

Vitamina C ed infezioni

H. HEMILÄ

Introduzione

All'inizio di questo secolo diversi Autori hanno suggerito che l'assunzione di vitamina C potesse avere effetti benefici sull'incidenza e sulla gravità di varie infezioni. Sono state pubblicate due esaurienti rassegne della letteratura meno recente riguardante il rapporto tra vitamina C e infezioni. In una di queste i risultati venivano interpretati con eccessivo entusiasmo [1], mentre nell'altra traspariva un palese pessimismo [2]; nessuno dei due lavori presentava un'analisi statistica dei dati disponibili. Tuttavia, un'analisi di studi controllati che permette di ottenere dati quantitativi è stata pubblicata recentemente [3]. I meccanismi mediante i quali la vitamina C influenza il sistema immunitario sono poco conosciuti; è stato tuttavia riportato che essa agisce sulle funzioni fagocitarie, sulla proliferazione dei linfociti T, sulla produzione di interferone e sulla replicazione virale [3-5].

Infezioni negli animali

La maggior parte dei mammiferi sintetizza la vitamina C nel fegato [6]. La cavia rappresenta una delle poche specie che hanno perduto questa capacità e costituisce per questo un buon modello per studi che prendano in esame l'effetto della vitamina. L'assunzione

di vitamina C influenza la suscettibilità della cavia alle infezioni da parte di batteri e altri microorganismi [3, 7-31].

Anche i primati sono privi della capacità di sintetizzare la vitamina C [6]. Albert Sabin ha scoperto che molte scimmie rhesus sottoposte ad una dieta carente di vitamina C morivano di infezioni spontanee, principalmente polmonite ed enterocolite; mentre gli animali a cui era stata somministrata la vitamina non si ammalavano [32]. Nelle scimmie, l'apporto integrativo di vitamina C diminuiva la morbidità e la mortalità dovuta ad infezioni da virus parainfluenzale [33].

I topi, i ratti ed i conigli sintetizzano la vitamina C nel fegato e per questo motivo non possono essere utilizzati per studiare gli effetti della carenza di vitamina. Queste specie possono però essere impiegate per studiare gli effetti di un trattamento con vitamina C. La vitamina C diminuiva la morbidità e la mortalità di animali infettati con diverse specie di microorganismi [3, 34-38]. È stato anche osservato che l'uomo, la scimmia e la cavia sono suscettibili al bacillo della tubercolosi di origine sia umana che bovina mentre i topi, i ratti e i cani, che sintetizzano la vitamina C, sono resistenti [39].

Infezioni nell'uomo

Il raffreddore

L'effetto della vitamina C sul raffreddore è stato ampiamente studiato, soprattutto come conseguenza della vasta propaganda suscitata nei primi anni settanta ad opera di Linus Pauling [40, 41]. Pauling non ha condotto nessun esperimento al riguardo, ma ha basato le sue conclusioni sui dati di letteratura. Finora sono stati pubblicati più di sessanta studi clinici sull'argomento [42], dai quali emerge che l'effetto della vitamina C sul raffreddore è stato oggetto di controversie, soprattutto a causa dei risultati contrastanti. Tuttavia, un'attenta analisi mette in luce importanti analogie tra i risultati.

Incidenza del raffreddore

Vi sono solide evidenze che il trattamento con alte dosi di vitamina C non incide sul numero di episodi di raffreddore nella popolazione normale nei paesi occidentali. In nessuno dei sei trial più estesi è stato trovato un effetto significativo e, mettendo assieme i risultati di questi studi, non sono state riscontrate differenze tra i gruppi trattati con vitamina C e placebo [43]. In questi trial sono stati presi in considerazione complessivamente più di 3500 soggetti e più di 5000 casi di raffreddore.

Tuttavia, in una serie di trial condotti su piccola scala, è stato riscontrato un numero significativamente minore di episodi di raffreddore nel gruppo dei pazienti che avevano assunto vitamina C; è possibile che alcuni di questi risultati positivi si spieghino con l'impiego di diverse categorie di soggetti o con altre differenze nelle condizioni sperimentali rispetto ai sei studi più estesi.

È stato proposto che soggetti sottoposti a stress fisico acuto ed intenso costituiscano un gruppo che trae beneficio dal trattamento con vitamina C. In tre studi controllati vs placebo, il numero di episodi di raffreddore è diminuito in media di circa il 50% nei gruppi trattati con vitamina C [44]. Anche in un quarto studio, la vitamina C ha diminuito significativamente l'incidenza di raffreddore, anche se in questo studio il gruppo di controllo non era stato trattato con placebo [45].

È inoltre possibile che una parte dei risultati positivi ottenuti con la vitamina C sull'incidenza del raffreddore non siano dovuti alle alte dosi di vitamina in quanto tali, ma siano legati piuttosto alla correzione di una carenza parziale di vitamina. Tra i paesi occidentali, l'apporto alimentare di vitamina C è particolarmente basso nel Regno Unito: in quattro studi condotti su uomini inglesi la vitamina C ha diminuito l'incidenza di raffreddore in media del 30% [43]. In uno dei quattro studi inglesi è stata utilizzata una bassa dose di vitamina C (80 mg/die); questo implica che il beneficio sia dovuto alla correzione di carenze parziali di vitamina [43, 46].

Anche in altri studi è stato dimostrato un benefico effetto preventivo della vitamina C sull'incidenza del raffreddore [40, 41, 47]. Tuttavia, i sei trial più ampi indicano che le subpopolazioni dei

paesi occidentali che potenzialmente traggono beneficio da un regolare apporto integrativo di vitamina C sono piuttosto limitate [43].

