

## ZUR SOFORTIGEN FREIGABE

Orthomolekularer Medizinischer Informationsdienst, 11. Mai 2022

# Wiederherstellung der Vitamin-C-Synthese beim Menschen

von Thomas E. Levy, MD, JD und Ron Hunninghake, MD

OMNS (11. Mai 2022) Die volle Bedeutung von Vitamin C für das Erreichen und die Erhaltung einer optimalen Gesundheit wird von den meisten traditionellen Gesundheitspraktikern nach wie vor weitgehend verkannt. Es ist zwar weithin bekannt, dass Vitamin C lebensnotwendig ist und dass ein schwerer Mangel im Körper zuverlässig zur Entwicklung von Skorbut führt, der kurz darauf zum Tod führt, wenn kein neues Vitamin C zugeführt wird. Es wird jedoch nicht allgemein anerkannt, dass ein optimaler menschlicher Stoffwechsel die Aufnahme von täglich neuen Mengen an Vitamin C in einer Größenordnung von **mehreren Gramm** (Makronährstoff) erfordert, nicht nur von 50 bis 100 **Milligramm** (Mikronährstoff). Ironischerweise rührt ein Großteil dieses Missverständnisses daher, dass Vitamin C (Ascorbinsäure) von vornherein nur als "Vitamin" betrachtet wird, obwohl es in erster Linie als der wichtigste Nährstoff im Körper schlechthin angesehen werden sollte.

Ein Vitamin ist definiert als ein organisches Molekül, das in begrenzten Mengen für das reibungslose Funktionieren des Organismus benötigt wird. Außerdem gilt ein Vitamin als essenzieller Mikronährstoff, der nur über die Nahrung aufgenommen werden kann, da er im Organismus nicht in ausreichender Menge synthetisiert werden kann. Folglich ist es viel besser, Vitamin C wie folgt zu betrachten:

Vitamin C ist der primäre **Makronährstoff** im Körper, obwohl es auch vitaminähnliche Eigenschaften besitzt, da nur sehr geringe Mengen benötigt werden, um die Entstehung der damit verbundenen Mangelkrankheit (Skorbut) zu vermeiden. Und der typische, aber nicht unbedingt "normale" Mensch muss es täglich über die Ernährung und Nahrungsergänzung aufnehmen.

Solange die meisten Mediziner nicht verstehen, dass Vitamin C ein Makronährstoff mit Vitaminqualitäten und nicht nur ein Vitaminmikronährstoff ist, wird die Bedeutung der Wiederherstellung der Fähigkeit der menschlichen Leber, Vitamin C rund um die Uhr zu synthetisieren und direkt ins Blut abzugeben, unerkannt bleiben. Denn wen kümmert es schon, wenn der Körper große Mengen von etwas herstellt, das er nur in winzigen Mengen braucht?

Es hat sich gezeigt, dass es ein wesentliches Ziel ist, den Vitamin-C-Blutspiegel rund um die Uhr auf Normalniveau zu halten, um eine optimale Gesundheit zu erhalten und/oder wiederherzustellen. In vielen Studien wurde eindeutig festgestellt, dass das Leben umso länger ist, je höher der Vitamin-C-Spiegel im Blut ist. Ein Großteil der Literatur befasst sich mit diesem Thema im Zusammenhang mit der Verringerung der sogenannten Gesamtmortalität. Das heißt, dass ein hoher Vitamin-C-Spiegel im Blut die Wahrscheinlichkeit verringert, an irgendeiner Krankheit oder anderen Ursache

zu sterben. Dies zeigen sowohl Studien, die den Vitamin-C-Spiegel im Blut messen, als auch Studien, die sich einfach mit den gesundheitlichen Auswirkungen einer höheren Vitamin-C-Aufnahme über die Nahrung oder durch Nahrungsergänzungsmittel befassen [1-11].

Sobald jedoch die erste "Hürde" verstanden ist über die enorme Rolle von Vitamin C bei der Unterstützung der optimalen Funktion jeder Körperzelle, wird deutlich, dass die Wiederherstellung seiner endogenen Synthese in der Leber "rund um die Uhr" als der **wichtigste klinische Fortschritt in der Geschichte der Medizin** angesehen werden könnte, zumindest bis heute. Dieser Fortschritt könnte nun endlich für viele, vielleicht sogar für die meisten Menschen verfügbar sein. Wie Irwin Stone in seinem bahnbrechenden Buch "The Healing Factor" über Vitamin C schrieb: "Das Fehlen dieses Moleküls beim Menschen hat zu mehr Todesfällen, Krankheiten und einfach nur Elend beigetragen als jeder andere Faktor in der langen Geschichte der Menschheit. [12] Er bezeichnete diesen genetischen Mangel der meisten Menschen als Hypoascorbämie. [13]

### Vitamin-C-Synthese bei Säugetieren

Bei fast allen Säugetieren, mit der bemerkenswerten Ausnahme von Meerschweinchen und einigen Fledermäusen, ist die Leber mit einer Abfolge von vier Enzymen ausgestattet, die nach und nach Glukose in Vitamin C umwandeln und es anschließend direkt ins Blut abgeben. [14] Die Bildung jedes Enzyms beginnt mit der präzisen **Transkription** einer Nukleotidsequenz in der DNA in ein Segment der Boten-RNA (mRNA). An dieses mRNA-Segment heftet sich dann eine als Ribosom bezeichnete Struktur an. Nach dem Anhängen fährt das Ribosom das mRNA-Segment mit der **Übersetzung** dieser genetischen Information linear abwärts, ähnlich wie ein Zug, der ein Stück Gleis entlangfährt. Das vierte (letzte) Enzym in dieser Sequenz ist die L-Gulonolacton-Oxidase (GULO). Der eigentliche Stoffwechselweg sieht folgendermaßen aus:

D-Glucose-->D-Glucuronsäure-->L-Gulonsäure-->L-Gulonolacton-->L-Ascorbinsäure [15]

Es wird seit langem vermutet, dass die menschliche Leber ein stark mutiertes Gen oder eine Nukleotidsequenz in der DNA hat, die für das GULO-Enzym kodiert, was zu einem genetischen Defekt führt, der nicht nur nicht überwunden werden kann, sondern auch bei allen Menschen vorkommt. Das menschliche GULO-Gen hat nachweislich eine große Anzahl von Mutationen angesammelt. [16] Allerdings wurde beim Vitamin-C-GULO-Gen sowohl des Meerschweinchens als auch des Menschen eine signifikante Kompatibilität mit dem Gen der Vitamin-C-produzierenden Ratte festgestellt. [17] Dies deutet zumindest darauf hin, dass die Unzulänglichkeiten der Nukleotidsequenz von Meerschweinchen und Mensch im Ribosom-lesenden Translationsteil des GULO-Produktionsprozesses teilweise überwunden werden könnten.

Die Vitamin-C-Mengen pro Körpergewicht variieren stark zwischen den Vitamin-C-produzierenden Tieren, wobei Katzen und Hunde etwa 10 % des Vitamin C produzieren, das eine Ziege produzieren kann. [18] Dies könnte auf eine unvollständige Produktion (Quantität) eines normalen Vitamin-C-produzierenden GULO-Gens hindeuten, oder es könnte auf eine größere Produktion dieses Gens hindeuten, bei der jedoch mehrere Aminosäuren falsch sind mit nur teilweiser Funktion (Qualität). Auf Faktoren, die sich auf die Expression des menschlichen Vitamin-C-Gens auswirken können, wird im Folgenden eingegangen.

Die normale Fähigkeit der Säugetierleber, Vitamin C aus Glukose zu synthetisieren, ist sehr dynamisch und nimmt dramatisch zu, wenn im Blut ein neues Toxin und/oder infektionsbedingter oxidativer Stress auftritt. Die Physiologie in allen kranken Zellen und Geweben ist letztlich auf den Grad

und das Ausmaß an Oxidation neuer Biomoleküle zurückzuführen (Elektronenverlust). Das bedeutet, dass die getriggerte Synthese großer Mengen an elektronenlieferndem Vitamin C zur Reparatur (Reduktion) oxidierter Biomoleküle bei gleichzeitiger Neutralisierung neuer Toxine und Beseitigung laufender oxidationserzeugender Infektionen die perfekte natürliche Reaktion ist, um den Organismus umgehend wieder in einen gesunden Zustand zu versetzen. Wenn der Redox-Status (Reduktion-Oxidation) des Körpers völlig normal ist, kann es keine Krankheit geben. Bemerkenswert ist, dass akut vorhandener oxidativer Stress im Blut gleichzeitig auch große Cortisolmengen aus der Leber freisetzt, auf deren Bedeutung weiter unten eingegangen wird.

