

Anna Markowska¹, Jakub Żurawski², Paweł Kurzawa³, Wiesława Bednarek⁴,
Anna Gryboś⁵, Janina Markowska⁶

Received: 08.11.2019

Accepted: 15.11.2019

Published: 29.11.2019

Rola witamin antyoksydacyjnych w rozwoju mięśniaków macicy – przegląd piśmiennictwa

Role of antioxidant vitamins in the development of uterine fibroids: a literature review

¹ Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

² Zakład Immunobiochemii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

³ Katedra Patomorfologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

⁴ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

⁵ Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

⁶ Oddział Ginekologii Onkologicznej, Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

¹ Department of Perinatology and Women's Health, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

² Department of Immunobiochemistry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

³ Department of Clinical Pathology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

⁴ Chair and Clinic of Gynecologic Oncology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

⁵ Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Health Sciences, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

⁶ Division of Oncology, Department of Gynecologic Oncology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

Correspondence: Professor Anna Markowska, MD, PhD, Department of Perinatology and Women's Health, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznan, Poland

Streszczenie

Witaminy A, C, D i E należą do grupy antyoksydantów wykazujących związek z aktywnością przeciwnowotworową. Mięśniaki macicy stanowią grupę łagodnych monoklonalnych nowotworów o zróżnicowanej etiopatogenezie (mutacje w genach, zaburzenia hormonalne, zmiany dotyczące dróg sygnalowania, cytokin oraz czynników proangiogennych). W ostatnich latach zwrócono uwagę na plejotropową rolę witamin antyoksydacyjnych. Biorą one udział w zmniejszaniu liczby uszkodzeń DNA powodowanych działaniem wolnych rodników, hamowaniu proliferacji komórek i angiogenezy, stymulują apoptozę, a także obniżają aktywność metaloproteinaz, co wpływa na hamowanie ruchliwości komórek związanej z rozstawem procesów rozrostowych. Wykazano także możliwość eradykowania przez nie komórek macierzystych raka, będących przyczyną oporności nowotworów na terapię. Poza tym niektóre spośród nich wpływają na liczne drogi sygnalowania komórkowego oraz ekspresję innych genów. Wyniki badań dotyczące wpływu witamin antyoksydacyjnych na rozwój mięśniaków są w znacznej mierze rozbieżne. Przeprowadzone badania kohortowe (NHANES i Black Women's Health Study) również nie dały jednoznacznych wyników. Uważa się jednak, że wyższe stężenia witaminy A, C i D mogą wpływać hamująco na rozwój mięśniaków, w przeciwieństwie do witaminy E, której rola jest niejednoznaczna.

Słowa kluczowe: mięśniaki macicy, witaminy antyoksydacyjne: A, C, D, E

Abstract

Vitamins A, C, D and E are antioxidants, which are associated with anticarcinogenic activity. Uterine fibroids are a group of benign monoclonal neoplasms of various etiology and pathogenesis (gene mutations, hormonal disturbances, and changes in signaling pathways, cytokines and proangiogenic factors). In recent years, the pleiotropic role of antioxidant vitamins has caught attention. They contribute to the reduction of the amount of DNA damage caused by free oxygen radicals and inhibition of cell proliferation and angiogenesis; they also stimulate apoptosis and decrease metalloproteinase activity, which decreases cell mobility associated with the spread of neoplasms. It has also been demonstrated that antioxidant vitamins are able to eradicate cancer stem cells, which are responsible for cancer treatment resistance. Apart from that, some of them affect numerous signaling pathways and the expression of other genes. The results of different studies concerning the impact of antioxidant vitamins on the development of uterine fibroids are inconsistent to a large extent. Cohort studies (NHANES and Black Women's Health Study) did not produce any definitive results either. However, it is believed that higher levels of vitamins A, C and D may inhibit the development of uterine fibroids, unlike vitamin E, whose role is unclear.