Gravità degli episodi di raffreddore

Trial controllati vs placebo hanno dimostrato che la vitamina C allevia i sintomi e accorcia la durata del raffreddore. Tuttavia, vi è una grande divergenza tra i risultati, dal momento che alcuni studi riportano una diminuzione di solo il 5% mentre qualche altro riporta una diminuzione fino al 50% nella durata e nella gravità del raffreddore nei gruppi trattati con vitamina C [47-51].

Ci sono evidenze di variabilità nell'entità del beneficio tra i sottogruppi. La vitamina C può avere un effetto più vantaggioso in soggetti che assumono poca vitamina con la dieta e in adulti abitualmente in contatto con bambini [3]. Gli studi nei bambini tendono a rivelare un beneficio maggiore rispetto a quelli negli adulti; questo vale anche per gli studi condotti con dosi più alte di vitamina [51]. Karlowsky e coll. [52] hanno trovato che una dose di 6 g/die apporta un beneficio due volte superiore rispetto ad una dose di 3 g/die, fatto che implica in maniera diretta la dose-dipendenza nell'ambito di dosi superiori a 1 g/die [51, 53].

Essenzialmente tutti gli studi pubblicati hanno preso in esame l'effetto di un apporto abituale di vitamina C. Tuttavia, se l'obiettivo è quello di alleviare i sintomi di episodi di raffreddore, sembra più razionale somministrare vitamina C a fini terapeutici, a partire dalla comparsa dei primi sintomi, ma pochi studi di questo genere sono stati condotti [48, 51]. Sembra che la rapidità d'intervento possa essere importante nel trattamento a dosi terapeutiche. Asfora [54] ha riscontrato un grande beneficio dal trattamento con vitamina C (6 g/die per 5 giorni) se il trattamento incominciava entro 24 ore dalla comparsa dei sintomi del raffreddore. Il beneficio era considerevolmente minore se il trattamento incominciava 24-48 ore dopo la comparsa dei sintomi e non si notava alcun beneficio con un inizio ancora più tardivo del trattamento.

Polmonite

In uno dei suoi ultimi lavori Albert Szent-Györgyi parla di una sua esperienza personale [55]: “L’anno scorso ho avuto un’esperienza personale piuttosto sfortunata. Mi sono preso una polmonite da cui non mi sono sbarazzato per mesi, fino a quando ho scoperto che le quantità di acido ascorbico che assumevo (1 g al giorno) erano diventate insufficienti per la mia età (84 anni). Quando sono passato da 1 a 8 grammi, i miei problemi sono svaniti”.

Ci sono numerose altre indicazioni che la vitamina C abbia effetti terapeutici benefici nei pazienti affetti da polmonite [56-65]. Tuttavia, noi siamo a conoscenza di un solo studio randomizzato riguardante quest’argomento [66]. Lo studio è stato condotto nel Regno Unito su pazienti ospedalizzati anziani affetti da polmonite ($n = 17$) e bronchite acuta ($n = 40$). La somministrazione di vitamina C a fini terapeutici (0.2 g/die) ha migliorato in modo statisticamente significativo i sintomi respiratori (espressi da un punteggio) in quei pazienti che erano più gravemente ammalati al momento dell’ingresso in ospedale e, in misura vicina alla significatività, in tutti i pazienti. Inoltre, ci sono stati sei casi di morte tra i pazienti e tutti erano dovuti ad infezioni respiratorie: cinque nel gruppo trattato con placebo e solo uno nel gruppo trattato con vitamina C [66].

L’assunzione di vitamina C può svolgere anche un ruolo preventivo nei confronti della polmonite. In tre studi è stato riportato il numero di casi di polmonite nei gruppi di controllo e in quelli trattati con vitamina C [67-69]. Da ognuno di questi studi è risultato almeno un 80% di riduzione nell’incidenza di polmonite nel gruppo trattato con vitamina C e in ogni caso la differenza era statisticamente significativa [70]. Il più recente di questi studi è stato un trial in doppio cieco controllato vs placebo condotto su reclute di marina negli USA [69]. Al contrario, il placebo non è stato usato nei due studi più vecchi [67, 68]. In questi ultimi [67, 68], l’apporto di vitamina C alimentare era basso e il beneficio dell’assunzione di dosi di vitamina C più alte può essere spiegato con la correzione della carenza parziale di vitamina. Tuttavia, nello studio più recente [69], l’apporto alimentare di vitamina C era piuttosto alto e pertanto l’effetto sembra ascrivibile all’alta

dose di per sé (2 g/die). A questo riguardo, questi studi non forniscono una facile spiegazione biologica dei benefici osservati.

Altre infezioni

I dati a disposizione sui possibili effetti della vitamina C su altre infezioni sono limitati e frammentari, ma i dati disponibili suggeriscono chiaramente che gli effetti non sono limitati al raffreddore e alla polmonite [1-39, 71]. I risultati di tre studi clinici di particolare interesse sono riportati nella Tab. 1.

Glazebrook e Thomson [67] hanno effettuato studi su scolari di un istituto nel Regno Unito. Il placebo non è stato utilizzato, ma la vitamina C era stata aggiunta al cibo in cucina ed è improbabile che un effetto placebo possa essersi verificato nella sala da pranzo. Non sono state viste differenze nell'incidenza di tonsillite tra i gruppi in esame. Tuttavia, importanti differenze tra il gruppo di controllo e il gruppo trattato con vitamina C sono state osservate nell'ambito dei soggetti con la tonsillite. Nel gruppo trattato con vitamina, un minor numero di pazienti affetti da tonsillite è stato portato in ospedale e la durata media dell'ospedalizzazione è stata più breve (Tab. 1). Un'altra interessante osservazione di questo studio è stata l'assenza di polmonite e febbre reumatica nel gruppo trattato con vitamina. Questo studio sottolinea che la vitamina C può avere effetti molto variabili sull'esito di diverse infezioni. È altrettanto degno di nota il fatto che Pitt e Costrini [69] non abbiano osservato alcun effetto sull'incidenza del raffreddore, ma abbiano visto una diminuzione dell'85% nell'incidenza di polmonite nel gruppo trattato con vitamina C [43, 70]. Glazebrook e Thomson hanno valutato che l'apporto alimentare di vitamina C negli scolari era pari a solo 10-15 mg al giorno [67]. È pertanto possibile che i vantaggi osservati fossero dovuti alla correzione della carenza parziale di vitamina. Di conseguenza, pur assumendo che i loro risultati riflettano reali effetti biologici, bisogna porre molta cura nell'extrapolare tali risultati ad altri gruppi di popolazione.