Unter den Säugetieren, die Vitamin C in ihrer Leber synthetisieren können, bilden vor allem Ziegen die größten Mengen an Vitamin C im Verhältnis zum Körpergewicht. Eine 150 Pfund schwere Ziege kann bei Abwesenheit von nennenswertem Stress (ohne neue Toxine im Blut) täglich 13.000 mg oder mehr Vitamin C produzieren. Die Menge, die die Ziege routinemäßig selbst produziert, spricht jedoch dafür, dass das, was gemeinhin als "Megadosierung" von Vitamin C bezeichnet wird, deutlich unter dem liegt, was eine optimal funktionierende Leber natürlicherweise produzieren sollte. In einem Großteil der Literatur wird die intravenöse oder sogar orale Verabreichung von einigen Gramm Vitamin C routinemäßig als Megadosis bezeichnet. Eine solche Vitamin-C-Dosierung reicht jedoch bei weitem nicht aus, um den Bedarf des Körpers zu decken, insbesondere wenn er einer akuten oxidativen Belastung ausgesetzt ist. Einem kranken Patienten bei einer fortgeschrittenen Infektion, einer lebensbedrohlichen Toxinexposition oder einer fortgeschrittenen Erkrankung wie metastasierendem Krebs 25 bis 100 Gramm Vitamin C intravenös zu verabreichen, ist eher eine **physiologische** Menge als eine übermäßige oder außergewöhnliche. Eine solche physiologische Dosierung übersteigt bei weitem das, was in der Literatur immer noch fälschlicherweise als Megadosis bezeichnet wird, obwohl diese Megadosis bei weitem die Dosen von 50 mg bis 250 mg übersteigt, die in vielen "gescheiterten" klinischen Studien über den klinischen Nutzen von Vitamin C verwendet wurden. [19-31]

Der Erfolg (und die Sicherheit) dieser Dosierung wird auch durch den Nachweis gestützt, dass erhebliche neue toxische oder infektiöse oxidative Belastungen bei Tieren zu einem raschen Anstieg der Basis-Vitamin-C-Produktion führen können, je nachdem, wie viel neue Oxidation zu reduzieren ist (*Reduktion benötigt*). [32,33] Es hat sich gezeigt, dass verschiedene akute oxidative Belastungen die Vitamin-C-Synthese bei der Ratte deutlich erhöhen. [34-36] Und natürlich geht dieses neu synthetisierte Vitamin C direkt ins Blut, was eine viel höhere orale Vitamin-C-Dosierung erfordern würde, um das gleiche Ergebnis beim Menschen zu erzielen, der nicht in der Lage ist, neues Vitamin C zu produzieren. Das bedeutet, dass die regelmäßige orale Gabe von mehreren Gramm Vitamin C beim Menschen, der ja kein Vitamin C bilden kann, **weder außergewöhnlich noch unangemessen** ist. Vielmehr ist zu erwarten, dass eine solche Multigramm-Dosierung beim Menschen immer noch hinter der optimalen physiologischen Dosierung zurückbleibt, die bei normaler Vitamin-C-Synthese in der Leber erreicht wird.

Während eine akute und starke toxische Belastung zu einem starken Anstieg der Vitamin-C-Produktion im Vitamin-C-produzierenden Tier führt, können die Auswirkungen kleinerer, aber **chronischer** Toxinexpositionen diese Produktion eher beeinträchtigen, indem sie das/die kritische(n) Molekül(e) oxidieren, die an der Produktion von GULO beteiligt sind. [37] Dies geschieht jedoch nur bei bestimmten Toxinen, die chemisch geeignet sind, den Vitamin-C-produzierenden Apparat anzugreifen, was zu epigenetischen Translationsveränderungen führt, die die Produktion von GULO verringern oder stoppen. Weist das Toxin jedoch keine solche biochemische Spezifität auf, reagiert die Tierleber lediglich mit einer erhöhten Vitamin-C-Synthese, um der Toxinexposition entgegenzuwirken.

## Genetisches und epigenetisches Zusammenspiel

Viele gehen davon aus, dass genetische Krankheiten oder Defizite auf irreparable und relativ große Defekte in der richtigen Nukleotidsequenz in einem längeren DNA-Abschnitt zurückzuführen sind, der für ein oder mehrere Proteine kodiert. Wenn solch große Defekte vorhanden sind, ist es vernünftigerweise nicht mehr möglich, Sequenzen von mRNA zu erzeugen, die noch in biologisch aktive Proteine übersetzt werden können. Dies ist sicherlich die vorherrschende Einstellung gegenüber der Unfähigkeit der menschlichen Leber, ihr eigenes Vitamin C zu produzieren. Dies scheint jedoch nicht korrekt zu sein.

Es scheint vielmehr so zu sein, dass die Fähigkeit der menschlichen Leber, die von dem für Vitamin C kodierenden Gen produzierte mRNA vollständig und genau zu übersetzen, bei den meisten Menschen beeinträchtigt und oft vollständig blockiert ist. Eine solche Unfähigkeit, mRNA richtig zu übersetzen, ist eine Art epigenetischer Defekt. Oftmals kann ein solcher Defekt nicht behoben werden. Manchmal kann dieser Übersetzungsfehler jedoch auch auf veränderbare Faktoren zurückzuführen sein, die die Fähigkeit des Ribosoms, die mRNA korrekt zu übersetzen, anderweitig blockieren oder beeinträchtigen. Darüber hinaus können epigenetische Defekte auch dazu führen, dass bestimmte Moleküle abnormal an die DNA binden, was sich auf die Bildung und/oder Integrität der mRNA und ihre letztendliche Übersetzung in ein funktionelles Zielprotein auswirken kann. [38-42]

Bei einer beträchtlichen Anzahl genetischer Krankheiten kann die Veränderung nur einer einzigen Base (Adenin, Cytosin, Guanin oder Thymin [A, C, G oder T]) in der Nukleotidsequenz eines einzelnen Gens eine genetische Krankheit verursachen, indem die Zusammensetzung des Codons (Sequenz von drei Nukleotiden), das einer bestimmten Aminosäure entspricht, verändert wird. So ist beispielsweise die Sichelzellenanämie das Ergebnis einer einzigen Punktmutation im Beta-Hämoglobin-Gen, die dazu führt, dass das GAG-Codon in ein GTG-Codon umgewandelt wird, das den Einbau der Aminosäure Valin anstelle der eigentlichen Aminosäure Glutaminsäure bewirkt. [43] Andere genetische Krankheiten, die auf Punktmutationen zurückzuführen sind, sind Farbenblindheit, Beta-Thalassämie, Hämophilie und Duchenne-Muskeldystrophie.

Bemerkenswert ist, dass es in der DNA 64 verschiedene 3-Basen-Codon-Sequenzen gibt, die sich aus den vier Basen ergeben können, und drei davon dienen dazu, Stopp-Codons zu kodieren, um die Übersetzung eines Segments der Boten-RNA zu beenden. Diese Codons sind immer vorhanden, um normalerweise die Übersetzung der mRNA durch ein Ribosom zu beenden, aber diese Codons können auch abnormalerweise vorzeitig auf dem mRNA-Segment vorhanden sein, bevor ein vollständiges Protein übersetzt werden kann. Das Treffen auf ein Stoppcodon zu einem frühen Zeitpunkt der Translation ist ein bekanntes Beispiel für einen epigenetischen Faktor, der die Produktion eines Zielproteins stoppt. [44,45] Eine genetische Krankheit, bei der eine falsche DNA-Sequenz transkribiert wird, wirkt jedoch oft mit einem epigenetischen Translationsdefekt zusammen, um die richtige Bildung des Zielproteins zu verhindern. In diesem Sinne weisen viele Erbkrankheiten sowohl genetische als auch epigenetische Defekte auf. Im Allgemeinen sind jedoch die genetischen Defekte (DNA-Nukleotidsequenz) fixiert, und die epigenetischen Defekte unterliegen manchmal biochemischen Modifikationen, die dennoch zur Produktion von Zielproteinen führen können, die zumindest teilweise eine physiologische Funktion haben.