Keywords: uterine fibroids, antioxidant vitamins: A, C, D, E

WSTĘP

Etiopatogeneza rozwoju mięśniaków macicy – łagodnych monoklonalnych nowotworów – jest niezwykle heterogenna. Biorą w niej udział hormony płciowe (estrogeny i progesteron), cytokiny i czynniki wzrostu, macierz pozakomórkowa, komórki macierzyste, a także mutacje w genach⁽¹⁻⁴⁾.

Udowodniono, że rozwój wielu nowotworów złośliwych, a także mięśniaków macicy wiąże się ze stresem oksydacyjnym⁽⁵⁻⁸⁾. Stres oksydacyjny jest stanem zaburzeń homeostazy między tworzeniem wolnych rodników a wydolnością przeciwutleniającą organizmu. Wytwarzanie wolnych rodników odbywa się również w trakcie fizjologicznych, ściśle kontrolowanych czynności organizmu: wzrostu, proliferacji i różnicowania komórek oraz apoptozy. Nadmierna produkcja wolnych rodników (reaktywnych form tlenu – RFT) uszkadza komórki i tkanki, powodując nieprawidłowości w strukturze DNA, zaburzenia w drogach sygnalowania i czynnikach transkrypcyjnych (jądrowy czynnik transkrypcyjny – *nuclear factor kappa B*, NF-κB), co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju nowotworu^(5,6).

W systemie obrony przed aktywnością RFT udział biorą mechanizmy antyoksydacyjne organizmu. Należą do nich enzymy antyoksydacyjne, np. peroksydaza glutationowa, katalaza i dysmutaza ponadtlenkowa, ale również systemy nieenzymatyczne: glutation i witaminy antyoksydacyjne⁽⁹⁻¹¹⁾.

Witaminy stanowią grupę związków organicznych o działaniu plejotropowym, niezbędnym do prawidłowego metabolizmu i funkcji organizmu. Wykazano, że cechują się aktywnością przeciwzapalną, a także korzystnie wpływają na przebieg różnych nowotworów złośliwych⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Do witamin antyoksydacyjnych należą witaminy A, C, D i E^(16,17). W badaniach wykazano, że osoczowe stężenia witamin antyoksydacyjnych mają związek z rozwojem mięśniaków. Dane te są jednak niejednoznaczne⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

WITAMINA A

Jest rozpuszczalna w tłuszczach; do organizmu dostarczana jest z pożywieniem. Należy do retinoidów, które w sposób bezpośredni lub w wyniku metabolizmu modulują receptory jądrowe komórki, powodując transkrypcję wielu genów, wpływając na różnicowanie się komórek i procesy odpornościowe w całym organizmie. Znane są dwa typy receptorów retinoidów: RAR (*retinoic acid receptors*) – receptory dla kwasu retinowego i RXR (*retinoid X receptors*) – receptory retinoidowe X. Na liczbę receptorów wpływają ekspresja czynników wzrostowych komórki, ekspresja innych genów (np. z rodziny witaminy D₃) lub toczący się proces zapalny. Witamina A może reagować z RFT w sposób pośredni, co stanowi również o jej aktywności antyoksydacyjnej^(17,21,22). Boettger-Tong i wsp. jako pierwsi zidentyfikowali w badaniach *in vitro* obecność receptorów RAR i RXR w mięśniach gładkich macicy⁽²³⁾. Dodanie do hodowli retinoidów (*all-trans retinoic acid*, ATRA) hamowało proliferację zarówno komórek prawidłowych mięśni macicy, jak i mięśniaka.

INTRODUCTION

The etiology and pathogenesis of uterine fibroids – benign monoclonal neoplasms – is highly heterogeneous. Sex hormones (estrogens and progesterone), cytokines and growth factors, extracellular matrix, stem cells and gene mutations are involved⁽¹⁻⁴⁾.