Ritzel [72, 73] ha effettuato su scolari impegnati in un corso di sci in Svizzera uno studio controllato vs placebo in doppio cieco, che rientra nel gruppo di studi con soggetti sottoposti a stress fisico acuto [44]. L'Autore ha osservato una sostanziale diminuzione

Tabella 1. Vitamina C ed infezioni

Studio [Ref] (dose di vitamina C)	Numero	Gruppi		Diminu- zione	Valore di p^a (a una coda)
		Vitamina C	Controllo		
Glazebrook and Thomson 1942 [67] (0.05-0.3 g/die)	Soggetti	335	1100		
	Raffreddore	72	286	17%	0.047
	Tonsillite	29	94	0%	0.5
	Ricoverati in ospedale	18	83	30%	0.002
	Giorni in ospedale	10.1	16.7	40%	0.013
	Polmonite	0	17	100%	0.005
	Febbre reumatica	0	16	100%	0.007
Ritzel 1961 [41, 72, 73] (1 g/die)	Soggetti	139	140		
	Raffreddore	17	31	45%	0.015
	Faringite, laringite e tonsillite	7	14	50%	0.062
	Bronchite	8	13	38%	0.14
	Altri sintomi ^b	8	21	62%	- ^b
	Giorni totali di malattia ^c	9	48	81%	
Terezhalmay et al. 1978 [74] (0.6 g/die)	Soggetti	19	10		
	Herpes labiale				
	Giorni con dolore	1.7	3.5	51%	<0.001
	Giorni per la guarigione	4.2	9.7	57%	<0.001
	Soggetti	38	10		
(0.6-1.0 g/die)	Herpes labiale Pazienti con vescicolazioni	14	10	63%	<0.001

^a Per dati continui, è stato calcolato il valore di p con il t -test; per dati dicotomi è stato calcolato il valore medio di p [3].

^b Dolore muscolare, cefalea, dolore addominale, vomito, diarrea, sensazioni di malessere. Il valore di p non è stato calcolato perchè i risultati sono altamente eterogenei.

^c Giorni di malattia per gruppo per altri sintomi.

nel numero di faringiti, laringiti, tonsilliti e bronchiti nel gruppo trattato con vitamina C (Tab. 1). Tuttavia il trial era piccolo e non sono state riscontrate differenze statisticamente significative, ma esse confermano gli effetti osservati sull'incidenza del raffreddore. Sono state anche riportate notevoli differenze tra i gruppi nella comparsa di altri sintomi (Tab. 1).

Terezhalmay e coll. [74] hanno condotto uno studio controllato vs placebo in doppio cieco in soggetti che presentavano episodi ricorrenti di herpes labiale. Tanto la durata dell'infezione virale quanto la percentuale di pazienti in cui si formavano vescicolazioni sono state significativamente ridotte dalla vitamina C (Tab. 1). Non sono state osservate differenze significative tra le dosi di 0.6 g/die e 1 g/die, a dimostrazione del fatto che con una dose di 0.6 g al giorno o più bassa si raggiungeva l'effetto massimo. Un altro interessante risultato emerso da questo studio è stato che il tempestivo inizio del trattamento entro 24 ore risultava più vantaggioso rispetto ad un intervento più tardivo [3, 74], in accordo con le osservazioni di Asfora sul raffreddore [54]. Assieme alla vitamina C sono stati somministrati bioflavonoidi e non si conosce in che misura essi siano responsabili delle differenze osservate tra i gruppi.

Diversi Autori hanno proposto che la vitamina C possa essere utile in pazienti affetti da tubercolosi [1, 3, 75-84] e per la prevenzione ed il trattamento dell'epatite virale [1, 3, 64, 65, 71, 85-91]. Essendo indiscutibile che la vitamina C ha effetti non specifici sul sistema immunitario e su varie infezioni [3-39], è chiaro che non si dovrebbero accantonare queste vecchie osservazioni prima di svolgere ulteriori studi attentamente disegnati. È stato proposto che la vitamina C abbia effetti benefici su ulteriori infezioni, che non sono però qui discusse [1-3, 7, 64, 65, 92-98].

Difficoltà nell'interpretazione degli studi sulla vitamina C

Szent-György ha affermato che "riguardo alla vitamina C, sin dall'inizio ho avuto la sensazione che i medici sviassero il pubblico.

Partendo dall'assunto che se non si assume acido ascorbico con la dieta viene lo scorbuto, la classe medica diceva che se non si ha lo scorbuto si sta bene. Io ritengo che questo sia un errore molto grave. Lo scorbuto non è il primo segno di carenza di vitamina ma una sindrome premortale e per uno stato di salute ottimale serve molto di più" [71, 99].

