego (DHA), który przechodzi szereg procesów utleniania i redukcji dzięki czemu dochodzi do wzrostu poziomu reaktywnych form tlenu, co przyczynia się do śmierci komórek na drodze apoptozy wywołanej kryzysem energetycznym [15,16]. Omawiane mechanizmy muszą zostać potwierdzone w dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, jednakże odkrycia dotyczące przeciwnowotworowych właściwości witaminy C są wysoce obiecujące i mogą pomóc zidentyfikować grupę chorych, która może odnieść największe korzyści z terapii dużymi dawkami witaminy C, opracować skuteczne strategie łączenia i poprawić ogólny projekt przyszłych badań klinicznych dotyczących witaminy C w różnych typach raka [17,18].

#### **IVd. Vit C a układ odpornościowy**

Witamina C pełni bardzo ważną rolę w funkcjonowaniu układu odpornościowego. Leukocyty i neutrofile gromadzą witaminę C wewnątrzkomórkowo, jej stężenie w tych komórkach kilkudziesięciokrotnie przewyższa stężenie w osoczu, co wskazuje na spełnianie ważnej funkcji w tych komórkach. Dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym chroni je przed uszkodzeniami, szczególnie po aktywacji ich wybuchu tlenowego, gdzie pełni rolę 'zmiatacza' reaktywnych utleniaczy [5,6]. Wykazano także, że witamina C osłabia aktywację NFkB (transkrypcyjny czynnik jądrowy kB), który jest czynnikiem prozapalnym i przyczynia się do syntezy mediatorów zapalenia przez co „wycisza” reakcję zapalną. W kolejnych badaniach zaobserwowano, że kwas askorbinowy może także mieć wpływ na proces chemotaksji neutrofilów do miejsca toczącej się reakcji zapalnej, jego niedobór może znacznie upośledzać zwalczanie stanu zapalnego [5]. Udział witaminy C w reakcji zapalnej potwierdza fakt, że jej poziom w osoczu gwałtownie spada w momencie stresu fizjologicznego czy zakażenia. Dowiedzono, że osoby z niedoborem tej witaminy mogą być bardziej podatne na ciężkie infekcje układu oddechowego [19] a także jej duże stężenia zmniejszają niewydolność narządów i uszkodzenia naczyń u pacjentów z zespołem ARDS i sepsą [20]. Dowody in vitro potwierdzają znaczącą rolę witaminy C w mechanizmach komórkowych istotnych dla patofizjologii sepsy. Nie do końca wiadomo jednak, czy uzasadnia to w jakikolwiek sposób terapeutyczne stosowanie witaminy C u pacjentów z sepsą [21].

#### **V. Podsumowanie**

W ostatnich dekadach witamina C była badana głównie pod kątem jej roli w zwalczaniu stresu oksydacyjnego i jako kofaktora w syntezie kolagenu. Nowsze doniesienia pokazują jednak jak wszechstronną jest ona cząsteczką, którą można wykorzystać w różnych dziedzinach nauki. Systemowo działa ona epigenetycznie biorąc udział w poprawie gęstości mineralnej kości, przejawia skuteczność jako pro-oksydant w komórkach nowotworowych, bierze udział w zwalczaniu procesu zapalnego w organizmie w szczególności tego toczącego się w drogach oddechowych. Miejscowo witamina C jest skuteczna w leczeniu hiperpigmentacji skóry,

poprawia stan jej nawilżenia i pomaga opóźnić procesy jej fotostarzenia się. Nie mniej jednak potrzebne są dalsze badania na większych grupach osób by lepiej poznać korzyści płynące z jej suplementacji, zidentyfikować określone grupy chorych, które mogą odnieść największe zyski z dożylnych wlewów wysokodawkowych w leczeniu chorób nowotworowych, poprawić stabilność cząsteczki co pomoże rozszerzyć jej wykorzystanie na większą skalę w zakresie profilaktyki fotostarzenia się skóry i leczeniu przebarwień, sprawdzenie trafności jej zastosowania w formie terapeutycznej u pacjentów z sepsą.