It has been proven that the development of many cancers and uterine fibroids is associated with oxidative stress⁽⁵⁻⁸⁾. Oxidative stress is a state of disordered homeostasis between the production of free radicals and the antioxidation efficiency of the body. Free radicals are also produced as a result of physiological, strictly controlled body functions such as cell growth, proliferation, differentiation and apoptosis. Excessive production of free radicals (reactive oxygen species, ROS) damages cells and tissues, causing abnormalities in DNA structure, in signaling pathways and transcription factors (nuclear factor kappa B, NF-κB), which, consequently, can lead to the development of cancer^(5,6).

Antioxidant mechanisms of the body are involved in the defense against ROS activity. These include antioxidant enzymes such as, for example, glutathione peroxidase, and superoxide catalase and dismutase; in addition, non-enzymatic agents are involved such as glutathione and antioxidant vitamins⁽⁹⁻¹¹⁾.

Vitamins are a group of organic compounds with pleiotropic effects essential for the normal metabolism and function of the body. It has been demonstrated that vitamins display anti-inflammatory activity and improve the course of various cancers⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Antioxidant vitamins include vitamins A, C, D and E^(16,17). Research has shown that plasma levels of antioxidant vitamins are linked to the development of fibroids. These data, however, are not definitive⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

VITAMIN A

Vitamin A is a fat-soluble vitamin and is supplied to the body in the diet. It belongs to the group of retinoids, which modulate nuclear receptors either directly or as a result of metabolism, causing the transcription of many genes, affecting cell differentiation and immune processes in the whole body. Two types of retinoid receptors are known: retinoic acid receptors (RAR) and retinoid X receptors (RXR). The number of receptors is affected by the expression of cellular growth factors, expression of other genes (e.g. vitamin D₃ genes) or active inflammation. Vitamin A can react with ROS in an indirect way, which also supports its antioxidant activity^(17,21,22).

Boettger-Tong et al. were the first to identify the presence of RAR and RXR receptors in the smooth muscles of the uterus on *in vitro* studies⁽²³⁾. The addition of retinoids (*all-trans retinoic acid*, ATRA) to a cell culture inhibited the proliferation of both normal uterine muscle cells and those of a fibroid. However, this response was limited to the time

Odpowiedź ta była jednak ograniczona do czasu podawania retinoidu. Raport ten wskazuje jednak na związek pomiędzy rozwojem mięśniaka a podażą retinoidów. W badaniach tkanek macicy pochodzących od operowanych kobiet oznaczono stężenia karotenoidów należących do grupy prowitamin A. Stwierdzono ich zróżnicowaną obecność w różnych patologiach macicy oraz różnych fazach cyklu miesięcznego. Dane te wspierają również rolę witaminy A w rozwoju mięśniaków⁽²⁴⁾. Martin i wsp. przedstawili analizę amerykańskiego badania NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), obejmującą 887 kobiet w wieku 20–49 lat, dotyczącą wpływu składników odżywczych na rozwój mięśniaków macicy. Stwierdzono istotną statystycznie zależność ($p = 0,02$) między zwiększonym spożyciem witaminy A a obniżonym ryzykiem rozwoju mięśniaków. Dane te uzyskano na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez kobiety⁽²⁵⁾. Badanie prospektywne (Black Women's Health Study) nad rolą witaminy A w rozwoju mięśniaków u 6627 amerykańskich kobiet oparto na analizie danych uzyskanych w badaniach ultrasonograficznym i histologicznym po operacji. W odniesieniu do części spośród tych kobiet wyniki wskazują, że to witamina A ma właściwości hamujące rozwój mięśniaków, a nie związki należące do prowitamin A (karotenoidy)⁽²⁶⁾.

WITAMINA C (KWAS ASKORBINOWY)

Jest rozpuszczalna w wodzie. W płynach ustrojowych występuje w postaci anionu askorbinowego. Jej źródłem dla człowieka jest pożywienie.