Questa opinione molto semplificata descritta in modo colorito da Szent-György con diversi esempi [1, 100-103] è a tutt'oggi diffusa. È stato recentemente dimostrato che tre rassegne molto quotate [104-106], che giungevano alla conclusione che la vitamina C non avesse effetti sul raffreddore, avevano presentato ed analizzato in modo scorretto i dati delle pubblicazioni originali [107, 108]. Inoltre, gli Autori del più importante trial sul raffreddore, condotto negli USA all'NIH [52], sono giunti alla conclusione che l'apparente beneficio della vitamina C fosse legato in realtà all'effetto placebo. Tuttavia, è stato recentemente dimostrato che l'effetto placebo costituiva un'errata spiegazione di questi risultati [53]. È interessante notare che due di questi lavori contestati [52, 104, 109] erano di Thomas Chalmers, che era un autorevole pioniere sostenitore degli studi randomizzati [110]. Pare che l'analisi tendenziosa dei dati dei quattro importanti lavori [52, 104-106] sia in gran parte spiegata dalla superficiale convinzione che il ruolo fisiologico della vitamina C fosse solo quello di prevenire lo scorbuto [3, 108, 111].

Ci sono molti altri problemi nell'interpretare gli studi sulla vitamina C [3, 108]. Una difficoltà particolare deriva dalla fondamentale differenza tra la vitamina C ed altri farmaci comuni come gli antibiotici. È infatti possibile selezionare un gruppo di controllo che non assuma un farmaco comune semplificando l'interpretazione dei risultati. Al contrario, è impossibile selezionare soggetti di controllo che non assumano e non abbiano nell'organismo vitamina C. Ne consegue che tutti gli studi sul trattamento con vitamina C mettono a confronto due diversi livelli di apporto di vitamina. Generalmente non è stato valutato affatto il valore più basso che deriva dalla dieta, rendendo così difficoltoso il confronto fra gli studi e la generalizzazione dei risultati.

Un importante argomento contro l'idea che l'apporto integrati-

vo di vitamina C possa produrre vantaggi è la questione della sicurezza. Per fare un esempio, in una recente rassegna Victor Herbert [112] affermava che la vitamina C potesse abbassare i livelli plasmatici di vitamina B₁₂ e ridurre la produzione di insulina. Tuttavia è stato dimostrato da più di vent'anni che la vitamina C non ha effetti negativi sulla vitamina B₁₂[71, 113-115]. Inoltre, l'idea che la vitamina C diminuisse la produzione di insulina si basava su un solo studio del 1946 condotto su ratti trattati con allossana; tuttavia, gli stessi Autori affermavano chiaramente che la vitamina C da sola non aveva effetto sui loro ratti [115]. La sicurezza della vitamina C non costituisce un problema reale [65, 71, 100, 115-117]. Nelle sue memorie Pauling [118] ha rievocato che la ragione per cui si era messo a scrivere il libro di successo in cui sosteneva l'effetto benefico della vitamina C sul raffreddore [40] stava in un astioso scambio epistolare con Herbert, l'Autore della rassegna contestata sulla presunta pericolosità della vitamina C [112, 115].

Alcuni Autori tra cui Szent-Györgyi [1, 55, 99-103], Pauling [40, 41, 71, 99] e Stone [1] hanno potuto notare che il ruolo fisiologico della vitamina C non si limita alla prevenzione dello scorbuto. Tuttavia, essi si sono fatti prendere dall'entusiasmo quando estrapolavano i benefici descritti per le dosi più elevate all'intera popolazione nei paesi occidentali [3, 43, 47, 51]. Per esempio, essi non hanno considerato adeguatamente la possibilità che i benefici descritti per le dosi elevate fossero dovuti alla riduzione dei sintomi di carenza parziale, nel qual caso le loro conclusioni tratte dai risultati pubblicati sarebbero state probabilmente più caute.

Necessità di ulteriori studi

Paul Knipschild [119] descrive come una volta un suo collega gli abbia chiesto aiuto nel programmare uno studio di prevenzione sulla vitamina C e il raffreddore. Tuttavia, prima di buttarsi in un nuovo trial, egli decise di fare prima una revisione sistematica dell'argomento per vedere cosa era noto e questo ha portato alla raccolta di un'utile ed accurata bibliografia [42].

A giudicare dalle osservazioni pubblicate, molti altri Autori non hanno analizzato attentamente la letteratura per formulare i problemi inerenti ai loro trials. Di conseguenza, molti trial pubblicati ci insegnano poco o addirittura niente. Ad esempio, nel 1975 è stato riportato che 6 g/die di vitamina C arrecano un beneficio due volte maggiore rispetto a 3 g/die, e si è visto che un trattamento con dosi terapeutiche è più efficace dell'assunzione ordinaria [51-53]. Nonostante questo, dopo il 1975 è stato riportato un solo trial con la somministrazione di dosi terapeutiche di 6 g/die [54]. È abbastanza strano che in questo studio in doppio cieco, controllato vs placebo, i pazienti che ricevevano vitamina C potessero essere identificati in base ai loro progressi clinici; ciò aveva come conseguenza l'eliminazione del concetto di cieco in questo studio. Dal 1975 diversi trials hanno preso in esame l'effetto di una dose regolare di 1 g/die [48-51], cosa che sembra del tutto priva di significato se si considerano i dati pubblicati prima di questi studi.

Allo stato attuale non esistono motivazioni valide per studiare gli effetti dell'assunzione ordinaria di vitamina C sull'incidenza di infezioni nei paesi Occidentali, se non in alcuni gruppi di popolazione attentamente selezionati. In popolazioni che assumono poca vitamina C e che hanno particolari problemi di infezioni, sono giustificati studi con un trattamento alle dosi ordinarie. Queste condizioni si possono verificare soprattutto nei paesi in via di sviluppo.