In der Literatur wird eine Punktmutation, die auch als Nonsense-Mutation bezeichnet wird, als ein einziges abnormales Codon in der Boten-RNA bezeichnet, die in das Zielprotein übersetzt werden muss. Wenn dieses abnorme Codon eines der drei Stoppcodons ist, wird die Übersetzung der mRNA vorzeitig beendet. Das Ergebnis ist ein unvollständiges Protein mit eingeschränkter oder fehlender Funktion. Manchmal kodiert die Punktmutation nur für die falsche Aminosäure und nicht für ein Stoppcodon. Dies führt zu einem Protein in voller Länge, aber mit einer abnormalen Aminosäure. Ein solches Protein kann eine minimale bis schwerwiegende physiologische Funktions-

störung aufweisen, was strikt davon abhängt, an welcher Stelle und mit welcher Bedeutung diese bestimmte Aminosäure im endgültigen Protein vorkommt. Es wurde festgestellt, dass Punktmutationen für mindestens 11 % aller genetischen Defekte beim Menschen verantwortlich sind, die zu Erbkrankheiten führen. [46,47] Andere Autoren gehen davon aus, dass solche Mutationen für bis zu 30 % der genetischen Störungen verantwortlich sind. [48] Der Rest dieser Krankheiten ist auf weitaus größere Defekte im Genom zurückzuführen, was die Chancen auf die Entwicklung von Behandlungsprotokollen, die zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen führen, stark verringert, da alle Protein- oder Peptidsegmente, die aus der Übersetzung der von solchen fortgeschrittenen DNA-Defekten transkribierten mRNA resultieren, voraussichtlich überhaupt nicht funktionieren werden.

Es wurde auch dokumentiert, dass bestimmte Chemikalien ein "Überspringen" eines solchen Stoppcodons bewirken können, wenn es vorzeitig auf einem Segment der zu übersetzenden mRNA platziert ist. Zu diesen Chemikalien gehören die Aminoglykosid-Antibiotika, die nachweislich die normale Proteinumsetzung in einem Mausmodell für Muskeldystrophie wiederherstellten. Dies wurde als Beweis für das Konzept angesehen, dass das Ribosom bei Verabreichung des richtigen Wirkstoffs die Übersetzung über vorzeitige Stoppcodons hinweg fortsetzen kann. [49-51] Dieses Phänomen des "Überspringens" wird als *Readthrough* bezeichnet und führt dazu, dass das Zielprotein trotz eines vorzeitigen Stoppcodons produziert wird. Die Fähigkeit, solche abnormal platzierten Stoppcodons zu überspringen, hat zur Suche nach anderen Wirkstoffen geführt, die diese Fähigkeit besitzen, vorzugsweise ohne die dokumentierte Toxizität der Aminoglykoside, insbesondere bei längerer oder sogar unbegrenzter Einnahme. [52-56] Das Zielprotein kann manchmal trotz des vorzeitigen Stoppcodons eine normale oder nahezu normale Funktion aufweisen, wenn dem endgültigen Protein keine kritisch platzierte Aminosäure fehlt.

Fast ein Drittel der defekten Gene, die genetische Krankheiten verursachen, kodieren für Stoppcodons, die die Translation in ein vollständiges Zielprotein vorzeitig beenden. [57] Viele dieser defekten Gene, die für Stopp-Proteine kodieren, sind jedoch umfangreich mutiert und weisen weit mehr als nur eine einzelne Punktmutation auf. Solche DNA-Sequenzen können mRNA mit Codons produzieren, die für mehrere abnorme Aminosäuren kodieren, ohne dass vorzeitig platzierte Stoppcodons vorhanden sind. Dies kann zu Zielproteinen in voller Länge führen, die jedoch mehrere abnormale Aminosäuren enthalten und ein unterschiedliches Maß an physiologischer Aktivität aufweisen. Andere Zielproteine können produziert werden, wenn ein vorzeitiges Stoppcodon in der mRNA-Sequenz vorhanden ist, und ein Wirkstoff, der das *Readthrough* erlaubt, ein Protein in voller Länge ermöglicht, mit nur minimalen Anomalien in der Aminosäuresequenz. Wie ein Zug, der ein Gleis entlangfährt, erlauben solche Wirkstoffe dem Zug (Ribosom), sein Ziel zu erreichen, nachdem ein Gleisdefekt (Stoppcodon) repariert oder umgangen wurde.

Das endgültige Protein kann eine fast völlig normale Aminosäuresequenz aufweisen, oder es kann durch mehrere abnormale Aminosäuren im Zielprotein erheblich verfälscht sein. Dies kann zu einem breiten Spektrum an Proteinfunktionalität führen, von praktisch normal bis völlig funktionslos, mit vielen Zwischenstufen. Während die endgültige Kombination von genetischen und epigenetischen Mängeln beim Verlust der Fähigkeit des Menschen, Vitamin C zu bilden, noch nicht eindeutig geklärt ist, scheint es dennoch so zu sein, dass GULO mit ausreichender Integrität zur Umwandlung von L-Gulonolacton in L-Ascorbinsäure erreicht werden kann, wenn die richtigen epigenetisch modifizierenden Mittel eingenommen werden. Dies bedeutet, dass einige Personen eine nahezu normale GULO-Synthese und -Funktion wiedererlangen können, während andere Personen eine geringere Synthese und Funktion wiedererlangen.

Es wurden mehrere natürliche und ungiftige Moleküle entdeckt, die das oben beschriebene Phänomen des vorzeitigen Stoppcodon *Readthrough* zu erleichtern scheinen. [58-60] In Zell-, Tier- und Humanstudien wurde festgestellt, dass Resveratrol, ein Nährstoffpolyphenol, das in Trauben und Wein vorkommt, die Produktion von Hämoglobin bei Beta-Thalassämie, einer genetischen Punkt-

mutationskrankheit, anregt. Bei 50 % der Thalassämie-Patienten in einer Studie machte die Verabreichung von Resveratrol wiederholte Transfusionen vollständig überflüssig, was darauf hinzuweisen scheint, dass der genetische Defekt in der Hämoglobinsynthese bei diesen Patienten überwunden wurde, durch welchen Mechanismus auch immer. [61-63]

### **Vitamin-C-Synthese: Anfänglich vorhanden und allmählich verloren**

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass die Fähigkeit der menschlichen Leber, Vitamin C zu bilden, **bei der Geburt vorhanden** ist und auch für eine variable Zeitspanne danach. Es scheint, dass einige epigenetische Faktoren nach der Geburt erworben werden, die eine genaue und/oder vollständige Übersetzung der für Vitamin C kodierenden mRNA verhindern. In einer frühen Studie stellten die Autoren fest, dass "die Menge an Ascorbinsäure im Blutplasma aus dem Nabelschnurblut von Säuglingen zwei- bis viermal größer ist als die im mütterlichen Plasma, das zum Zeitpunkt der Geburt entnommen wurde". [64] In einer anderen Studie stellte sich heraus, dass der heranwachsende Fötus eine große Menge an Vitamin C bildet, wobei die Gehirnwerte zwischen 400 % und 1.100 % höher lagen als bei den meisten Erwachsenen. Außerdem wurde festgestellt, dass das Nabelschnurblut 400 % mehr Vitamin C enthält als das mütterliche Blut. [65] Untersuchungen an gestillten Säuglingen ergaben, dass der Vitamin-C-Gehalt im Blut um 200 % höher war als bei der Mutter und dass es **keinen Zusammenhang** mit dem in der Muttermilch gemessenen Vitamin-C-Gehalt gab. Es wurde auch festgestellt, dass der Vitamin-C-Blutspiegel bei gestillten Säuglingen die gleiche oder eine höhere Konzentration aufwies als bei Säuglingen, die mit der mit Vitamin C angereicherten Flasche ernährt wurden. [66]