## Bibliografia

1. Carità AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine*. 2020 Feb;24:102117. doi: 10.1016/j.nano.2019.102117. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31676375.
2. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, Rondanelli M, Cena H, D'Antona G. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Oct 28;11:574029. doi: 10.3389/fimmu.2020.574029. PMID: 33193359; PMCID: PMC7655735.
3. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients*. 2019 Oct 9;11(10):2412. doi: 10.3390/nu11102412. PMID: 31601028; PMCID: PMC6835439.
4. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, Mercolini L, Remião F, Nováková L, Mladěnka P, On Behalf Of The Oeonom. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. 2021 Feb 13;13(2):615. doi: 10.3390/nu13020615. PMID: 33668681; PMCID: PMC7918462.
5. Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. Vitamin C: should we supplement? *Curr Opin Crit Care*. 2018 Aug;24(4):248-255. doi: 10.1097/MCC.0000000000000510. PMID: 29864039; PMCID: PMC6039380.
6. Hemilä H. Vitamin C and Infections. *Nutrients*. 2017 Mar 29;9(4):339. doi: 10.3390/nu9040339. PMID: 28353648; PMCID: PMC5409678.
7. Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017 Jul;10(7):14-17. Epub 2017 Jul 1. PMID: 29104718; PMCID: PMC5605218.
8. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*. 2017 Aug 12;9(8):866. doi: 10.3390/nu9080866. PMID: 28805671; PMCID: PMC5579659.
9. Gref R, Deloménie C, Maksimenko A, Gouadon E, Percoco G, Lati E, Desmaële D, Zouhiri F, Couvreur P. Vitamin C-squalene bioconjugate promotes epidermal thickening and collagen production in human skin. *Sci Rep*. 2020 Oct 9;10(1):16883. doi: 10.1038/s41598-020-72704-1. PMID: 33037252; PMCID: PMC7547010.
10. Carità AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability. *Nanomedicine*. 2020 Feb;24:102117. doi: 10.1016/j.nano.2019.102117. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31676375.
11. Nowak D. Vitamin C in Human Health and Disease. *Nutrients*. 2021 May 11;13(5):1595. doi: 10.3390/nu13051595. PMID: 34064549; PMCID: PMC8150809.
12. Ratajczak AE, Szymczak-Tomczak A, Skrzypczak-Zielińska M, Rychter AM, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Vitamin C Deficiency and the Risk of Osteoporosis in Patients with an Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2020 Jul 29;12(8):2263. doi: 10.3390/nu12082263. PMID: 32751086; PMCID: PMC7468713.
13. Brzezińska O, Łukasik Z, Makowska J, Walczak K. Role of Vitamin C in Osteoporosis Development and Treatment-A Literature Review. *Nutrients*. 2020 Aug 10;12(8):2394. doi: 10.3390/nu12082394. PMID: 32785080; PMCID: PMC7469000.
14. Reang J, Sharma PC, Thakur VK, Majeed J. Understanding the Therapeutic Potential of Ascorbic Acid in the Battle to Overcome Cancer. *Biomolecules*. 2021 Jul 31;11(8):1130. doi: 10.3390/biom11081130. PMID: 34439796; PMCID: PMC8392841.

15. Sebastian S, Paul A, Joby J, Saijan S, Vilapurathu JK. Effect of high-dose intravenous ascorbic acid on cancer patients following ketogenic diet. *J Cancer Res Ther.* 2021 Oct-Dec;17(6):1583-1586. doi: 10.4103/jcrt.JCRT\_973\_19. PMID: 34916403.
16. Klimant E, Wright H, Rubin D, Seely D, Markman M. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol.* 2018 Apr;25(2):139-148. doi: 10.3747/co.25.3790. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29719430; PMCID: PMC5927785.
17. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer.* 2019 May;19(5):271-282. doi: 10.1038/s41568-019-0135-7. PMID: 30967651; PMCID: PMC6526932.
18. van Gorkom GNY, Lookermans EL, Van Elssen CHMJ, Bos GMJ. The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Apr 28;11(5):977. doi: 10.3390/nu11050977. PMID: 31035414; PMCID: PMC6566697.
19. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, Smith AD. Vitamin C-An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. *Nutrients.* 2020 Dec 7;12(12):3760. doi: 10.3390/nu12123760. PMID: 33297491; PMCID: PMC7762433.
20. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, Fisher B, Thacker LR 2nd, Natarajan R, Brophy DF, Sculthorpe R, Nanchal R, Syed A, Sturgill J, Martin GS, Sevransky J, Kashiouris M, Hamman S, Egan KF, Hastings A, Spencer W, Tench S, Mehkri O, Bindas J, Duggal A, Graf J, Zellner S, Yanny L, McPolin C, Hollrith T, Kramer D, Ojielo C, Damm T, Cassity E, Wieliczko A, Halquist M. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Oct 1;322(13):1261-1270. doi: 10.1001/jama.2019.11825. Erratum in: *JAMA.* 2020 Jan 28;323(4):379. PMID: 31573637; PMCID: PMC6777268.
21. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, Bartels K. Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018 Feb;31(1):55-60. doi: 10.1097/ACO.0000000000000549. PMID: 29176375; PMCID: PMC5996765.