Trial con dosi terapeutiche sono giustificati, indipendentemente dallo stato di nutrizione dei pazienti, anche se si può prevedere che i pazienti che all'inizio dello studio seguono una dieta non soddisfacente traggano i maggiori benefici. In questi studi dovrebbero essere messi a confronto differenti dosi e differenti protocolli di trattamento. Nella programmazione di questi studi, le segnalazioni dei medici che impiegano la vitamina C nella loro pratica clinica possono fornire utili informazioni sulle dosi appropriate e sulle possibili vie di somministrazione della vitamina.

Conclusioni

Nella prima parte del secolo sono stati pubblicati molti lavori che giungevano alla conclusione che la vitamina C era efficace contro varie infezioni. Lo stesso Szent-Györgyi alla fine degli anni trenta riteneva che “le vitamine, se adeguatamente conosciute ed utilizzate, ci aiuteranno a diminuire la sofferenza umana fino a un punto che la mente più fantasiosa non riuscirebbe a immaginare” [99]. All’epoca, Szent-Györgyi era colpito dalla mancanza di approfondimento biologico e dalla mancanza di interesse nei problemi di base da parte dei clinici più autorevoli [103].

Il ruolo della vitamina C nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni non è stato ignorato a causa di studi controllati su larga scala che dimostravano l’inefficacia della vitamina C. Sembra che ci siano due particolari motivi per cui le prime segnalazioni non sono state considerate. A metà di questo secolo sono stati introdotti in terapia gli antibiotici. Essi hanno effetti specifici sui batteri e rappresentano pertanto farmaci molto più razionali della vitamina C nel trattamento di pazienti con infezioni ben precise. Il secondo motivo sembra essere la convinzione che la vitamina C serva solo per la prevenzione dello scorbuto. Evidentemente, sembrava irragionevole credere che una sostanza che partecipa alla biosintesi del collagene potesse avere degli effetti sulle infezioni. Tuttavia, la biochimica della vitamina C è complessa e affatto limitata al metabolismo del collagene. Numerosi lavori hanno dimostrato che la vitamina C ha effetti sul sistema immunitario [3-5]. La vitamina C non è un agente specifico contro una particolare infezione ma ha probabilmente moderati effetti sulla resistenza generale alle infezioni. È necessario ancora molto lavoro per scoprire l’importanza pratica della vitamina C nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni.

Bibliografia

1. Stone I (1972) *The healing factor: vitamin C against disease*. Grosset and Dunlap, New York
2. Briggs M (1984) Vitamin C and infectious disease. In: Briggs MH (ed) *Recent vitamin research*. CRC Press, Boca Raton, pp 39-81

3. Hemilä H (1997) Vitamin C and infectious diseases. In: Packer L, Fuchs J (eds) *Vitamin C in health and disease*. Dekker, New York, pp 471-503
4. Cunningham-Rundles WF, Berner Y, Cunningham-Rundles S (1993) Interaction of vitamin C in lymphocyte activation: current status and possible mechanisms of action. In: Cunningham-Rundles S (ed) *Nutrient modulation of the immune response*. Dekker, New York, pp 91-103
5. Jariwalla RJ, Harakeh S (1996) Antiviral and immunomodulatory activities of ascorbic acid. *Subcell Biochem* 25:215-231
6. Nishikimi M, Yagi K (1996) Biochemistry and molecular biology of ascorbic acid biosynthesis. *Subcell Biochem* 25:17-39
7. Perla D, Marmorston J (1937) Role of vitamin C in resistance. *Arch Pathol* 23:543-575; 683-712
8. Leichtentritt B (1924) Der Ablauf der Tuberkulose des Meerschweinchen bei Darreichung von akzessorischen Nährstoffen. *Dtsch Med Wochenschr* 50:672-673
9. Nassau E, Scherzer M (1924) Skorbut und Infekt beim Meerschweinchen. *Klin Wochenschr* 3:314-316
10. Heymann B (1926) Versuche an Meerschweinchen über die Beziehungen zwischen Skorbut und chronischer Tuberkulose. *Klin Wochenschr* 5:59-62
11. Bieling R (1927) Unterernährung und Infektion. *Dtsch Med Wochenschr* 53:182-183
12. Borghi B (1933) Trypanosomiasi ed avitaminosi. *Atti Accad Lincei* 17:665-671
13. Basu NK (1934) Tuberculosis and deficiency of vitamins. *Int J Vitam Nutr Res* 3:91-93
14. Euler H, Malmberg M (1934) Ein Anti-Pneumonie-Faktor in C-Vitamin-haltigen Früchten. *Naturwissenschaften* 22:205
15. Rinehart JF (1935) Studies relating vitamin C deficiency to rheumatic fever and rheumatoid arthritis: rheumatic fever. *Ann Intern Med* 9:586-599
16. Schultz MP (1936) Cardiovascular and arthritic lesions in guinea-pigs with chronic scurvy and hemolytic streptococcic infections. *Arch Pathol* 21:472-495
17. Scoz G, Cattaneo C (1936) Hypovitaminosis C and experimental tuberculosis. *Boll Soc Ital Biol Sper* 11:909-911
18. Taylor S (1937) Scurvy and carditis. *Lancet* 1:973-979
19. Montalti M, Passerini P (1938) Influenza dell'acido ascorbico sulla produzione sperimentale di agglutinine antitifiche. *Boll Ist Sieroterap Milan* 17:495-503
20. Ardy C (1939) Vitamina C e potere opsonico del sangue. *Pathologica* 31:384-388
21. Pecorella F (1940) Vitamina C ed anticorpi agglutinanti. *Boll Ist Sieroterap Milan* 19:9-14
22. Jusatz HJ (1939) Ueber den Einfluss von Vitamin C auf Immunitätsvorgänge. *Int J Vitam Nutr Res* 9:75-95
23. Vatile B (1940) Influenza della vitamina C in forti dosi nella infezione sperimentale da bacterium coli. *Boll Ist Sieroterap Milan* 19:44-47
24. Kleimenhagen P (1941) Ueber den Einfluss von Vitamin C auf tuberkulös infizierte Meerschweinchen. *Int J Vitam Nutr Res* 11:209-227
25. Jones CM, Bartlett MK, Ryan AE, Drummey GD (1943) The effect of sulfanilamide powder on the healing of sterile and infected wounds. *N Engl J Med* 229:642-646
26. Meyer E, Meyer MB (1944) The pathology of Staphylococcus abscesses in vitamin C-deficient guinea pigs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 74:98-117
27. Nigro T (1945) Complesso vitaminico C e difesa umorale. *Pathologica* 37:29-34
28. Barilli L, Paradiso M, Moggi P (1952) L'azione della vitamina C sul Mycobacterium tuberculosis. *Riv Clin Pediatr* 50:334-338
29. Banic S (1975) Prevention of rabies by vitamin C. *Nature* 258:153-154
30. Banic S (1977) Prophylactic effect of vitamin C on the incidence of rabies in guinea pigs inoculated with fixed rabies virus. *Int J Vitam Nutr Res [Suppl 16]:235-244*