Bei Säuglingen der Bantu-Gemeinschaft in Südafrika wiesen Forscher nach, dass trotz außerordentlich geringer Vitamin-C-Zufuhr (3 bis 8 mg/Tag) niemals die Symptome von Skorbut oder Vitamin-C-Mangel auftraten. Die Forscher kamen sogar zu dem Schluss, dass "die einzige Alternative darin besteht, eine endogene Produktion des Vitamins zu postulieren". [67] Es ist verlockend, darüber zu spekulieren, dass diese Babys in ihren relativ isolierten "primitiven" Kulturen viel geringeren Mengen an Umweltgiften (Nahrung, Wasser, Luft) ausgesetzt waren als ihre jungen Altersgenossen in den Großstädten. Wie bei jeder anderen Krankheit ist es die Anwesenheit von pro-oxidativen Toxinen, die eine Krankheit auslöst und aufrechterhält, und epigenetische Defekte scheinen aus denselben Gründen zu entstehen. In einer Studie an Mäusen wurde gezeigt, dass ihre Fähigkeit, Vitamin C zu synthetisieren, mit der Zeit deutlich abnimmt, was wahrscheinlich darauf hindeutet, dass die Fähigkeit, optimale Mengen an Vitamin C zu bilden, nicht absolut ist, sondern in direktem Zusammenhang mit einer verstärkten Ausprägung epigenetischer Defekte steht, die auf die chronisch erhöhte Toxinexposition mit zunehmendem Alter zurückzuführen sind. Diese Überlegung passt auch zu dem Konzept, dass ein verminderter Vitamin-C-Blutspiegel eine wichtige Rolle bei der Förderung der mit dem Altern verbundenen Krankheiten spielt. [68]

Einige Erwachsene bilden offenbar auch ihr eigenes Vitamin C oder halten zumindest normale Vitamin-C-Blutspiegel durch einen anderen, undefinierten Mechanismus aufrecht, was auch immer das sein mag. In einer Studie wies eine erwachsene Frau auch dann noch hohe Vitamin-C-Spiegel im Blut auf, als die Vitamin-C-Zufuhr schrittweise verringert wurde. Eine andere Frau nahm 149 Tage lang kein nennenswertes Vitamin C mit der Nahrung auf, ohne dass sie Mangelerscheinungen entwickelte. (69) Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei einigen anderen Menschen und Meerschweinchen beobachtet. [70-72]

Zumindest zeigen die vorangegangenen Studien deutlich, dass die Unfähigkeit von Menschen und Meerschweinchen, normale Vitamin-C-Spiegel aufrechtzuerhalten, nicht absolut ist. Über den genauen Mechanismus, durch den manche Menschen den Vitamin-C-Spiegel ohne Nahrungsergänzungsmittel oder eine sehr hohe Nahrungsaufnahme im normalen Bereich halten können, mag

mancher noch spekulieren. Vitamin C wird jedoch nirgendwo im Körper in nennenswerten Mengen gespeichert, und die Aufrechterhaltung normaler Vitamin-C-Blutspiegel über einen längeren Zeitraum ohne nennenswerte Zufuhr kann nur aus einer kontinuierlichen internen Vitamin-C-Quelle stammen, da die Mobilisierung aus verschiedenen Geweben im Körper einfach nicht annähernd die fraglichen Mengen an Vitamin C in den Blutkreislauf liefern kann. Eine interne Vitamin-C-Synthese scheint die einzige logische Schlussfolgerung zu sein.

## Wiederherstellung der Vitamin-C-Synthese

Polyphenole sind weit verbreitete pflanzliche Stoffwechselprodukte, die in vielen verschiedenen Obst- und Gemüsesorten sowie in Kaffee und Tee enthalten sind. Es wurden über 8.000 verschiedene Polyphenole identifiziert, die vor allem aufgrund ihrer antioxidativen Eigenschaften einen Schutz gegen pflanzliche Krankheitserreger bieten. [73] Ihr Vorhandensein in der menschlichen Ernährung wirkt ebenfalls gegen Krankheitserreger und schützt vor Herzkrankheiten, Diabetes und Krebs sowie vor vielen anderen Krankheiten. [74-79] Diese Polyphenole gelten auch als Schlüssel zur Modulation der epigenetischen Faktoren, die altersbedingten Verschleiß und Krebs fördern. [80-83]

In einem wegweisenden Artikel wurde gezeigt, dass die tägliche Supplementierung mit 45 mg des Polyphenols *Hydroxytyrosol* (HT) den Vitamin-C-Blutspiegel bei 14 gesunden Freiwilligen deutlich erhöht. Das primäre Ziel der Studie war es, die Sicherheit der HT-Supplementierung festzustellen, und es wurde eine breite Palette von Blutparametern untersucht, darunter auch der Vitamin-C-Blutspiegel. Der Grad der Vitamin-C-Antwort war zwar nicht bei allen Studienteilnehmern identisch, aber der durchschnittliche Vitamin-C-Blutspiegel **verdoppelte** sich sowohl zum Zeitpunkt der 4-wöchigen als auch zum Zeitpunkt der 8-wöchigen täglichen HT-Verabreichung im Vergleich zu den anfänglichen Ausgangsmessungen vollständig. Darüber hinaus wurden bei einer Vielzahl anderer biochemischer, hämatologischer, Vitamin- oder Mineralstoffparameter, die ebenfalls gemessen wurden, keine negativen Auswirkungen festgestellt. Der erhöhte Vitamin-C-Spiegel stach als einziger hervor. [84]

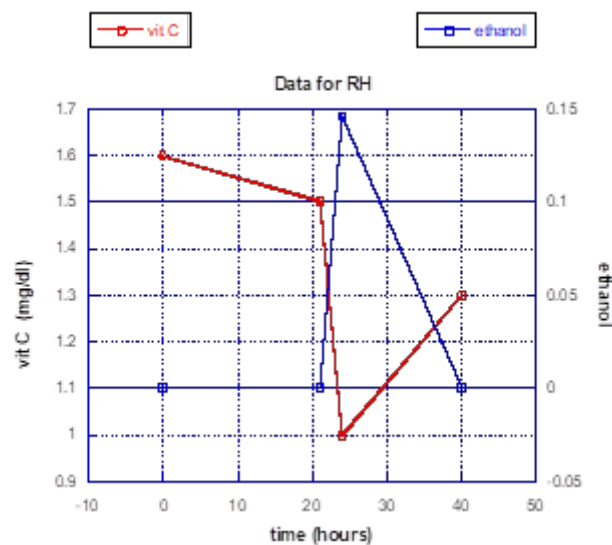
HT ist in beträchtlichen Mengen sowohl in Abfällen aus der Olivenmühle als auch in nativem Olivenöl enthalten und ist neben seiner Wirkung auf den Vitamin-C-Spiegel im Blut auch selbst ein starkes Antioxidans. [85] Mehrere Studien haben seine positiven Auswirkungen zusammen mit anderen Olivenölpolyphenolen auf den Blutdruck, die Blutfette, die Thrombozytenaggregation, die Blutgerinnung und Entzündungen im Allgemeinen dokumentiert. [86-89] Eine Studie an Kaninchen, die eine Supplementierung mit HT allein untersuchte, dokumentierte eine Verbesserung der Blutfette, einen verbesserten antioxidativen Status und eine Verringerung der Größe der atherosklerotischen Läsionen. [90] In-vitro-Zellstudien haben auch gezeigt, dass HT als Eisenchelator wirken kann, der die toxische Wirkung des Eisens verringert. [91,92]

In einer kleinen unveröffentlichten Studie erhöhte ein täglich verabreichtes Nahrungsergänzungsmittel mit Olivenblattextrakt, das 50 mg HT enthielt, den Vitamin-C-Blutspiegel bei fünf Freiwilligen nach nur einwöchiger Einnahme um 50% bis 200%. Außerdem wurde bei vier der fünf Probanden **am Tag nach der ersten Einnahme** ein deutlicher Anstieg dieser Blutspiegel festgestellt. Und obwohl die Blutspiegel nicht über einen längeren Zeitraum hinweg beobachtet wurden, war auch 10 Tage nach dem Absetzen der HT-Ergänzung, das täglich über einen Zeitraum von zwei Wochen verabreicht worden war, noch ein deutlicher Anstieg der Vitamin-C-Blutspiegel zu verzeichnen.

Unabhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus wirft die Fähigkeit einer richtig dosierten HT-Ergänzung, den Vitamin-C-Blutspiegel in nur einem Tag bei vier von fünf Probanden zu erhöhen,

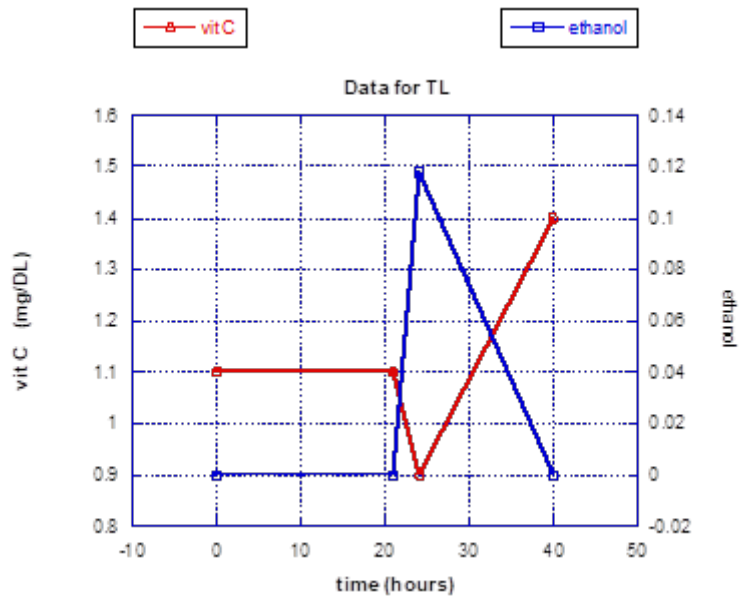
sicherlich interessante klinische Möglichkeiten auf. Es deutet darauf hin, dass die Behandlung akuter infektiöser und toxischer Erkrankungen für die meisten Menschen, die sofort nach ihrer Erkrankung hohe Dosen eines hochwertigen Olivenblattextrakts zu sich nehmen, einen bedeutenden therapeutischen Impuls erhalten könnte. Da viele Patienten die Unannehmlichkeiten und Kosten einer regelmäßigen Langzeiteinnahme nicht auf sich nehmen wollen, scheint die Möglichkeit einer schnellen Unterstützung des internen Vitamin-C-Spiegels ein weiterer sehr positiver Aspekt einer solchen Supplementierung zu sein.

In einem kleinen Experiment, in dem die Auswirkung einer starken Toxinbelastung auf den Vitamin-C-Spiegel bei den Autoren untersucht wurde, die über einen längeren Zeitraum täglich 50 mg HT eingenommen hatten, wurde ein erstaunliches Ergebnis erzielt. Als Toxin wurde Alkohol bis zur Trunkenheit gewählt, wobei die erreichten Alkoholspitzen im Blut dokumentiert wurden. Die ersten Vitamin-C-Werte, die bei der Dokumentation des hohen Blutalkoholspiegels ermittelt wurden, zeigten einen deutlichen und schnellen Abfall. Danach **stiegen** die Vitamin-C-Werte jedoch dramatisch an und blieben mindestens 18 Stunden nach der Alkoholaufnahme deutlich höher. Symptomatischerweise fühlten sich beide Probanden am nächsten Morgen außerordentlich gut, und es gab keinerlei Unwohlsein oder andere mit einem Kater verbundene Symptome. Vor diesem kleinen Experiment wurde ein weniger quantitatives Experiment mit nur einem Probanden (TL) durchgeführt, das einen ebenso dramatischen Anstieg des Vitamin-C-Blutspiegels nach dem Stimulus eines hohen Alkoholkonsums zeigte, mit dem Unterschied, dass die erhöhten Blutspiegel mit einem Vitamin-C-Urin-Teststreifen angenähert wurden. Wie bei der Blutuntersuchung zeigte der Urin-Teststreifen einen anhaltenden und auffälligen Vitamin-C-Anstieg über etwa 24 Stunden an.



Grafik-Beschriftung: oben: Daten für RH, links: Vit C (mg/dl), rechts: Ethanol, unten: Zeit (Stunden)





Grafik-Beschriftung: oben: Daten für TL, links: Vit C (mg/dl), rechts: Ethanol, unten: Zeit (Stunden)

Wenn eine große Menge an Infektionserregern/Toxinen in den Blutkreislauf gelangt, kommt es immer zu einem akuten Absinken des Vitamin-C-Spiegels, da das zirkulierende Vitamin C rasch verbraucht/oxidiert wird. In der **genetisch geschwächten** menschlichen Leber findet keine Neusynthese von Vitamin C statt, und der Vitamin-C-Spiegel bleibt niedrig oder ist sogar nicht mehr nachweisbar. Sobald jedoch eine akute Oxidation im Blut festgestellt wird, die durch die vorhandenen Vitamin-C-Spiegel nicht schnell gelöscht werden kann, beginnt die **normal funktionierende** Leber sofort mit der Produktion von Vitamin C in ausreichender Menge, um diese Oxidation kompensatorisch zu neutralisieren. Und die erste Reaktion muss ein dramatischer Abfall des Vitamin-C-Spiegels sein, um die neue Vitamin-C-Synthese auszulösen, da die Leber nur reagieren und nicht vorgreifen kann. Darüber hinaus scheint die Leber weiterhin erhöhte Mengen an Vitamin C zu bilden, bis der akute oxidative Insult überwunden ist. Die Beendigung dieses Insults scheint auch typischerweise mit einer natürlichen "Überproduktion" an Vitamin C einherzugehen, was oft zu einem Gefühl des ungewöhnlich guten Wohlbefindens führt und nicht nur zu einer Rückkehr zum Ausgangswert der klinischen "Normalität", nachdem die akute Toxinbelastung neutralisiert wurde.

Auch wenn diese kleinen Experimente aufgrund ihres Umfangs und der begrenzten Häufigkeit der Blut- und/oder Urintests bei weitem nicht aussagekräftig sind, stützen die erzielten Ergebnisse doch nachdrücklich die erste, früher veröffentlichte Studie über die Auswirkungen einer HT-Ergänzung auf den Vitamin-C-Blutspiegel. Außerdem unterstützen sie eindeutig die Idee, dass HT nicht nur zu mehr Vitamin C im Blut auf chronischer Basis führen kann, sondern dass sie auch zu massiv größeren Mengen an Vitamin C im Blut führen kann, wenn ein neuer großer oxidativer Insult ins Blut gelangt. Dies macht die Synthese von neuem Vitamin C in der Leber zu einem sehr wahrscheinlichen Grund für diese Ergebnisse.

Weitere Tests mit der HT wären sicherlich angebracht und wünschenswert, um besser feststellen zu können, wie wirksam dieses Polyphenol bei der Wiederherstellung der Vitamin-C-Synthese ist, und um festzustellen, wie viele "Non-Responder" (~ *Nicht-Reagierende*) es gibt. Die derzeit vorliegenden, begrenzten Daten deuten darauf hin, dass bei über 90 % der Supplementierer die Vitamin-C-Blutspiegel nach einer HT-Supplementierung deutlich ansteigen. Es sind jedoch noch viele Details zu klären, u. a. die Frage, wie nachhaltig eine solche positive Reaktion im Laufe der Zeit sein wird. Ein sehr einfacher Test zum Nachweis des Konzepts wäre es, einfach die GULO-Blutspiegel vor und nach der Supplementierung zu untersuchen. Dies würde auch dazu beitragen, den

Grad der Wirkung zu quantifizieren, da einige Probanden nach der Supplementierung von null GULO-Spiegeln im Blut zu variablen GULO-Spiegeln übergehen. Aber das Auftreten von GULO im Blut, nachdem es nachweislich nicht vorhanden war, wäre ein zwingender Beweis dafür, dass die Vitamin-C-Synthese in der Leber in Gang gesetzt wurde.

## **Kampf oder Flucht**

Die "Kampf oder Flucht"-Reaktion bei Vitamin C-produzierenden Tieren ist darauf ausgelegt, den physiologischen Auswirkungen von überwältigendem Stress entgegenzuwirken, wozu auch der oxidative Stress gehört, der bei großen Toxinexpositionen und schweren Infektionen auftritt. Schwerer psychischer Stress verwandelt sich schnell in oxidativen Stress, der gelöscht werden muss, um das Tier auf die gleiche Weise zu schützen, wie es vor einer direkten toxischen oder infektiösen Belastung geschützt ist. Praktisch gesehen dienen sowohl psychologischer Stress als auch direkter toxischer/infektiöser Stress dazu, eine Ausschüttung von Cortisol (und Adrenalin) aus den Nebennieren zu provozieren, während gleichzeitig neu synthetisiertes Vitamin C aus der Leber freigesetzt wird. Diese natürliche Koordination zwischen den Nebennieren und der Leber des Vitamin-C-produzierenden Tieres führt zu einer raschen Erhöhung des Vitamin-C-Gehalts (Antioxidans) im Blut und, was noch wichtiger ist, in den Zellen des Körpers. Dieser Anstieg von neuem Vitamin C, insbesondere mit dem Cortisol, das es effektiv in die Zellen drückt, gibt dem Tier die optimale physiologische Reaktion, um die Zellen vor dem pro-oxidativen Angriff im Blut zu schützen.

