

Dott. Claudio Sandri

Vitamina C

- **Isolata dalla corteccia surrenale nel 1932 da Albert Szent-Gyorgy (poi Premio Nobel 1937 per la Medicina)**
- **Struttura a 6 atomi di carbonio simile a quella del glucosio**

Vitamina C: caratteristiche

- La vit.C (Ac.Ascorbico) **non** può essere sintetizzata dall'uomo e da altri primati e deve essere assunta con la dieta.
- Fonti alimentari: agrumi, kiwi, pomodori , peperoni, cavoli e vegetali verdi.
- La cottura degli alimenti comporta una perdita massiccia della Vit.C; anche la pastorizzazione, la sterilizzazione determinano perdite di Vit.C.
- La vit.C è sintetizzata dal glucosio in quasi tutte le piante e anche in alcune specie animali..
- Anfibi,rettili, uccelli e la maggior parte dei mammiferi sintetizzano ascorbato dal glucosio.
- Scimmie superiori, **uomo** e pesci **non** sintetizzano ascorbato dal glucosio.

Vitamina C: assorbimento

- Viene assorbita tramite un meccanismo di trasporto attivo e saturabile sodio dipendente.
- SVCT1 e 2 trasportano la vitamina nelle cellule
- 70-90% della vit. assunta con la dieta (30-180 mg/die) viene assorbita.
- L'assorbimento scende al 50% e meno in caso di forti dosaggi per os (1 grammo e più).
- Le concentrazioni di ac.Ascorbico sono molto maggiori nei tessuti rispetto al plasma.
- Entra nelle cellule sotto forma di ac.deidroascorbico (forma ossidata) e poi riconvertito ad ac. Ascorbico.

Vitamina C: assorbimento

- L'insulina facilita l'assorbimento dell'ac. Deidroascorbico nelle cellule.
- Il glucosio invece lo inibisce in quanto compete con l'assorbimento.
- Per questo motivo si trovano livelli elevati di ac. Deidroascorbico nel plasma di persone diabetiche.
- Si ipotizza che alcuni problemi legati al diabete derivino da una bassa concentrazione di vit. C nelle cellule.
- Tessuti con alti livelli di vit. C sono: **tessuto nervoso, cervello, leucociti, surrene, occhi.**
- Qualunque situazione di stress causa diminuzione drastica di concentrazione di vit. C nei tessuti.