Witamina C cechuje się silnymi właściwościami antyoksydacyjnymi: zmiata wolne rodniki, wykazuje działanie przeciwzapalne, wpływa na przekazywanie sygnałowania komórkowego i cykl komórkowy, zmniejsza liczbę uszkodzeń DNA indukowanych przez RFT, a także moduluje jego naprawę. Bierze udział w regeneracji innych antyoksydantów: β -karotenu i α -tokoferolu z ich postaci rodnikowych. Wykazano, że witamina C w wyższych stężeniach może mieć aktywność prooksydacyjną^(27,28).

Badania z ostatnich lat wykazały, że witamina C może eradykować komórki macierzyste raka (*cancer stem cells*, CSCs), będące przyczyną oporności nowotworów złośliwych na leczenie⁽²⁹⁾.

Wyniki badań dotyczących związku witaminy C z rozwojem lub redukcją rozmiaru istniejących mięśniaków są niejednoznaczne. Według włoskiego epidemiologa Parazziniego i wsp. skład diety wpływa na rozwój mięśniaków. Wyniki elektronicznych baz danych opracowane przez tych uczonych wskazują, że spożycie owoców i warzyw zielonych wywiera wpływ ochronny na rozwój mięśniaków, jednak przyjmowanie witaminy C nie wykazuje takiego związku⁽²⁰⁾. Wise i wsp. zaobserwowali, że spożycie owoców cytrusowych (źródło witaminy C) wpływało na niższą zachorowalność na mięśniaki macicy (skorygowany iloraz ryzyka – *incidence rate ratio*, IRR 0,92, $p = 0,01$)⁽²⁶⁾.

Wspomniane już w tym artykule badanie NHANES z udziałem kobiet z mięśniakami macicy potwierdzonymi w badaniu ultrasonograficznym lub w histopatologicznym po operacji wskazuje nie tylko na istotną zależność między niskim

when the retinoid was being administered. Nevertheless, this study indicates an association between the development of a fibroid and the supply of retinoids. In a study on uterine tissues collected during surgery, the levels of carotenoids belonging to the provitamin A group were assayed. Varying degrees of presence of these compounds were observed in different pathologies of the uterus and phases of the menstrual cycle. These data also support the role of vitamin A in the development of fibroids⁽²⁴⁾.

Martin et al. presented an analysis of the U.S. NHANES study (National Health and Nutrition Examination Survey) covering 887 women aged 20–49 years, regarding the influence of nutrients on the development of uterine fibroids. A statistically significant relationship was found ($p = 0.02$) between increased vitamin A consumption and reduced fibroid risk. These data were obtained through a questionnaire completed by the women⁽²⁵⁾. A prospective study on the role of vitamin A in the development of uterine fibroids in 6,627 American women (Black Women's Health Study) was based on ultrasound and postoperative histologic data. The results for some of these women indicate that it is vitamin A that inhibits the development of fibroids, not provitamin A compounds (carotenoids)⁽²⁶⁾.

VITAMIN C (ASCORBIC ACID)

Vitamin C is a water-soluble vitamin. It occurs in body fluids in the form of ascorbate anion. Food is the source of vitamin C for humans.

Vitamin C is characterized by strong antioxidant properties: it removes free radicals, displays anti-inflammatory activity, affects cellular signaling and cell cycle, reduces the amount of DNA damage induced by ROS and modulates DNA repair. It also takes part in the regeneration of other antioxidants: β -carotene and α -tocopherol from their radical forms. It has been demonstrated that higher levels of vitamin C may have pro-oxidant properties^(27,28).

Research from recent years demonstrated that vitamin C can eradicate cancer stem cells (CSC), which are the cause of cancer treatment resistance⁽²⁹⁾.

The results of research on the relationship between vitamin C and the development or reduction in the size of existing fibroids are inconclusive. According to the Italian epidemiologist Parazzini and his team, the composition of the diet affects the development of fibroids. The researchers analyzed electronic databases and found that fruit and green vegetable consumption has a protective effect against the development of fibroids; however, the intake of vitamin C does not show such an association⁽²⁰⁾. Wise et al. observed that the consumption of citrus fruit (source of vitamin C) reduced the incidence of uterine fibroids (incidence rate ratio, IRR 0.92, $p = 0.01$)⁽²⁶⁾.