31. Goldschmidt MC, Masin WJ, Brown LR, Wyde PR (1988) The effect of ascorbic acid deficiency on leukocyte phagocytosis and killing of *Actinomyces viscosus*. *Int J Vitam Nutr Res* 58:326-334
32. Sabin AB (1939) Vitamin C in relation to experimental poliomyelitis with incidental observations on certain manifestations in *Macacus rhesus* monkeys on a scorbutic diet. *J Exp Med* 69:507-515
33. Murphy BL, Krushak DH, Maynard JE, Bradley DW (1974) Ascorbic acid and its effects on parainfluenza type III virus infection in cotton-topped marmosets. *Lab Anim Sci* 24:229-232
34. Locke A, Locke RB, Bragdon RJ, Mellon RR (1937) Fitness, sulfanilamide and pneumococcus infection in the rabbit. *Science* 86:228-229
35. Messina L, Verga G (1937) L'azione dell'acido ascorbico sulla fagocitosi in vitro. *Giorn Batteriol Immunol* 19:850-855
36. Cattaneo C, Morellini M (1939) Reazioni immunitarie e sostanze riducenti. *Boll Ist Sieroterap Milan* 18:52-56
37. Büsing KH (1939) Vitamin C als Heilmittel gegen Infektionen. *München Med Wschr* 86:575-579; 822-823
38. Cosentino G (1939) Acido ascorbico ed ormone cortico-surrenale nel trattamento locale di peritoniti acute sperimentali. *Giorn Batteriol Immunol* 23:531-550
39. Osborn TWB, Gear JHS (1940) Possible relation between ability to synthesize vitamin C and reaction to tubercle bacillus. *Nature* 145:974
40. Pauling L (1970) Vitamin C and the common cold. Freeman, San Francisco [German translation: (1972) Vitamin C und der Schnupfen. Verlag Chemie, Weinheim]
41. Pauling L (1971) The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:2678-2681
42. Kleijnen J, Riet G, Knipschild PG (1989) Vitamine C en verkoudheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 133:1532-1535
43. Hemilä H (1997) Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *Br J Nutr* 77:59-72; 78:861-866
44. Hemilä H (1996) Vitamin C and common cold incidence: a review of studies with subjects under heavy physical stress. *Int J Sports Med* 17:379-383
45. Bessel-Lorck C (1959) Erkältungsprophylaxe bei Jugendlichen im Skilager. *Med Welt* (44):2126-2127
46. Baird IM, Hughes RE, Wilson HK, Davies JEW, Howard AN (1979) The effects of ascorbic acid and flavonoids on the occurrence of symptoms normally associated with the common cold. *Am J Clin Nutr* 32:1686-1690
47. Hemilä H (1997) Vitamin C supplementation and the common cold. Was Linus Pauling right or wrong? *Int J Vitam Nutr Res* 67:329-335
48. Hemilä H (1992) Vitamin C and the common cold. *Br J Nutr* 67:3-16
49. Hemilä H (1994) Does vitamin C alleviate the symptoms of the common cold? A review of current evidence. *Scand J Infect Dis* 26:1-6
50. Douglas RM, Chalker EB, Treacy B (1998) Vitamin C for the common cold. In: *Acute respiratory infections module of The Cochrane Database of Systematic Reviews* [updated 1 Dec 1997]. Available in The Cochrane Library [database on disk and CD-ROM]: The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software; (Updated quarterly)
51. Hemilä H (1998) Vitamin C supplementation and common cold symptoms. Factors affecting the magnitude of the benefit. *Med Hypotheses* (in press)
52. Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, Kapikian AZ, Lewis TL, Lynch JM (1975) Ascorbic acid for the common cold. *JAMA* 231:1038-1042