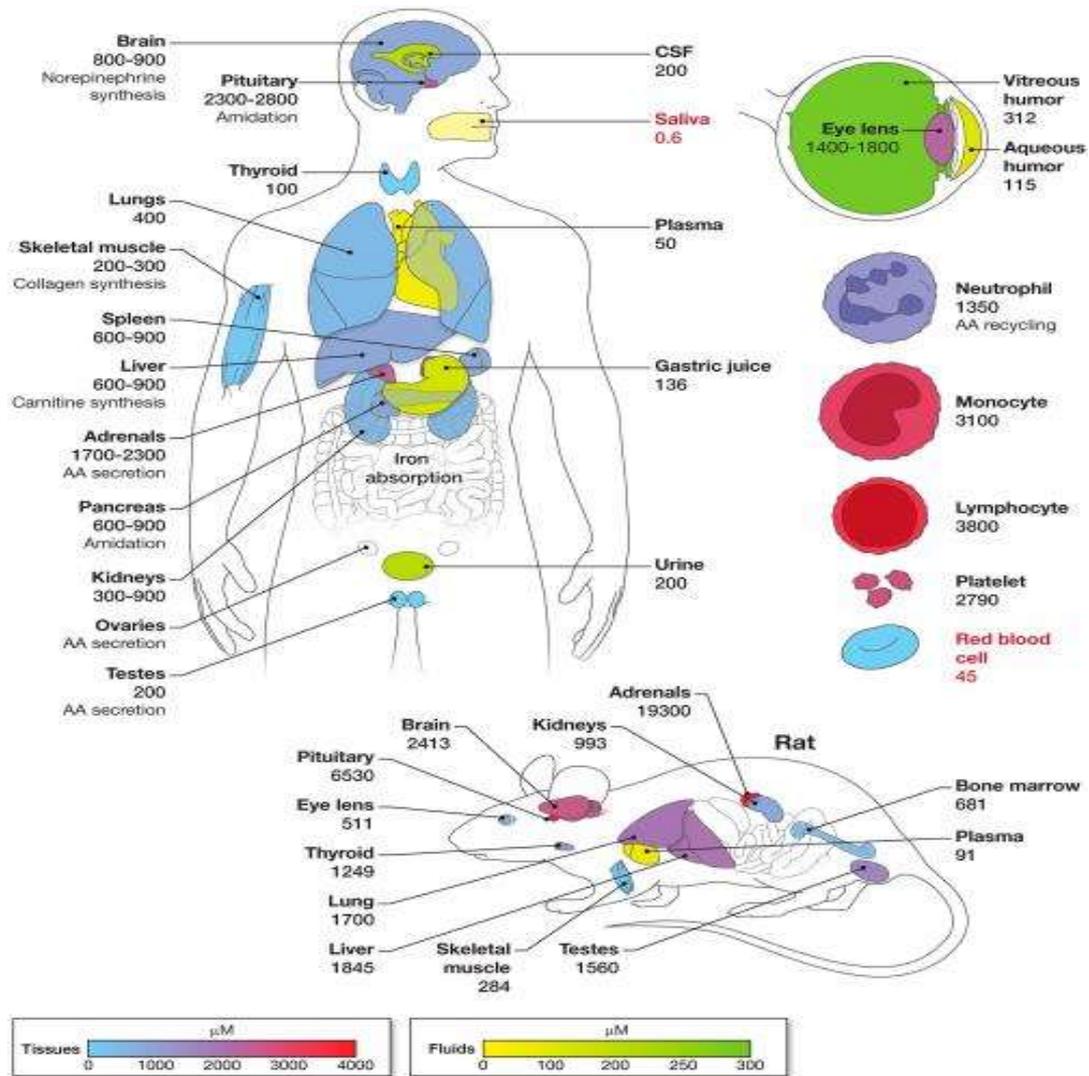
DOSE QUOTIDIANA

- La dose quotidiana per un uomo adulto (110 mg) è contenuta in:
- 65 g di peperone, rosso, crudo
- 140 g di kiwi
- 140 g di broccoli, a vapore
- 210 g d'arancia
- 785 g di patate, sbucciate, a vapore

Concentrazioni di vitamina C nei tessuti e nei liquidi umani e di ratto

Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks.

Padayatty SJ, Levine M. 2016



Vitamina C: secrezione

- La vitamina C è anche secreta dalla ghiandola surrenale negli esseri umani in risposta all'ACTH.
- La secrezione di vitamina C dalle ghiandole surrenali nell'uomo è rapida, in pochi minuti. La quantità secreta è sufficiente ad aumentare le concentrazioni plasmatiche di vitamina C nella vena surrenale di diverse volte.
- le ghiandole surrenali umane secernono vitamina C in risposta all'ACTH, sebbene insufficienti per aumentare le concentrazioni sistemiche ([Padayatty et al., 2007](#)).

Funzione antiossidante

- Prende parte ai processi cellulari di protezione contro i radicali liberi (specie reattive dell'ossigeno). Sono associati allo sviluppo di malattie neurodegenerative (cardiovascolari, neurologiche, cancro..) e al precoce invecchiamento.
- In tale azione la vit.C agisce in sinergia con la vit.E antiossidante che agisce negli ambienti lipofili. La vit.C rigenera la vit.E
- Assunta a dosi più alte della RDA (500 mg/die e oltre) protegge le lipoproteine a bassa densità (LDL) da processi ossidativi responsabili della aterogenesi vasale.
- Migliora la funzione vascolare.
- Favorisce la vasodilatazione, **stimola la sintesi di NO** (vasodilatatore) e lo proteggono dai radicali superossido.
- **Nei leucociti è concentrata 80 volte più che nel plasma:** neutralizza i radicali liberi dell'ossigeno (ROS) generati durante la fagocitosi e l'attivazione negli stati infiammatori.
- Neutralizza l'ac.ipocloroso (potente ossidante) impedendo la scissione di proteine nei siti infiammati (come nell'artrite reumatoide).

Sintesi del collagene

- La vit.C prende parte alla sintesi del collagene.
- La sua carenza porta alla formazione di collagene difettoso che determina i sintomi dello scorbuto.
- Il collagene è una proteina fibrosa del connettivo che costituisce la pelle, le ossa, i denti, la cartilagine, i legamenti e i vasi sanguigni.

SCORBUTO

- **SCORBUTO**
- I primi sintomi sono malessere e **debolezza**. Dopo 1-3 mesi, i pazienti accusano fiato corto e male alle ossa. Inoltre la pelle diventa più ruvida, si ferisce facilmente e cominciano a comparire ecchimosi cutanee, emorragie delle mucose del naso e delle gengive, denti che traballano, difficoltà nel rimarginare le piaghe e irritabilità (“scorbutico”). Nelle fasi avanzate si osservano ittero, edema generalizzato, ridotta escrezione urinaria, **neuropatia**, febbre e convulsioni, fino alla morte.

Sintesi di neurotrasmettitori

- Partecipa alle reazioni di idrossilazione necessarie per la formazione di neurotrasmettitori.
- Fenilalanina ---> *dopamina*
- Tirosina ---> *dopamina*
- Dopamina --- > adrenalina e noradrenalina
- Triptofano --- > *serotonina*
- L'intervento della vit.C nella sintesi della Dopamina è importante per spiegare alcune proprietà in campo neuro-psichiatrico

Neuro-Psichiatria studi

- A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1993 Sep;17(5):765-74
- Vitamin C as an adjuvant for treating major depressive disorder and suicidal behavior, a randomized placebo-controlled clinical trial. Sahraian A, Ghanizadeh A, Kazemeini F. *Trials*. 2015 Mar 14;16:94.
- Clinical trials using ascorbic acid aerosol to aid smoking cessation. Levin ED, Behm F, Carnahan E, LeClair R, Shipley R, Rose JE. *Drug Alcohol Depend*. 1993 Oct;33(3):211-23.
- Zhang M., Robitaille L., Eintracht S., Hoffer L.J. Vitamin C provision improves mood in acutely hospitalized patients. *Nutrition*. 2011;27:530–533. doi: 10.1016/j.nut.2010.05.016.
- Wang Y., Liu X.J., Robitaille L., Eintracht S., MacNamara E., Hoffer L.J. Effects of vitamin C and vitamin D administration on mood and distress in acutely hospitalized patients. *Am. J. Clin. Nutr*. 2013;98:705–711. doi: 10.3945/ajcn.112.056366.