In einem früheren OMNS-Artikel wurde ausführlicher dargelegt, dass Vitamin C und Cortisol die beiden wichtigsten entzündungshemmenden Wirkstoffe sind, die oxidativen Stress sogar besser als alle verschreibungspflichtigen Wirkstoffe beseitigen. Die Kampf- oder Fluchtreaktion auf erhöhten oxidativen Stress zeigt deutlich, dass Vitamin C und Cortisol **von der Natur so konzipiert** sind, dass sie zusammenarbeiten, um die antioxidative Wirkung zu optimieren, die erforderlich ist, um die krankheitsverursachende Oxidation zu beseitigen, die immer aus Toxinen, Infektionen und Stress resultiert. [93] Cortisol sorgt dafür, dass Vitamin C effektiv in die Zellen geschleust wird und der antioxidative Status dieser Zellen rasch optimiert wird. Aufgrund dieser Fähigkeit des Cortisols, die Aufnahme von Vitamin C in die Zellen zu erhöhen, kann die positive klinische Auswirkung, dass Vitamin C sofort im Blut erscheint, wenn Cortisol ins Blut abgegeben wird, gar nicht hoch genug eingeschätzt werden. Wenn sich der intrazelluläre Vitamin-C-Spiegel in Zellen, die einem starken oxidativen Insult ausgesetzt sind, normalisiert, wird der zuvor erhöhte intrazelluläre oxidative Stress auf ein normales Niveau zurückgeführt, während der laufende akute oxidative Insult im Blut neutralisiert und ungiftig gemacht wird.

Darüber hinaus unterstreicht das natürliche Zusammenspiel von Vitamin C und Cortisol, wie wichtig es ist, sicherzustellen, dass ein Patient in Ruhe und bei oxidativem Stress normale Mengen an Cortisol produziert. Wie in einem anderen Artikel erörtert, haben die meisten Erwachsenen heute nicht nur mit akuten Infektionen und Toxinexpositionen zu kämpfen, ohne dass die Leber neues Vitamin C produziert, sondern auch mit der Freisetzung suboptimaler Cortisolmengen aus den Nebennieren, die in ihrer Funktion minimal bis stark beeinträchtigt sind. [94]

Die Suche nach einem Arzt, der bereit ist, Cortisol (Hydrocortison) zu verschreiben, um die Wirkung der täglichen Vitamin-C-Supplementierung (oder der erneuten Synthese?) zu verstärken, ist für die Optimierung der intrazellulären Vitamin-C-Zufuhr unerlässlich, es sei denn, Sie haben bereits eine perfekte Cortisol-freisetzende Nebennierenfunktion, was in der älteren Bevölkerung sehr ungewöhnlich wäre. Um die besten Chancen zu haben, die Vitamin-C-Synthese in Ihrem Körper wiederherzustellen, sollten Sie lebenslang einen hochwertigen Olivenblattextrakt mit mindestens 50 mg HT täglich einnehmen. Ist eine lebenslange Supplementierung jedoch nicht möglich, sollte dieses Präparat bei einer toxischen oder infektiösen Bedrohung akut in höheren

Dosen eingenommen werden, da der Vitamin-C-Spiegel bei einer solchen Supplementierung sehr schnell ansteigen kann. Auch wenn die Leber nicht mit einer erhöhten Vitamin-C-Synthese auf die Einnahme von ausreichend Olivenblattextrakt zu reagieren scheint, handelt es sich dennoch um eine außerordentlich gute und ungiftige Ergänzung, die den allgemeinen antioxidativen Status im Körper stark unterstützt.

## **Rekapitulation**

Die volle Bedeutung von Vitamin C wird von den meisten Ärzten bis heute nicht anerkannt, denn es ist der wichtigste Nährstoff im Körper, und die tägliche Zufuhr muss mehrere Gramm betragen, um auch nur annähernd die Vorteile zu erreichen, die Vitamin C dem Körper bietet, wenn es optimal vorhanden ist. Es ist erwiesen, dass je höher der Vitamin-C-Spiegel im Blut ist, desto länger und gesünder das Leben ist.

Die Unfähigkeit der meisten menschlichen Lebern, Vitamin C aus Glukose herzustellen, scheint eine Kombination aus genetischen und epigenetischen Defekten zu sein. Es wurde jedoch entdeckt, dass die Einnahme von Hydroxytyrosol (HT) in Form eines hochwertigen Olivenblattextrakts es den meisten Verbrauchern ermöglicht, ihren Vitamin-C-Spiegel im Blut erheblich zu erhöhen. Es scheint, dass HT einen epigenetischen Übersetzungsdefekt wirksam überwindet und die Bildung von GULO ermöglicht, das dann die Synthese von Vitamin C in der Leber vervollständigen kann. Auch wenn die zugrunde liegenden genetischen Details noch geklärt und vollständig verstanden werden müssen, haben mehrere Studien gezeigt, dass viele Menschen Vitamin C in utero und nach der Geburt bilden, was eindeutig darauf hindeutet, dass die Fähigkeit zur Vitamin-C-Synthese eine verlorene Fähigkeit ist und nicht eine, die nie vorhanden war. Dies deutet auch darauf hin, dass epigenetische (erworbene) Defekte wahrscheinlich die Hauptrolle dabei spielen, dass Erwachsene kein Vitamin C bilden können.

Begrenzte und kleine Experimente haben auch gezeigt, dass Menschen, die HT supplementieren, nicht nur die Fähigkeit zur Vitamin-C-Bildung wiedererlangen, sondern auch die Fähigkeit, bei akutem toxischem und/oder infektiösem oxidativem Stress im Blut viel größere Mengen an Vitamin C zu bilden. Diese Fähigkeit würde sich in hohem Maße synergetisch mit allen anderen nützlichen Behandlungen für verschiedene medizinische Zustände auswirken.

Schließlich scheint es, dass der menschliche Körper nicht nur Vitamin C bilden, sondern es auch zur gleichen Zeit freisetzen sollte, in der die Nebennieren Cortisol freisetzen, wenn sie mit einem erheblichen neuen oxidativen Insult im Blut konfrontiert werden. Die richtige Supplementierung von niedrig dosiertem Cortisol zusammen mit einer Vitamin-C-Supplementierung kann diese natürliche entzündungshemmende Synergie optimieren.

## **Referenzen:**

1. Kromhout D, Bloemberg B, Feskens E et al. (2000) Saturated fat, vitamin C and smoking predict long-term population all-cause mortality rates in the Seven Countries Study. *International Journal of Epidemiology* 29:260-265. PMID: [10817122](#)
2. Khaw K, Bingham S, Welch A et al. (2001) Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet* 357:657-663. PMID: [11247548](#)
3. Simon J, Hudes E, Tice J (2001) Relation of serum ascorbic acid to mortality among US adults.

Journal of the American College of Nutrition 20:255-263. PMID: [11444422](#)

4. Khaw K, Wareham N, Bingham S et al. (2008) Combined impact of health behaviors and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Medicine* 5:e12. PMID: [18184033](#)
5. Ford E, Li C, Cunningham T, Croft J (2014) Associations between antioxidants and all-cause mortality among US adults with obstructive lung disease. *The British Journal of Nutrition* 112:1662-1673. PMID: [25315508](#)
6. Sotomayor C, Eisenga M, Neto A et al. (2017) Vitamin C depletion and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Nutrients* 9:568. PMID: [28574431](#)
7. Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. (2018) Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 108:1069-1091. PMID: [30475962](#)
8. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Parohan M et al. (2018) Dietary antioxidants, circulating antioxidant concentrations, total antioxidant capacity, and risk of all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Advances in Nutrition* 9:701-716. PMID: [30239557](#)
9. Wang S, Fan J, Taylor P et al. (2018) Association of plasma vitamin C concentration to total and cause-specific mortality: a 16-year prospective study in China. *Journal of Epidemiology and Community Health* 72: 1076-1082. PMID: [30100578](#)
10. Sheng L, Jiang Y, Pan A, Koh W (2022) Dietary total antioxidant capacity and mortality outcomes: the Singapore Chinese Health Study. *European Journal of Nutrition* Feb 5. Online ahead of print. PMID: [35122488](#)
11. Xu K, Peng R, Zou Y et al. (2022) Vitamin C intake and multiple health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* Mar 15. Online ahead of print. PMID: [35291895](#)
12. Stone I (1972) *The Healing Factor: "Vitamin C" Against Disease*. New York, NY: Grosset & Dunlap
13. Stone I (1967) The genetic disease, hypoascorbemia. A fresh approach to an ancient disease and some of its medical implications. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 16:52-62. PMID: [6063937](#)
14. Chatterjee I (1973) Evolution and the biosynthesis of ascorbic acid. *Science* 182:1271-1272. PMID: [4752221](#)
15. Chatterjee I (2009) The history of vitamin C research in India. *Journal of Biosciences* 34:185-194. PMID: [19550033](#)
16. Nishikimi M, Yagi K (1991) Molecular basis for the deficiency in humans of gulonolactone oxidase, a key enzyme for ascorbic acid biosynthesis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 54:1203S-1208S. PMID: [1962571](#)
17. Nishikimi M, Koshisaka T, Ozawa T, Yagi K (1988) Occurrence in humans and guinea pigs of the gene related to their missing enzyme L-gulono-gamma-lactone oxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 267:842-846. PMID: [3214183](#)
18. Chatterjee I, Majumder A, Nandi B, Subramanian N (1975) Synthesis and some major functions of vitamin C in animals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 258:24-47. PMID: [1106297](#)
19. Klenner F (1951) Massive doses of vitamin C and the virus diseases. *Southern Medicine and*