The NHANES study already mentioned in this article involving women with uterine fibroids confirmed on ultrasound or postoperative histopathologic examination indicates a significant relationship between a low serum

surowiczym stężeniem witaminy A a wzrostem mięśniaków, ale także na jego związek – choć nieistotny statystycznie – z niskim stężeniem surowiczym witaminy C⁽²⁵⁾.

Wyniki przedstawionych powyżej badań również wymagałyby rozwinięcia w dalszych analizach naukowych.

WITAMINA D

Jej źródła to pożywienie oraz synteza w skórze pod wpływem światła słonecznego (UV o długości fali 295–375 nm). Z pobranej witaminy D na skutek zmian enzymatycznych w tkankach organizmu powstaje aktywny biologicznie metabolit – kalcytriol (1,25(OH)₂D₃ – 1,25-dihydroksycholekalcyferol). Działanie witaminy D obejmuje dwie drogi: wpływ pozagenomowy na liczne szlaki sygnałowania poprzez aktywację kinaz tyrozynowych oraz wpływ genomowy poprzez jądro receptor tej witaminy (*vitamin D receptor*, VDR), co wiąże się z regulacją ekspresji wielu genów⁽³⁰⁾.

W licznych pracach wykazano przeciwnowotworową aktywność witaminy D. Wywiera ona działanie pleiotropowe, obejmujące następujące mechanizmy:

- hamowanie proliferacji komórkowej poprzez supresyjny wpływ na cytokiny zależne od kinaz, co skutkuje zatrzymaniem cyklu komórkowego na skutek utraty zdolności fosforylacji białek niezbędnych do przechodzenia w kolejne fazy cyklu;
- hamowanie angiogenezy poprzez stymulowanie endoteliny 1 (ET-1) i hamowanie ekspresji proangiogennej interleukiny 8 (IL-8);
- aktywację apoptozy poprzez związek z ekspresją BCL-2 i BAX;
- supresję aktywności metaloproteinaz, co ma związek z hamowaniem ruchliwości komórek poprzez białka adhezyjne^(30–32).

Badania wskazują na rolę niedoboru witaminy D w rozwoju mięśniaków macicy^(19,20,26,33,34). W amerykańskim badaniu Uterine Fibroid Study, obejmującym ponad 600 kobiet rasy czarnej i ponad 410 kobiet rasy białej będących przed menopauzą, analizowano osoczowe stężenie witaminy D i wykonywano badanie ultrasonograficzne w celu stwierdzenia mięśniaków macicy. W czasie trzyletniego okresu obserwacyjnego wykazano, że kobiety z wystarczającą ilością witaminy D cechują się o 32% mniejszym ryzykiem rozwoju mięśniaków, niezależnie od pochodzenia etnicznego⁽³⁴⁾. Bläuer i wsp. stwierdzili, że zarówno w *myometrium* normalnym, jak i w tkance mięśniaka obecne są receptory dla witaminy D, co wskazuje na możliwość jej biologicznego oddziaływania na tkankę mięśniaka. Badania na fragmentach mięśniaka i prawidłowego *myometrium* uzyskanych w wyniku operacji potwierdziły zahamowanie proliferacji komórek mięśniaka, ale także normalnego *myometrium* w 62% komórek poddanych działaniu witaminy D⁽³⁵⁾.

Prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone u 69 pacjentek z mięśniakami macicy wykazało, że witamina D₃ hamuje rozwój mięśniaków (powoduje zmniejszenie ich rozmiaru) w porównaniu z placebo⁽³⁶⁾.

vitamin A level and fibroid growth; it also shows a link, though not statistically significant, between low serum vitamin C concentration and fibroid growth⁽²⁵⁾.