A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. Dolske

- 1. Studio in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 30 settimane, che esamina l'efficacia dell'acido ascorbico (8 g / 70 kg / die) come trattamento farmacologico supplementare per 18 bambini autistici (età 6-19 anni) in trattamento residenziale.
- 2. I bambini (N = 18) sono stati assegnati in modo casuale al gruppo di ordine di trattamento con ascorbato- o gruppo di ordine di trattamento con placebo. Ogni fase di trattamento è durata 10 settimane e i comportamenti sono stati valutati settimanalmente utilizzando la scala Ritvo-Freeman.
- 3. Sono state trovate significative interazioni di gruppo per fase per i punteggi totali e anche i punteggi motori sensoriali che indicano una riduzione della gravità dei sintomi associata al trattamento ascorbico.
- 4. Questi risultati erano coerenti con un ipotetico meccanismo dopaminergico di azione dell'acido ascorbico:
 -

Disturbi dell'umore in pazienti ospedalizzati

- La carenza di vitamina C indotta sperimentalmente porta a depressione e affaticamento .
- L'ipovitaminosi C e D sono altamente prevalenti nei pazienti acuti ospedalizzati.
- La terapia con vitamina C ha aumentato nel plasma le concentrazioni di vitamina C nei leucociti ed è **stata associata ad una riduzione del 34% del disturbo dell'umore** .
- La terapia con vitamina D ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di 25 idrossivitamina D ma non ha avuto effetti significativi sull'umore .
- Il trattamento dell'ipovitaminosi C migliora lo stato dell'umore di pazienti acutamente ospedalizzati

Disturbi dell'umore in pazienti ospedalizzati

- Ipovitaminosi C e D sono molto diffuse negli ospedali per ricoveri d'urgenza . La malnutrizione rispetto a queste vitamine è stata collegata a disturbi dell'umore e disfunzioni cognitive.
- La somministrazione di vitamina C prevedeva un aumento concentrazioni plasmatiche di vitamina C ed era **associata a una riduzione del 71% del disturbo dell'umore e una riduzione del 51% del disagio psicologico.**
- L'aumento della somministrazione di vit.D non aveva effetti né sull'umore né sull'angoscia.
- La terapia a breve termine con la vitamina C migliora l'umore e riduce il disagio psicologico nei pazienti ricoverati per problemi acuti e con una elevata prevalenza di ipovitaminosi C e D.

Memoria e Cataratta

- alti livelli di vit. C sono associati a migliori prestazioni della memoria, in particolare nei soggetti anziani.
- Assunzioni di vit. C intorno ai 300 mg/di per lunghi periodi sono associate ad un diminuito rischio di opacità del cristallino

Cofattore nel metabolismo del ferro e altri metalli

- Aumenta la biodisponibilità del ferro sia quello emico che non emico.
- Il ferro emico (Fe^{++}) della carne e del pesce è facilmente assorbito.
- Il ferro non emico (Fe^{+++}) es. negli spinaci è assorbito in quantità minore.
- La vit.C aumenta l'assorbimento in quanto riduce gli ioni ferrici in ioni ferrosi ($\text{Fe}^{+++} \rightarrow \text{Fe}^{++}$).
- Riduce l'assorbimento di metalli tossici come il Rame e ne aumenta l'escrezione come per il piombo e il cadmio.

Ruolo nel metabolismo dell'istamina

- La vit. C riduce la formazione dell'istamina e ne **risulta un effetto anti-istaminico** che può spiegare il miglioramento di forme severe di raffreddore e di allergie.
- Effetto protettivo nei confronti dell'asma.
- Pazienti con asma hanno bassi livelli di vitamina C (ed anche di E) nel fluido che avvolge i polmoni.
- Inoltre hanno una aumentata concentrazione di glutathione ossidato indice di stress ossidativo.

Ruolo nelle reazioni immunitarie

- **Stimola la produzione di interferone** e di una proteina del sistema del complemento(C1q) molto importante nella risposta immunitaria non specifica ai patogeni
Interferon:
 - *inibire la replicazione di virus all'interno delle cellule infette*
 - *impedire la diffusione virale ad altre cellule*
 - *rafforzare l'attività delle cellule preposte alle difese immunitarie, come i linfociti T e i macrofagi*
 - *inibire la crescita di alcune cellule tumorali.*
- Aumenta la mobilità dei granulociti neutrofili e la sintesi delle immunoglobuline IgG e IgM.

Vitamina C e Tetano 1

Revisione Cochrane

- [Vitamin C for preventing and treating tetanus. Hemilä H et al. Cochrane Database Syst Rev. \(2013\)](#)
- Una singola prova era eleggibile per l'inclusione. Questo studio non randomizzato, non controllato intrapreso in Bangladesh ha coinvolto 117 pazienti affetti da tetano .
- La vitamina C alla dose di 1 g / die è stata somministrata per via **endovenosa** insieme al trattamento convenzionale.
- Al momento del reclutamento, i partecipanti sono stati suddivisi in due fasce di età e i risultati sono stati riportati per età. C'era una differenza significativa nell'effetto della vitamina C tra i due gruppi di età .
- Nei pazienti affetti da tetano di età compresa tra 1 e 12 anni (n = 62), il trattamento con vitamina C era associato a una **riduzione del 100%** del tasso di mortalità .
- Nei pazienti di età compresa tra 13 e 30 anni (n = 55), vitamina C il trattamento è stato associato a una riduzione del 45% del tasso di mortalità.