Surgery 113:101-107. PMID: [14855098](#)

20. Klenner F (1953) The use of vitamin C as an antibiotic. *Journal of Applied Nutrition* 6:274-278.

21. Klenner F (1971) Observations on the dose and administration of ascorbic acid when employed beyond the range of a vitamin in human pathology. *Journal of Applied Nutrition* Winter, pp. 61-88.

22. Klenner F (1974) Significance of high daily intake of ascorbic acid in preventive medicine. *Journal of Preventive Medicine* 1:45-69.

23. Cathcart R (1981) Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Medical Hypotheses* 7:1359-1376. PMID: [7321921](#)

24. Cathcart R. (1984) Vitamin C in the treatment of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Medical Hypotheses* 14:423-433. PMID: [6238227](#)

25. Cathcart R (1985) Vitamin C: the nontoxic, nonrate-limited, antioxidant free radical scavenger. *Medical Hypotheses* 18:61-77. PMID: [4069036](#)

26. Landwehr R (1991) The origin of the 42-year stonewall of vitamin C. *Journal of Orthomolecular Medicine* 6:99-103. <http://www.orthomolecular.org/library/jom/1991/pdf/1991-v06n02-p099.pdf>

27. Jackson J, Riordan H, Bramhall N, Neathery S (2002) Sixteen-year history with high dose intravenous vitamin C treatment for various types of cancer and other diseases. *Journal of Orthomolecular Medicine* 17:117-119. <http://orthomolecular.org/library/jom/2002/pdf/2002-v17n02-p117.pdf>

28. Riordan H, Casciari J, Gonzalez M et al. (2005) A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. *Puerto Rico Health Sciences Journal* 24:269-276. PMID: [16570523](#)

29. Padayatty S, Riordan H, Hewitt S et al. (2006) Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. *CMAJ* 174:937-942. PMID: [16567755](#)

30. Mikirova N, Jackson J, Riordan N (2007) The effect of high dose IV vitamin C on plasma antioxidant capacity and level of oxidative stress in cancer patients and healthy subjects. *Journal of Orthomolecular Medicine* 22:153-160. <http://orthomolecular.org/library/jom/2007/pdf/2007-v22n03-p153.pdf>

31. Marcial-Vega V, Gonzalez-Terron G, Levy T (2015) Intravenous ascorbic acid and hydrogen peroxide in the management of patients with Chikungunya. *Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico* 107:20-24. PMID: [26035980](#)

32. Subramanian N, Nandi B, Majumder A, Chatterjee I (1973) Role of L-ascorbic acid on detoxification of histamine. *Biochemical Pharmacology* 22:1671-1673. PMID: [4147115](#)

33. Stone I (1979) *Homo sapiens ascorbicus*, a biochemically corrected robust human mutant. *Medical Hypotheses* 5:711-721. PMID: [491997](#)

34. Conney A, Bray G, Evans C, Burns J (1961) Metabolic interactions between L-ascorbic acid and drugs. *Annals of the New York Academy of Sciences* 92:115-127. PMID: [13695066](#)

35. Touster O, Hollmann S (1961) Nutritional and enzymatic studies on the mechanism of stimulation of ascorbic acid synthesis by drugs and carcinogenic hydrocarbons. *Annals of the New York Academy of Sciences* 92:318-323. PMID: [13777750](#)

36. Aarts E (1966) Differentiation of the barbiturate stimulation of the glucuronic acid pathway from de novo enzyme synthesis. *Biochemical Pharmacology* 15:1469-1477. PMID: [4382013](#)

37. Chatterjee I, Chatterjee G, Ghosh N et al. (1960) Biological synthesis of L-ascorbic acid in

- animal tissues: conversion of L-gulonolactone into L-ascorbic acid. *The Biochemical Journal* 74:193-203. PMID: [13809446](#)
38. Srinivasan T (2011) Genetics, epigenetics, and pregenetics. *International Journal of Yoga* 4:47-48. PMID: [22022121](#)
39. Kubota T, Miyake K, Hirasawa T (2012) Epigenetic understanding of gene-environment interactions in psychiatric disorders: a new concept of clinical genetics. *Clinical Epigenetics* 4:1. PMID: [22414323](#)
40. Moosavi A, Ardekani A (2016) Role of epigenetics in biology and human diseases. *Iranian Biomedical Journal* 20:246-258. PMID: [27377127](#)
41. Isac T, Isac S, Rababoc R et al. (2022) Epigenetics in inflammatory liver diseases: a clinical perspective (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* 23:366. PMID: [35481220](#)
42. Zima L, West R, Smolen P et al. (2022) Epigenetic modifications and their potential contributions to traumatic brain injury pathobiology and outcome. *Journal of Neurotrauma* Apr 28. Online ahead of print. PMID: [35481812](#)
43. Pace B, Starlard-Davenport A, Kutlar A (2021) Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. *British Journal of Haematology* 194:240-251. PMID: [33471938](#)
44. Palma M, Lejeune F (2020) Deciphering the molecular mechanism of stop codon readthrough. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 96:310-329. PMID: [33089614](#)
45. Wangen J, Green R (2020) Stop codon context influences genome-wide stimulation of termination codon readthrough by aminoglycosides. *eLife* 9:e52611. PMID: [31971508](#)
46. Mort M, Ivanov D, Cooper D, Chuzhanova N (2008) A meta-analysis of nonsense mutations causing human genetic disease. *Human Mutation* 29:1037-1047. PMID: [18454449](#)
47. Martins-Dias P, Romao L (2021) Nonsense suppression therapies in human genetic diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences* 78:4677-4701. PMID: [33751142](#)
48. Miller J, Pearce D (2014) Nonsense-mediated decay in genetic disease: friend or foe? *Mutation Research. Reviews in Mutation Research* 762:52-64. PMID: [25485595](#)
49. Bidou L, Allamand V, Rousset J, Namy O (2012) Sense from nonsense: therapies for premature stop codons. *Trends in Molecular Medicine* 18:679-688. PMID: [23083810](#)
50. Yesmin F, Bhuiyan R, Ohmi Y et al. (2020) Aminoglycosides are efficient reagents to induce readthrough of premature termination codon in mutant B4GALNT1 genes found in families of hereditary spastic paraplegia. *Journal of Biochemistry* 168:103-112. PMID: [32282910](#)
51. Beryozkin A, Samanta A, Gopalakrishnan P et al. (2022) Translational read-through drugs (TRIDs) are able to restore protein expression and ciliogenesis in fibroblasts of patients with retinitis pigmentosa caused by a premature termination codon in FAM161A. *International Journal of Molecular Sciences* 23:3541. PMID: [35408898](#)
52. Keeling K, Bedwell D (2011) Suppression of nonsense mutations as a therapeutic approach to treat genetic diseases. *Wiley Interdisciplinary Reviews. RNA* 2:837-852. PMID: [21976286](#)
53. Lee H, Dougherty J (2012) Pharmaceutical therapies to recode nonsense mutations in inherited diseases. *Pharmacology & Therapeutics* 136:227-266. PMID: [22820013](#)
54. Keeling K, Xue X, Gunn G, Bedwell D (2014) Therapeutics based on stop codon readthrough. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 15:371-394. PMID: [24773318](#)
55. Lombardi S, Testa M, Pinotti M, Branchini A (2020) Molecular insights into determinants of translational readthrough and implications for nonsense suppression approaches. *International*