The results of studies presented above would require further scientific elaboration.

VITAMIN D

The sources of vitamin D include food and cutaneous synthesis triggered by sunlight exposure (UV rays with a wavelength of 295–375 nm). As a result of enzymatic changes, vitamin D is transformed into a biologically active metabolite: calcitriol (1,25(OH)₂D₃ – 1,25-dihydroxycholecalciferol).

Vitamin D activity involves two routes: non-genomic influence on numerous signaling pathways through the activation of tyrosine kinases, and genomic influence through the nuclear vitamin D receptor (VDR), which is associated with multiple gene expression regulation⁽³⁰⁾.

Numerous studies have demonstrated anticancer activity of vitamin D. It has a pleiotropic action involving the following mechanisms:

- inhibition of cell proliferation through a suppressive effect on kinase-dependent cytokines, which results in cell cycle arrest due to the loss of ability for protein phosphorylation essential for the transition to the consecutive stages of the cycle;
- inhibition of angiogenesis through the stimulation of endothelin 1 (ET-1) and inhibition of proangiogenic interleukin 8 (IL-8) expression;
- activation of apoptosis through a link with BCL-2 and BAX activation;
- suppression of metalloproteinase activity, which is associated with the inhibition of cell mobility by adhesion proteins^(30–32).

Research indicates a role of vitamin D deficiency in the development of uterine fibroids^(19,20,26,33,34). In the U.S. Uterine Fibroid Study involving more than 600 black and over 410 white premenopausal women, plasma vitamin D levels were analyzed and ultrasound examination was performed in order to determine the presence of uterine fibroids. During a three-year follow-up period it was demonstrated that women with sufficient vitamin D levels are characterized by a 32% lower risk of fibroid development, regardless of their ethnic origin⁽³⁴⁾.

Bläuer et al. found that both normal myometrial tissue and fibroid tissue include vitamin D receptors, which indicates the possibility of a biological effect of vitamin D on the fibroid tissue. Studies on fibroid fragments and normal myometrium obtained during surgery confirmed the inhibition of not only fibroid cell proliferation, but also that of normal uterine tissue in 62% of cells exposed to vitamin D⁽³⁵⁾.

A prospective clinical study performed in 69 patients with uterine fibroids demonstrated that vitamin D₃ inhibits the development of fibroids (causes them to reduce in size) compared to placebo⁽³⁶⁾.

Podobną opinię, że suplementacja witaminy D₃ może stanowić nieinwazyjną opcję leczenia mięśniaków, prezentują również autorzy innych badań^(33–35,37).

WITAMINA E

Rozpuszczalna w tłuszczach witamina E dostarczana jest do organizmu z pożywieniem. W zależności od budowy chemicznej obejmuje osiem różnych związków, w skład których wchodzi tokoferole i tokotrienole. Aktywnością antyoksydacyjną cechują się tokoferole, znajdujące się w błonach komórkowych, które reagują z rodnikami nadtlenkowymi. Chronią one przed mutagennym działaniem RFT i uszkodzeniami DNA. Najbardziej aktywnym biologicznie związkiem jest α-tokoferol. Mechanizm molekularny tokoferoli dotyczy modulacji ekspresji genów poprzez zmianę aktywności dróg sygnalowania komórek związanych z działaniem niektórych enzymów, w tym cyklooksyzogenazy 2, mających związek z proliferacją komórek i angiogenezą^(18,19).

Wyniki badań dotyczące wpływu witaminy E na rozwój mięśniaków są niejednoznaczne^(18,20,26).