Vitamina C e Tetano 2

- Nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, non vi sono stati decessi nel gruppo della vitamina C, mentre nel gruppo di controllo ci sono stati 23 decessi.
- Nei pazienti affetti da tetano di età compresa tra 13 e 30 anni, vi erano 10 decessi nel gruppo vitamina C rispetto a 19 decessi nel gruppo di controllo.
- La differenza significativa tra i gruppi di età sopra descritti può essere causata dalla differenza nei pesi corporei dei pazienti.
- Nei bambini piccoli la stessa dose di vitamina C corrisponde a una dose sostanzialmente maggiore per unità di peso.
- Sebbene ci siano state debolezze metodologiche nel trial, sono improbabili spiegazioni per la drammatica differenza nei partecipanti più giovani

Vitamina C e polmonite

revisione Cochrane

- Mochalkin (1970) ha esaminato l'effetto della vitamina C su pazienti affetti da polmonite nell'ex Unione Sovietica.
- Sebbene non sia stato somministrato un placebo al gruppo di controllo, sono state utilizzate due diverse dosi di vitamina C e la differenza osservata tra il dosaggio basso e quello alto non può essere spiegata con l'effetto placebo.
- Il regime di alte dosi somministrava in media il doppio della quantità di vitamina C della dose bassa, ma entrambi erano correlati al dosaggio di antibiotici in modo che la vitamina C a basso dosaggio andasse da 0,25 a 0,8 g / die, e la dose elevata variava da 0,5 a 1,6 g / giorno.
- La durata della degenza ospedaliera nel gruppo di controllo (nessuna supplementazione di vitamina C) **è stata di 23,7 giorni.**
- Nel gruppo di vitamina C a basso dosaggio la degenza ospedaliera era più corta del **19%** e nel gruppo di vitamina C ad alto dosaggio era più breve del **36%**.
- È stato anche riportato un beneficio sulla normalizzazione della VES e della temperatura.

Vitamina C e polmonite

- Uno studio randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto la supplementazione di vitamina C / placebo è stato condotto su 57 pazienti anziani ricoverati in ospedale con infezioni respiratorie acute (bronchite e broncopolmonite).
- I pazienti sono stati valutati clinicamente e biochimicamente al momento del ricovero e ancora a 2 e 4 settimane dopo il ricovero dopo aver ricevuto 200 mg di vitamina C al giorno o placebo.
- Questa dose orale relativamente modesta ha portato ad un significativo aumento della concentrazione di vitamina C plasmatica e dei globuli bianchi anche in presenza di infezioni respiratorie acute .
- Usando un sistema clinico di punteggio basato sui principali sintomi della condizione respiratoria , i pazienti integrati con la vitamina sono risultati significativamente migliori rispetto a quelli trattati con placebo.
- Questo è stato in particolare il caso di coloro che hanno iniziato il trattamento più gravemente ammalati, molti dei quali avevano concentrazioni plasmatiche molto basse di vitamina C al momento del ricovero.
- Ci sono stati sei decessi durante lo studio tutti tra i partecipanti più malati: cinque nel gruppo placebo, ma solo uno nel gruppo vit. C.

Vitamina C e polmonite

bibliografia

- Mochalkin N.I. Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia. *Voenno-Meditsinskii Zhurnal*. 1970;9:17–21.
- Hunt C., Chakravorty N.K., Annan G., Habibzadeh N., Schorah C.J. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1994;64:212–219.

Alte dosi di vit. C nel cancro

- E' un potente antitumorale
- Recenti evidenze indicano che l'ascorbato nel trattamento del cancro merita un profondo riesame.
- Cameron e Pauling riferirono nel 1976 e 1978 che la vit. C ad alte dosi (10 gr./ die per infusione endovenosa per 10 giorni) aumentava la sopravvivenza media dei pz con cancro avanzato.
- Per un piccolo gruppo di responder la sopravvivenza era aumentata fino a 20 volte più a lungo rispetto ai controlli.
- Due studi clinici randomizzati con ascorbato orale condotti dalla Mayo clinic non mostrarono alcun beneficio.
- ***Studi viziati*** dalla somministrazione inadeguata di 10 gr. Al dì di ascorbato per **via orale**.