53. Hemilä H (1996) Vitamin C, the placebo effect, and the common cold: a case study of how preconceptions influence the analysis of results. *J Clin Epidemiol* 49:1079-1084, 1087
54. Asfora J (1977) Vitamin C in high doses in the treatment of the common cold. *Int J Vitam Nutr Res [Suppl 16]:*219-234
55. Szent-Györgyi A (1978) How new understandings about the biological function of ascorbic acid may profoundly affect our lives. *Exec Health* 14(8):1-4
56. Gander J, Niederberger W (1936) Vitamin C in der Pneumonie-Behandlung. *München Med Wochenschr* 83:2074-2077
57. Hochwald A (1936) Beobachtungen über Ascorbinsäurewirkung bei der croupösen Pneumonie. *Wien Arch Inn Med* 29:353-374
58. Bohnholtzer E (1937) Beitrag zur Frage der Pneumoniebehandlung mit vitamin C. *Dtsch Med Wochenschr* 63:1001-1003
59. Hochwald A (1937) Vitamin C in der Behandlung der kruppösen Pneumonie. *Dtsch Med Wochenschr* 63:182-184
60. Posarelli S (1938) Sul trattamento delle polmoniti con la vitamina C. *Policlinico (sez prat)* 45:2138-2142
61. Ravetta M, Rettanni G (1938) Ricerche sulle proprietà terapeutiche della vitamina C. *Gazz Ospedali Clin* 69:771-786
62. Szirmai F (1940) Über den Wert des C-Vitamins in der Behandlung einzelner akuter Infektionskrankheiten. *Dtsch Arch Klin Med* 85:434-443
63. Klenner FR (1948) Virus pneumonia and its treatment with vitamin C. *South Med Surg* 110:36-38, 46
64. Luberoff BJ (1978) Symptomectomy with vitamin C. A chat with Robert Cathcart. *Chemtech* 8:76-86
65. Cathcart RF (1981) Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Med Hypotheses* 7:1359-1376
66. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ (1994) The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res* 64:212-219
67. Glazebrook AJ, Thomson S (1942) The administration of vitamin C in a large institution and its effect on general health and resistance to infection. *J Hygiene* 42:1-19
68. Kimbarowski JA, Mokrow NJ (1967) Farbige Ausfällungsreaktion des Harns nach Kimbarowski, als Index der Wirkung von Ascorbinsäure bei Behandlung der Virusgrippe. *Dtsch Gesundheitsw* 22:2413-2418
69. Pitt HA, Costrini AM (1979) Vitamin C prophylaxis in marine recruits. *JAMA* 241:908-911
70. Hemilä H (1997) Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 16:836-837
71. Pauling L (1986) How to live longer and feel better. Freeman, New York [German translation: (1990) Linus Pauling's Vitamin-Programm: Plädoyer für ein gesundes Leben. Bertelsmann, Munich]
72. Ritzel G (1961) Kritische Beurteilung des Vitamins C als Prophylacticum und Therapeuticum der Erkältungskrankheiten. *Helv Med Acta* 28:63-68
73. Ritzel G (1976) Ascorbic acid and the common cold. *JAMA* 235:1108
74. Terezhalmay GT, Bottomley WK, Pelleu GB (1978) The use of water-soluble bioflavonoid-ascorbic acid complex in the treatment of recurrent herpes labialis. *Oral Surg* 45:56-62
75. Hasselbach F (1936) Vitamin C und Lungentuberkulose. *Z Tuberk* 75:336-347
76. Albrecht E (1938) Vitamin C als Adjuvans in der Therapie der Lungentuberkulose.

- Med Klin 34:972-973
77. Bauer G, Vorwerk W (1938) Beitrag zum Vitamin C-Defizit bei Lungentuberkulösen. Beitr Klin Tuberk 91:262-272
 78. Hasselbach F (1938) Vitamine und Tuberkulose. Int J Vitam Nutr Res 7:152-173
 79. Melzer E (1938) Über die Größe des Vitamin C-Defizits und seine therapeutische Bedeutung bei Lungentuberkulose. Dtsch Tuberk Bl 12:290-295
 80. Pilz I (1938) Beeinflussung tuberkulös-exsudativer Schübe durch Vitamin C. Wien Med Wochenschr 88:1091-1093
 81. Scartozzi C (1938) Rapporti tra vitamine e alcuni poteri immunitari. Vitamina C. Giorn Batteriol Immunol 21:902-932
 82. Trautwein H (1938) Die Ascorbinsäure in der Behandlung der Lungentuberkulose. Beitr Klin Tuberk 91:411-421
 83. Borsalino G (1937) La fragilità capillare nella tubercolosi polmonare e le sue modificazioni per azione della vitamin C. Giorn Clin Med 18:273-294
 84. Warns EHJ (1938) De invloed van vitamine C op het beloop van been- en gewrichtstubercolose. Ned Tijdschr Geneesk 82:4426-4435
 85. Baur H, Staub H (1954) Hepatitistherapie mit Ascorbinsäureinfusionen. Schweiz Med Wochenschr 84:595-597
 86. Kirchmair H (1957) Die Hepatitis epidemica im Kindesalter und ihre Behandlung mit hohen Dosen Ascorbinsäure. Dtsch Gesundheitsw 12:1525-1536
 87. Baetgen D (1961) Ergebnisse der Behandlung der Hepatitis epidemica im Kindesalter mit hohen Dosen Ascorbinsäure in den Jahren 1957/58. Med Monatsschr 15:30-36
 88. Calleja HB, Brooks RH (1960) Acute hepatitis treated with high doses of vitamin C. Report of a case. Ohio Med J 56:821-823
 89. Dalton WL (1962) Massive doses of vitamin C in the treatment of viral diseases. J Indiana Med Assoc 55:1151-1154
 90. Banic S, Kosak M (1979) Prevention of posttransfusion hepatitis by vitamin C. Int J Vitam Nutr Res [Suppl 19]:41-44
 91. Pauling L (1981) Vitamin C prophylaxis for posttransfusion hepatitis. Am J Clin Nutr 34:1978-1979
 92. Patrone F, Dallegrì F (1979) Vitamina C e sistema fagocitario: recenti acquisizioni e prospettive. Acta Vitaminol Enzymol 1:5-10
 93. Rebora A, Crovato F, Dallegrì F, Patrone F (1980) Repeated staphylococcal pyoderma in two siblings with defective neutrophil bacterial killing. Dermatologica 160:106-112
 94. Rebora A, Dallegrì F, Patrone F (1980) Neutrophil dysfunction and repeated infections. Br J Dermatol 102:49-56
 95. Patrone F, Dallegrì F, Bonvini E, Minervini F, Sacchetti C (1982) Effects of ascorbic acid on neutrophil function. Studies on normal and chronic granulomatous disease neutrophils. Acta Vitaminol Enzymol 4:163-168
 96. Patrone F, Dallegrì F, Bonvini E, Minervini F, Sacchetti C (1982) Disorders of neutrophil function in children with recurrent pyogenic infections. Med Microbiol Immunol 171:113-122
 97. Colombo ML, Girardo E, Incarbone E, Conti R, Ricci BM, Maina D (1989) Vitamina C in bambini affetti da trisomia 21. Minerva Pediatr 41:189-192
 98. Levy R, Shriker O, Porath A, Riesenbergs K, Schlaeffer F (1996) Vitamin C for the treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. J Infect Dis 173:1502-1505
 99. Pauling L (1977) Albert Szent-Györgyi and vitamin C. In: Kaminer B (ed) Search