Journal of Molecular Sciences 21:9449. PMID: [33322589](#)

56. Politano L (2021) Read-through approach for stop mutations in Duchenne muscular dystrophy. An update. *Acta Myologica* 40:43-50. PMID: [33870095](#)

57. Linde L, Kerem B (2008) Introducing sense into nonsense in treatments of human genetic diseases. *Trends in Genetics* 24:552-563. PMID: [18937996](#)

58. Bianchi N, Zuccato C, Lampronti I et al. (2009) Fetal hemoglobin inducers from the Natural World: A novel approach for identification of drugs for the treatment of {beta}-thalassemia and sickle-cell anemia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 6:141-151. PMID: [18955291](#)

59. Sermet-Gaudelus I, Namy O (2016) New pharmacological approaches to treat patients with cystic fibrosis with nonsense mutations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194:1042-1044. PMID: [27797609](#)

60. Mutyam V, Du M, Xue X et al. (2016) Discovery of clinically approved agents that promote suppression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator nonsense mutations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194:1092-1103. PMID: [27104944](#)

61. Fibach E, Prus E, Bianchi N et al. (2012) Resveratrol: antioxidant activity and induction of fetal hemoglobin in erythroid cells from normal donors and  $\beta$ -thalassemia patients. *International Journal of Molecular Medicine* 29:974-982. PMID: [22378234](#)

62. Franco S, De Falco L, Ghaffari S et al. (2014) Resveratrol accelerates erythroid maturation by activation of FoxO3 and ameliorates anemia in beta-thalassemic mice. *Haematologica* 99:267-275. PMID: [23975182](#)

63. Chowdhury et al. (2017) *International Journal of Advanced Research* 5:1816-1821.

64. Teel H, Burke B, Draper B (1938) Vitamin C in human pregnancy and lactation. *American Journal of Diseases of Children* 56:1004-1010.

65. Adlard B, De Souza S, Moon S (1974) Ascorbic acid in fetal human brain. *Archives of Disease in Childhood* 49:278-282. PMID: 4830116

66. Salmenpera L (1984) Vitamin C nutrition during prolonged lactation: optimal in infants while marginal in some mothers. *The American Journal of Clinical Nutrition* 40:1050-1056. PMID: [6496385](#)

67. Andersson M, Walker A, Falcke H (1956) An investigation of the rarity of infantile scurvy among the South African Bantu. *The British Journal of Nutrition* 10:101-105. PMID: [13315928](#)

68. Iwama M, Amano A, Shimokado K et al. (2012) Ascorbic acid levels in various tissues, plasma and urine of mice during aging. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 58:169-174. PMID: [22878386](#)

69. Cummings M (1981) Can some people synthesize ascorbic acid? *The American Journal of Clinical Nutrition* 34:297-298. PMID: [7211730](#)

70. Williams R, Deason G (1967) Individuality in vitamin C needs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 57:1638-1641. PMID: [5231398](#)

71. Odumosu A, Wilson C (1971) Metabolic availability of ascorbic acid in female guinea-pigs. *British Journal of Pharmacology* 42:637P-638P. PMID: [5116040](#)

72. Ginter E (1976) Ascorbic acid synthesis in certain guinea pigs. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 46:173-179. PMID: [1032629](#)

73. Khan H, Sureda A, Belwal T et al. (2019) Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases.

Autoimmunity Reviews 18:647-657. PMID: [31059841](#)

74. Mokni M, Limam F, Elkahoui S et al. (2007) Strong cardioprotective effect of resveratrol, a red wine polyphenol, on isolated rat hearts after ischemia/reperfusion injury. Archives of Biochemistry and Biophysics 457:1-6. PMID: [17125727](#)

75. Du G, Zhang Z, Wen X et al. (2012) Epigallocatechin gallate (EGCG) is the most effective cancer chemopreventive polyphenol in green tea. Nutrients 4:1679-1691. PMID: [23201840](#)

76. Steinmann J, Buer J, Pietschmann, Steinmann E (2013) Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea. British Journal of Pharmacology 168:1059-1073. PMID: [23072320](#)

77. Grootaert C, Kamiloglu S, Capanoglu E, Camp J (2015) Cell systems to investigate the impact of polyphenols on cardiovascular health. Nutrients 7:9229-9255. PMID: [26569293](#)

78. Umeno A, Horie M, Murotomi K et al. (2016) Antioxidative and antidiabetic effects of natural polyphenols and isoflavones. Molecules 21:708. PMID: [27248987](#)

79. Chu A (2022) Quarter-century explorations of bioactive polyphenols: diverse health benefits. Frontiers in Bioscience 27:134. PMID: [35468693](#)

80. Arora I, Sharma M, Sun L, Tollefsbol T (2020) The epigenetic link between polyphenols, aging and age-related diseases. Genes 11:1094. PMID: [32962067](#)

81. Selvakumar P, Badgeley A, Murphy P et al. (2020) Flavonoids and other polyphenols act as epigenetic modifiers in breast cancer. Nutrients 12:761. PMID: [32183060](#)

82. Ganguly S, Arora I, Tollefsbol T (2021) Impact of stilbenes as epigenetic modulators of breast cancer risk and associated biomarkers. International Journal of Molecular Sciences 22:10033. PMID: [34576196](#)

83. Kansal V, Agarwal A, Harbour A et al. (2022) Regular intake of green tea polyphenols suppresses the development of nonmelanoma skin cancer through miR-29-mediated epigenetic modifications. Journal of Clinical Medicine 11:398. PMID: [35054091](#)

84. Lopez-Huertas E, Fonolla J (2017) Hydroxytyrosol supplementation increases vitamin C levels in vivo. A human volunteer trial. Redox Biology 11:384-389. PMID: [28063380](#)

85. Tripoli E, Giammanco M, Tabacchi G et al. (2005) The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health. Nutrition Research Reviews 18:98-112. PMID: [19079898](#)

86. Fito M, Gimeno E, Covas M et al. (2002) Postprandial and short-term effects of dietary virgin olive oil on oxidant/antioxidant status. Lipids 37:245-251. PMID: [11942474](#)

87. Leger C, Carbonneau M, Michel F et al. (2005) A thromboxane effect of a hydroxytyrosol-rich olive oil wastewater extract in patients with uncomplicated type I diabetes. European Journal of Clinical Nutrition 59:727-730. PMID: [15798774](#)

88. Dell'Agli M, Maschi O, Galli G et al. (2008) Inhibition of platelet aggregation by olive oil phenols via cAMP-phosphodiesterase. The British Journal of Nutrition 99:945-951. PMID: [17927845](#)

89. Moreno-Luna R, Munoz-Hernandez R, Miranda M et al. (2012) Olive oil polyphenols decrease blood pressure and improve endothelial function in young women with mild hypertension. American Journal of Hypertension 25:1299-1304. PMID: [22914255](#)

90. Gonzalez-Santiago M, Martin-Bautista E, Carrero J et al. (2006) One-month administration of hydroxytyrosol, a phenolic antioxidant present in olive oil, to hyperlipemic rabbits improves blood lipid profile, antioxidant status and reduces atherosclerosis development. Atherosclerosis 188:35-42.



PMID: [16300770](#)

91. Chimi H, Morel I, Lescoat G et al. (1995) Inhibition of iron toxicity in rat hepatocyte culture by natural phenolic compounds. Toxicology In Vitro 9:695-702. PMID: [20650146](#)

92. Kitsati N, Mantzaris M, Galaris D (2016) Hydroxytyrosol inhibits hydrogen peroxide-induced apoptotic signaling via labile iron chelation. Redox Biology 10:233-242. PMID: [27810738](#)

93. Levy T (2021) Vitamin C and cortisol: synergistic infection and toxin defense. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n28.shtml>

94. Levy T (2022) How COVID helped me regain good health. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v18n06.shtml>

### **Ernährungsmedizin ist orthomolekulare Medizin**

Die orthomolekulare Medizin setzt eine sichere und wirksame Ernährungstherapie zur Bekämpfung von Krankheiten ein. Für weitere Informationen: <http://www.orthomolecular.org>

Der von Experten begutachtete Orthomolecular Medicine News Service ist eine gemeinnützige und nicht-kommerzielle Informationsquelle.

### **Redaktioneller Prüfungsausschuss:**

(please see at end of the original english version)  
(bitte sehen Sie am Ende der engl. Originalversion nach).