Alte dosi di vit. C nel cancro

- Cameron e Pauling pubblicarono i risultati di 100 pz con carcinoma terminale nei quali la terapia ufficiale non venne ritenuta più utile.
- Li trattarono con 10 gr. di ascorbato per via endovenosa per 10 giorni seguiti da 10 gr. per via orale per tempo indeterminato.
- I pz con ac. Ascorbico vennero confrontati con 1000 controlli retrospettivi aventi patologia simile, ma che non avevano ricevuto ascorbato.
- **I pz. Che avevano ricevuto ac. Ascorbico erano sopravvissuti per più di 300 giorni rispetto ai controlli.**

Alte dosi di vit. C nel cancro

- Cameron E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc Natl Acad Sci USA 73: 3685-3689, **1976**
- Cameron E, Pauling L: Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc Natl Acad Sci USA 75: 4538-4542, **1978.**

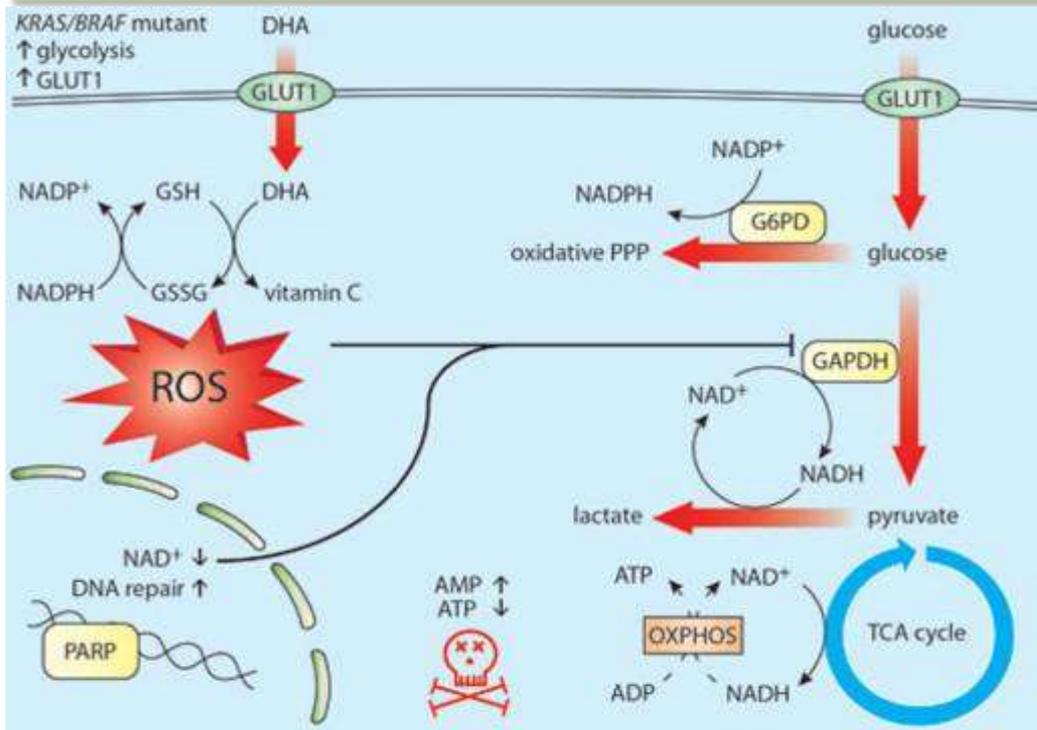
Alte dosi di vit. C nel cancro

- Dal 1978 al 1982 furono condotti studi non randomizzati né controllati con placebo. Non furono accettati dalla comunità scientifica.
- Uno studio prospettico condotto dal 1978 al 1982 riportò i risultati di 294 pz trattati con ascorbato e 1532 controlli.
- I pz non vennero randomizzati ma ricevettero l'ascorbato o la terapia palliativa a seconda del medico prescrittore.
- **I pz. Avevano una sopravvivenza mediana di 343 giorni contro i 180 giorni dei controlli.**

Vit C. anti tumore. Meccanismo d'azione

- Nelle cellule con mutazioni di *KRAS* o *BRAF* , la morte non è causata dalla stessa vitamina C, ma piuttosto dalla sua forma ossidata deidroascorbato (DHA).
- Mentre la vitamina C entra nelle cellule attraverso i cotrasportatori di sodio, il DHA compete con il glucosio per l'assorbimento attraverso i trasportatori di glucosio (in particolare GLUT1 e GLUT4) e poi viene ridotto a vitamina C nelle cellule .
- È stato osservato in precedenza che mentre le linee cellulari di melanoma assorbono DHA a tassi molto più alti rispetto alla vitamina C, i melanociti normali no, dimostrando che l'upregulation guidata dalla trasformazione di GLUT porta ad un aumento dell'assorbimento di DHA .
- Più recentemente è stato dimostrato che il DHA marcato viene rapidamente assorbito dalle cellule tumorali e convertito in vitamina C.
- Yun *et al* . Hanno dimostrato che la riduzione del DHA di nuovo a vitamina C è il punto cruciale della morte cellulare indotta da vitamina C osservata in queste cellule tumorali.

Sintesi meccanismo d'azione



Le mutazioni di *KRAS* e *BRAF* inducono una riprogrammazione metabolica mediante **sovraregolazione di GLUT1, assorbimento di glucosio e flusso glicolitico.**

Dopo il trattamento con vitamina C e la sua ossidazione extracellulare, il DHA (la forma ossidata della vit C) viene assorbito attraverso GLUT1 e viene ridotto a vit. C nelle cellule, esaurendo GSH e NADPH.

Di conseguenza un aumento del ROS porta all'ossidazione del GAPDH e, con esso, ad una diminuzione del flusso glicolitico.

In parallelo il danno del DNA ossidativo mediato da ROS induce l'attivazione di PARP e successivamente i livelli di NAD diminuiscono e causano ulteriore inibizione di GAPDH e glicolisi, con conseguente crisi energetica e morte cellulare.

Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH

Jihye Yun, Edouard Mullarky e al. [Science. 2015 Dec 11; 350\(6266\): 1391–1396](#)

- Più della metà dei tumori del colon-retto umano (CRC) presentano mutazioni di KRAS o BRAF e sono spesso refrattari alle terapie approvate.
- E' stato scoperto che cellule di CRC umano in coltura che ospitano mutazioni KRAS o BRAF **sono selettivamente uccise quando esposte ad alti livelli di vitamina C**.
- Questo effetto è dovuto all'aumento dell'assorbimento della forma ossidata di vitamina C (deidroascorbato DHA) attraverso il trasportatore di glucosio GLUT1.
- L'aumento dell'assorbimento di DHA causa stress ossidativo ed esaurisce il glutatione.
- Le specie reattive dell'ossigeno si accumulano e inattivano la gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi (GAPDH).
- L'inibizione del GAPDH nelle cellule mutanti di KRAS o BRAF altamente dipendenti dai processi glicolitici porta a una crisi energetica e alla morte cellulare.
- La vitamina C ad alto dosaggio altera la crescita del tumore nei topi mutanti Apc / Kras (G12D) . Questi risultati forniscono un razionale meccanicistico per esplorare l'uso terapeutico della vitamina C per i CRC con KRAS o Mutazioni BRAF

Alte dosi di vit. C nel cancro

Farmacocinetica

- I soggetti che consumano 200-300 mg al giorno di vitamina C in 5 o più porzioni giornaliere di frutta e verdura hanno concentrazioni plasmatiche a digiuno allo steady state di circa 70-80 $\mu\text{mol} / \text{L}$.
- **Anche con dosi orali massime tollerate di 3 g ogni 4 ore (18 grammi/die) le concentrazioni plasmatiche di picco non sono superiori a 220 $\mu\text{mol} / \text{L}$.**
- La somministrazione endovenosa della stessa dose produce concentrazioni plasmatiche di circa 25 volte superiori
- Dosi superiori (50-100 grammi) somministrate per via endovenosa raggiungono 14000 $\mu\text{mol} / \text{L}$ e che le concentrazioni superiori a 2000 $\mu\text{mol} / \text{L}$ possano persistere per diverse ore.
- A concentrazioni superiori a 1000 $\mu\text{mol} / \text{L}$, la vitamina C è tossica per alcune cellule tumorali ***ma non per le cellule normali in vitro***.
- Dati emergenti in vitro mostrano che l'acido ascorbico extracellulare **uccide selettivamente alcuni tumori ma non cellule normali** generando perossido di idrogeno.
- La morte è mediata esclusivamente da ascorbato extracellulare, a concentrazioni farmacologiche che possono essere raggiunte solo mediante somministrazione endovenosa. **La vitamina C può servire come pro-farmaco per il rilascio di perossido di idrogeno in tessuti extravascolari, ma senza la presenza di perossido di idrogeno nel sangue.**

Alte dosi di vit. C nel cancro

- La vit. C si accumula nei tumori solidi a concentrazioni più elevate rispetto ai normali tessuti circostanti.
- Questo fenomeno agevola enormemente l'esito positivo della terapia ad alte dosi di vit. C per via endovena.
- Honegger CG, Torhorst J, Langemann H, Kabiersch A, Krenger W: Quantitative determination of water-soluble scavengers in neoplastic and non-neoplastic human breast tissue. *Int J Cancer* 41: 690-694, 1988.
- Agus DB, Vera JC, Golde DW: Stromal cell oxidation: a mechanism by which tumors obtain vitamin C. *Cancer Res* 59: 4555-4558, 1999

Alte dosi di vit. C nel cancro

- Per la maggior parte delle linee cellulari tumorali, le concentrazioni di ascorbato che causano una riduzione del 50% della sopravvivenza cellulare (valori di EC_{50}) **sono inferiori a 5 mM**, ma le cellule normali (linfociti, monociti, fibroblasti ecc.) **sono insensibili a 20 mM di ascorbato**.
- La morte cellulare come apoptosi e necrosi dipendono solo dall'ascorbato extracellulare ma non intracellulare.
- L'uccisione delle cellule tumorali dipende dalla formazione extracellulare di H_2O_2 con il radicale di ascorbato come intermedio.
- Il sangue intero umano inibisce la generazione di radicali H_2O_2 dall'ascorbato. L' H_2O_2 è presumibilmente distrutta dalla catalasi plasmatica e dalla glutatione perossidasi (GP) dei globuli rossi, in modo che non sia rilevabile H_2O_2 .
- Di conseguenza, Chen *et al.* hanno suggerito che l'ascorbato a concentrazioni farmacologiche nel sangue può essere un pro-farmaco per l'erogazione di H_2O_2 ai tessuti, con importanti implicazioni terapeutiche.

Alte dosi di vit. C nel cancro

- Ricerche recenti suggeriscono che H_2O_2 svolge un ruolo vitale come mediatore citotossico nella terapia con vitamina C ad alte dosi.
- Le concentrazioni di ascorbato farmacologico sono legate alla formazione di H_2O_2 . *In vitro*, l'uccisione è mediata da H_2O_2 piuttosto che da radicali ascorbici e la formazione di H_2O_2 risulta avere una citotossicità selettiva.
- L' H_2O_2 formato da concentrazioni di acido ascorbico farmacologico diffonde nelle cellule e le cellule tumorali vengono uccise dall'esposizione a H_2O_2 per ≤ 30 min.
- L' H_2O_2 all'interno delle cellule può causare rotture nel DNA e nei mitocondri e i mitocondri in alcune cellule tumorali possono avere una maggiore sensibilità a H_2O_2 .