- and discovery: a tribute to Albert Szent-Györgyi. Academic, New York, pp 43-54
100. Szent-Györgyi A (1934) Die medizinische Bedeutung des Vitamins C. *Dtsch Med Wochenschr* 60:556-557
 101. Szent-Györgyi A (1934) Die medizinische und biologische Bedeutung des Vitamins C. *Verh Dtsch Ges Inn Med* (46th Congr):426-435
 102. Szent-Györgyi A (1937) Neuere Ausblicke der Vitamintherapie. *Dtsch Med Wochenschr* 63:1789-1791
 103. Szent-Györgyi A (1977) On a substance that can make us sick (if we do not eat it!). *Exec Health* 13(9):1-6
 104. Chalmers TC (1975) Effects of ascorbic acid on the common cold. *Am J Med* 58:532-536
 105. Dykes MHM, Meier P (1975) Ascorbic acid and the common cold. *JAMA* 231:1073-1079
 106. Truswell AS (1986) Ascorbic acid. *N Engl J Med* 315:709 (minireview)
 107. Hemilä H, Herman ZS (1995) Vitamin C and the common cold: a retrospective analysis of Chalmers' review. *J Am Coll Nutr* 14:116-123
 108. Hemilä H (1996) Vitamin C supplementation and common cold symptoms: problems with inaccurate reviews. *Nutrition* 12:804-809
 109. Chalmers TC (1996) Dissent to the preceding article by H. Hemilä. *J Clin Epidemiol* 49:1085
 110. Liberati A (1996) Thomas C Chalmers. *Lancet* 347:188
 111. Hemilä H (1986) A re-evaluation of nutritional goals - not just deficiency counts. *Med Hypotheses* 20:17-27
 112. Herbert V (1993) Does mega-C do more good than harm, or more harm than good? *Nutr Today* 28(1):28-32
 113. Newmark HL, Scheiner JM, Marcus M, Prabhudesai M (1979) Ascorbic acid and vitamin B12. *JAMA* 242:2319-2320
 114. Marcus M (1981) Vitamin B12: response to Dr. Herbert. *Am J Clin Nutr* 34:1622-1624
 115. Hemilä H (1994) The good and harm of vitamin C. *Nutr Today* 29(2):49-50
 116. Hanck A (1982) Tolerance and effects of high doses of ascorbic acid. *Int J Vitam Nutr Res [Suppl 23]*:221-238
 117. Bendich A, Langseth L (1995) The health effects of vitamin C supplementation. *J Am Coll Nutr* 14:124-136 and 398
 118. Marinacci B (1995) Linus Pauling in his own words. Simon and Schuster, New York, pp 249-251
 119. Knipschild P (1994) Systematic reviews. Some examples. *BMJ* 309:719-721

R. Paoletti • H. Sies
J. Bug • E. Grossi • A. Poli

Vitamin C

The state of the art in disease
prevention sixty years after
the Nobel Prize

Atti ufficiali del
Congresso Internazionale
di Montecarlo
31 Ottobre - 1 Novembre 1997



Springer

RODOLFO PAOLETTI
Istituto di Scienze Farmacologiche
Facoltà di Farmacia, Università degli Studi
Milano

HELMUT SIES
Institut für Physiologische Chemie
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf, Germania

JOACHIM BUG
Merck Pharma Self-Medication International
Merck KGaA
Darmstadt, Germania

ENZO GROSSI
Direzione Medica Etici
Bracco Spa
Milano

ANDREA POLI
Nutrition Foundation of Italy
Milano

Titolo dell'edizione originale:

Vitamin C: The state of the art in disease prevention sixty years after the Nobel Prize

Traduzione a cura di Chiara Bolego

© Springer-Verlag Italia, Milano 1998

ISBN 88-470-0014-9

Quest'opera è protetta da diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'uso di figure e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla riproduzione su microfilm, alla diversa riproduzione in qualsiasi altro modo e alla memorizzazione su impianti di elaborazione dati, rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. Una riproduzione di quest'opera, oppure di parte di questa, è anche nel caso specifico solo ammessa nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'Editore Springer. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

La riproduzione di denominazioni generiche, di denominazioni registrate, marchi registrati, ecc., in quest'opera, anche in assenza di particolare indicazione, non consente di considerare tali denominazioni o marchi liberamente utilizzabili da chiunque ai sensi della legge sul marchio.

Responsabilità legale per i prodotti: l'Editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

Impaginazione: Graphostudio, Milano
Stampato in Italia: Nuove Arti Grafiche Ricordi, Milano
Progetto grafico copertina: Simona Colombo, Milano

SPIN: 10682155