W cytowanych badaniach kohortowych kobiet, w tym NHANES oraz Black Women's Health Study, spożywana witamina E nie ma związku z rozwojem mięśniaków⁽²⁶⁾. Ciebiera i wsp. prezentują odmienne obserwacje. W grupie 162 kobiet z mięśniakami macicy oznaczali stężenie surowiczego α-tokoferolu oraz wykonywali badanie ultrasonograficzne. Oprócz poznanych i ustalonych czynników ryzyka rozwoju mięśniaków (wiek, wskaźnik masy ciała, rodność) wyższe surowicze stężenia α-tokoferolu stwierdzano u kobiet z mięśniakami macicy. Według tych autorów wyższe surowicze stężenie α-tokoferolu może dotyczyć rozwoju mięśniaków u kobiet rasy białej⁽¹⁸⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F et al.: Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 46: 3–11.
2. Moravsek MB, Yin P, Coon JS 5th et al.: Paracrine pathways in uterine leiomyoma stem cells involve insulinlike growth factor 2 and insulin receptor A. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1588–1595.
3. Mäkinen N, Kämpjärvi K, Frizzell N et al.: Characterization of *MED12*, *HMGA2*, and *FH* alterations reveals molecular variability in uterine smooth muscle tumors. *Mol Cancer* 2017; 16: 101.
4. Markowska A, Bednarek W, Jach R et al.: Uterine fibroids: a new insight into an old problem. *Eur J Gynaecol Oncol* 2019; 40: 915–918.
5. D'Souza LC, Mishra S, Chakraborty A et al.: Oxidative stress and cancer development: are noncoding RNAs the missing links? *Antioxid Redox Signal* 2020. DOI: 10.1089/ars.2019.7987.
6. Sakanyan V: Reactive chemicals and electrophilic stress in cancer: a minireview. *High Throughput* 2018; 7: pii: E12. DOI: 10.3390/ht7020012.

Authors of other studies express a similar opinion that vitamin D₃ supplementation may represent a non-invasive fibroid treatment option^(33–35,37).

VITAMIN E

Vitamin E is a fat-soluble vitamin and is supplied to the body in the diet. Depending on chemical structure, it can be one of eight different compounds, which include tocopherols and tocotrienols. Antioxidant activity is found in tocopherols, which are present in cellular membranes and react with superoxide radicals. Tocopherols protect against mutagenic effects of ROS and against DNA damage. The most biologically active compound in this group is α-tocopherol. The molecular mechanism of action for tocopherols involves gene expression modulation by changing signaling pathway activity for cells associated with the action of certain enzymes related to cell proliferation and angiogenesis, including cyclooxygenase-2^(18,19).

The results of research on the impact of vitamin E on the development of fibroids are inconclusive^(18,20,26).

In the quoted cohort studies, including NHANES and Black Women's Health Study, the consumption of vitamin E is unrelated to the development of fibroids⁽²⁶⁾. Ciebiera et al. present different observations. They determined serum α-tocopherol levels of 162 women with uterine fibroids and performed ultrasound scans. Apart from the already discovered and established risk factors for uterine fibroids (age, body mass index, parity), higher serum levels of α-tocopherol were found in women with uterine fibroids. According to these authors a higher serum level of α-tocopherol may be associated with the development of fibroids in white women⁽¹⁸⁾.

Conflict of interest

The authors do not declare any financial or personal links with other persons or organizations that might adversely affect the content of the publication or claim any right to the publication.

7. Markowska A, Mardas M, Gajdzik E et al.: Oxidative stress markers in uterine fibroids tissue in pre- and postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42: 725–729.
8. Pejić S, Todorović A, Stojilković V et al.: Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in endometrium of patients with polyps, myoma, hyperplasia and adenocarcinoma. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 149.
9. Dröge W: Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
10. Lauridsen C: From oxidative stress to inflammation: redox balance and immune system. *Poult Sci* 2019; 98: 4240–4246.
11. He L, He T, Farrar S et al.: Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem* 2017; 44: 532–553.
12. Fields AL, Soprano DR, Soprano KJ: Retinoids in biological control and cancer. *J Cell Biochem* 2007; 102: 886–898.
13. Sanusi RS: Outcome of combined neoadjuvant chemotherapy and vitamin A in advanced cervical carcinoma: a randomized double-blind clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 2213–2218.