Funzioni aggiuntive della vit. C

- È stato dimostrato che la vitamina C riduce la tossicità generale e la cardiotoxicità dell'adriamicina senza alcuna riduzione dell'attività antitumorale, producendo infatti un prolungamento della vita.
- È stato dimostrato che la vitamina C aumenta l'azione tumorale di cisplatino, dacarbazina, tamoxifene, doxorubicina e paclitaxel .
- La somministrazione combinata di vitamine C e K ha potenziato simultaneamente l'effetto terapeutico di sei diversi agenti chemioterapici.

Funzioni aggiuntive della vit. C in oncologia

- L'uso combinato della vitamina C con la chemioterapia è ancora più desiderabile se si considerano tutte le azioni benefiche della vitamina C sulla funzione immunitaria, la riparazione dei tessuti, la disintossicazione .
- **Ai pazienti affetti da cancro viene diagnosticato uno scorbuto con una frequenza 10 volte maggiore di pazienti non affetti da cancro**
- Inoltre, la vitamina C svolge un ruolo importante nel miglioramento immunitario naturale.
- Sono stati dimostrati molti effetti immunostimolanti diversi, tra cui l'aumento della risposta linfo-proliferativa ai mitogeni e dell'attività linfotrofica e **l'aumento dei livelli di interferone**, delle risposte anticorpali, dei livelli di immunoglobuline, della secrezione degli ormoni timici e dell'integrità della sostanza fondamentale .
- **La vitamina C ha anche effetti biochimici diretti simili a quelli dell'interferone.**

Studi clinici

- Recentemente, Padayatty *et al.* ha segnalato casi ben documentati di carcinomi avanzati in conformità con le linee guida NCI Best Case Series.
- In tutti e tre i casi, la terapia con vitamina C per via endovenosa ad alte dosi ha ridotto efficacemente la progressione di un tumore maligno e migliorato lo stato di salute di questi pazienti.
- Sfortunatamente, le informazioni sulle concentrazioni plasmatiche di vitamina C di questi pazienti non sono disponibili per stabilire una relazione causale tra la via di somministrazione, le concentrazioni effettive risultanti e l'effetto terapeutico osservato.
- Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M: Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases.
Can Med Assoc J 174937-942, 2006

Caso clinico 1

- Nell'agosto del 1995 una donna di 51 anni fu trovata con un tumore che coinvolgeva il suo rene sinistro.
- Alla nefrectomia del settembre 1995 fu dimostrato che si trattava di un carcinoma a cellule renali di 9 cm di diametro con trombo esteso nella vena renale.
- I risultati della radiografia del torace **erano normali** e non si riscontrarono evidenze di malattia metastatica alla TC del torace e dell'addome.
- **Nel marzo 1996 una scansione TC del torace indicava diverse masse di tessuto molle nuove**, piccole, arrotondate e ben definite, con diametro non superiore a 5 mm; furono giudicate coerenti con il cancro metastatico.

Casi clinici



Radiografia del torace, novembre 1996, circa 1 mese dopo l'inizio della terapia con vitamina C per via endovenosa.

Le lesioni a palla di cannone sono evidenti in entrambi i campi polmonari, come indicato dalle frecce e dalle linee.

Caso clinico 1

- La paziente rifiutò il trattamento convenzionale del cancro e decise di ricevere vitamina C ad alte dosi somministrata per via endovenosa alla dose di 65 g due volte a settimana.
- Iniziò dall'ottobre 1996 e continuò per 10 mesi.
- Usò anche altre terapie alternative: estratto di timo, N-acetilcisteina, niacinamide ed estratto di tiroide intero .
- Nel giugno 1997 i risultati della radiografia del torace **erano normali**, ad eccezione di un'anomalia rimanente nel campo polmonare sinistro, probabilmente una cicatrice polmonare

Caso clinico 1



Radiografia del torace, giugno 1997, che mostra la regressione delle lesioni; la freccia indica un'anomalia residua di esito cicatriziale.

Caso clinico 1

- Nell'ottobre 2001 alla radiografia è stata rilevata una nuova massa di 3,5 cm di diametro nel polmone anteriore destro. Una biopsia transtoracica rivelò un carcinoma a piccole cellule del polmone.
- La paziente ha optato per le iniezioni di vitamina C per via endovenosa. La massa polmonare è rimasta costante in termini di dimensioni radiologiche, sia nel maggio sia nell'agosto 2002, ma nell'ottobre del 2002 era aumentata raggiungendo i 4 cm di diametro.
- All'inizio di novembre si sviluppava iponatremia. Morì poco dopo e non fu eseguita nessuna autopsia.
- Da notare che, **più di 4 anni dopo aver interrotto la terapia con vitamina C** per via endovenosa e con il carcinoma a cellule renali **in completa remissione**, è stato diagnosticato un carcinoma polmonare a piccole cellule **primario** in questa paziente, che era un fumatore di sigarette di vecchia data.
- Il secondo tumore non ha risposto alla terapia con vitamina C ad alte dosi. Dalla storia clinica sembra che il tumore rimase una dimensione costante per molti mesi e probabilmente progredì lentamente fino alla sua morte circa un anno dopo la diagnosi, nonostante la ripresa della terapia con vitamina C per via endovenosa.

Caso clinico 2

- Nel 1996 ad un uomo di 49 anni con ematuria venne diagnosticato un tumore primitivo alla vescica con molteplici tumori satelliti che si estendevano per 2-3 cm attorno ad esso.
- Venne eseguita la resezione transuretrale del tumore primitivo e dei suoi satelliti tumorali.
- Il paziente ha rifiutato la chemioterapia o la radioterapia sistemica o intravesicale e ha invece scelto il trattamento con vitamina C per via endovenosa.
- Ha ricevuto 30 g di vitamina C due volte a settimana per 3 mesi, seguiti da 30 g una volta ogni 1-2 mesi per 4 anni, intervallati da periodi di 1-2 mesi durante i quali ha avuto infusioni più frequenti.
- La revisione istopatologica al NIH ha rivelato un carcinoma a cellule di transizione papillare di grado 3/3 che ha invaso la muscolatura propria.
- Ora, **9 anni dopo la diagnosi, il paziente è in buona salute senza sintomi di recidiva o metastasi.** Il paziente ha usato i seguenti supplementi: estratto botanico, condroitin solfato, cromo picolinato, olio di lino, glucosamina solfato, acido α -lipoico, *Lactobacillus acidophilus* e *L. rhamnosus* e selenio

Caso clinico 3

- In una donna di 66 anni nel gennaio 1995 fu trovata una grande massa paraspinale sinistra contigua al muscolo ileopsoas a livello di L4-5.
- La massa misurava di 3,5-7 cm trasversalmente e di 11 cm nella direzione craniocaudale, con evidenza di estensione nel muscolo paraspinale posteriore e invasione ossea.
- I risultati della radiografia del torace erano normali. **Un campione bioptico aperto era diagnostico di un linfoma diffuso a grandi cellule B.**
- La pz. **ha accettato** un corso di 5 settimane di radioterapia locale, ma poi **ha rifiutato** la chemioterapia, scegliendo invece di ricevere la vitamina C per via endovenosa.
- Ha ricevuto 15 g di vitamina C due volte a settimana per circa 2 mesi, 15 g una volta a due volte a settimana per circa 7 mesi e poi 15 g una volta ogni 2-3 mesi per circa 1 anno.
- Questo è iniziato a metà gennaio 1995 in concomitanza con la radioterapia. A quel tempo erano palpabili un linfonodo ascellare sinistro di 1 cm di diametro e un linfonodo ascellare destro di 1,5 cm di diametro.

Caso clinico 3

- Due settimane dopo, agli inizi di febbraio 1995, i linfonodi ascellari destro e sinistro rimanevano palpabili e un nuovo linfonodo cervicale sinistro di 1 cm di diametro e un nuovo linfonodo sopraclaveare sinistro più largo di 1 cm erano evidenti all'esame obiettivo.
- La terapia con vitamina C per via endovenosa è continuata. Tre settimane più tardi i linfonodi sopraclaveari e cervicali non erano più palpabili, il nodo ascellare sinistro era scomparso e il nodo ascellare destro aveva dimensioni inferiori a meno di 1 cm.
- Dopo altre 3 settimane, a metà marzo 1995, non vi era linfadenopatia nel collo e assenza di linfadenopatia ascellare palpabile.
- Alla fine di aprile 1995 è stato rilevato un nuovo linfonodo cervicale sinistro e la revisione istopatologica ha identificato un campione bioptico identico al tumore originale.
- La paziente ha nuovamente rifiutato la chemioterapia e ha continuato il suo programma di iniezioni di vitamina C per via endovenosa. Due mesi dopo, nel giugno del 1995, vi era una marcata linfadenopatia di sinistra 3 cm, con linfonodi ascellari destri, ma assenza di adenopatia nell'ascella sinistra.

Caso clinico 3

- Quattro mesi dopo, nell'ottobre del 1995, un singolo nodo submandibolare destro era palpabile, ma la zona supraclavicolare e tutte le altre aree, comprese le ascelle, non avevano linfonodi palpabili.
- Nel maggio 1996 era presente un nodo cervicale anteriore sinistro di 1,5 cm, ma non vi era altra adenopatia. La terapia a base di vitamina C per via endovenosa è proseguita fino alla fine di dicembre 1996, momento in cui il paziente era in condizioni normali di salute e non presentava alcun segno clinico di linfoma.
- La paziente rimane in **condizioni normali di salute 10 anni** dopo la diagnosi di linfoma diffuso a grandi cellule B, mai sottoposto a chemioterapia.
- L'esame istopatologico della massa paraspinale primitiva presso l'NIH ha confermato un linfoma diffuso a grandi cellule B allo stadio III, con una rapida frequenza mitotica.
- I pazienti con **linfoma diffuso a cellule B diffuse di III stadio non hanno una prognosi infausta**. Questo caso è insolito in quanto la paziente ha rifiutato la chemioterapia, che avrebbe potuto produrre una remissione a lungo termine. Tuttavia, la guarigione si è verificata in concomitanza con le infusioni di vitamina C per via endovenosa.