14. Zhang DM, Luo Y, Yishake D et al.: Prediagnostic dietary intakes of vitamin A and β -carotene are associated with hepatocellular carcinoma survival. *Food Funct* 2020; 11: 759–767.
15. Ben Fradj MK, Mrad Dali K, Kallel A et al.: Interaction effects of plasma vitamins A, E, D, B9, and B12 and tobacco exposure in urothelial bladder cancer: a multifactor dimensionality reduction analysis. *Nutr Cancer* 2019; 71: 1382–1389.
16. Borek C: Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther* 2004; 3: 333–341.
17. Hada M, Mondul AM, Weinstein SJ et al.: Serum retinol and risk of overall and site-specific cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) study. *Am J Epidemiol* 2019. pii: kwz226. DOI: 10.1093/aje/kwz226.
18. Ciebiera M, Szymańska-Majchrzak J, Sentkowska A et al.: Alpha-tocopherol serum levels are increased in Caucasian women with uterine fibroids: a pilot study. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 6793726.
19. Ciebiera M, Włodarczyk M, Ciebiera M et al.: Vitamin D and uterine fibroids – review of the literature and novel concepts. *Int J Mol Sci* 2018; 19. pii: E2051. DOI: 10.3390/ijms19072051.
20. Parazzini F, Di Martino M, Candiani M et al.: Dietary components and uterine leiomyomas: a review of published data. *Nutr Cancer* 2015; 67: 569–579.
21. Álvarez R, Vaz B, Gronemeyer H et al.: Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. *Chem Rev* 2014; 114: 1–125.
22. Bosetti M, Sabbatini M, Calarco A et al.: Effect of retinoic acid and vitamin D3 on osteoblast differentiation and activity in aging. *J Bone Miner Metab* 2016; 34: 65–78.
23. Boettger-Tong H, Shipley G, Hsu CJ et al.: Cultured human uterine smooth muscle cells are retinoid responsive. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 215: 59–65.
24. Czacuga-Semeniuk E, Wolczyński S: Dietary carotenoids in normal and pathological tissues of corpus uteri. *Folia Histochem Cytobiol* 2008; 46: 283–290.
25. Martin CL, Huber LR, Thompson ME et al.: Serum micronutrient concentrations and risk of uterine fibroids. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20: 915–922.
26. Wise LA, Radin RG, Palmer JR et al.: Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1620–1631.
27. Halliwell B: Vitamin C and genomic stability. *Mutat Res* 2001; 475: 29–35.
28. Chen Q, Espey MG, Krishna MC et al.: Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13604–13609.
29. Satheesh NJ, Samuel SM, Büsselberg D: Combination therapy with vitamin C could eradicate cancer stem cells. *Biomolecules* 2020; 10. pii: E79. DOI: 10.3390/biom10010079.
30. Christakos S, Dhawan B, Verstuyf A et al.: Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96: 365–408.
31. Mun MJ, Kim TH, Hwang JY et al.: Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk for female reproductive cancers: a meta-analysis. *Maturitas* 2015; 81: 256–265.
32. Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S: Vitamin D, cancer risk, and mortality. *Adv Food Nutr Res* 2015; 75: 1–52.
33. Sabry M, Halder SK, Allah AS et al.: Serum vitamin D₃ level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: a cross-sectional observational study. *Int J Womens Health* 2013; 5: 93–100.
34. Baird DD, Hill MC, Schectman JM et al.: Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 2013; 24: 447–453.
35. Bläuer M, Rovio PH, Ylikomi T et al.: Vitamin D inhibits myometrial and leiomyoma cell proliferation in vitro. *Fertil Steril* 2009; 91: 1919–1925.
36. Hajhashemi M, Ansari M, Haghollahi F et al.: The effect of vitamin D supplementation on the size of uterine leiomyoma in women with vitamin D deficiency. *Caspian J Intern Med* 2019; 10: 125–131.
37. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A et al.: Role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril* 2015; 104: 698–706.