

Motivazioni a supporto dell'impiego della Vitamina C per il COVID-19 e gli altri virus

A cura del Comitato di Redazione del Servizio di Notizie di Medicina Ortomolecolare

(OMNS, 3 aprile 2020) Il numero delle epidemie sembra destinato a crescere: nei 200 anni del XIX e XX secolo ci sono state 98 epidemie, 14 delle quali con 1.000 o più morti. Tuttavia, se consideriamo solo gli ultimi 20 anni, ci sono state 63 epidemie, delle quali già 11 con oltre 1.000 morti. La recente pandemia COVID-19 conferma questa tendenza preoccupante, accentuata dai viaggi ad alta velocità del moderno mondo iper connesso. [1-5]

Vaccini

La ricerca e lo sviluppo di vaccini e farmaci specifici per i virus richiedono minimo alcuni anni per lo sviluppo e la distribuzione per l'impiego mondiale, ammesso che sia possibile. Nella storia dell'umanità non è mai stato disponibile un vaccino per fermare una grave pandemia in corso. Non abbiamo avuto il vaccino per il virus della SARS, né per quello della MERS. Non possiamo aspettarci un vaccino contro il COVID-19 per la maggior parte della popolazione mondiale in tempi brevi e con ogni probabilità questa tendenza continuerà per il prossimo futuro. È la natura stessa del processo: i vaccini sono sempre in reazione a un nuovo focolaio e la *Ricerca & Sviluppo* dei vaccini richiede molto tempo. Anche se un vaccino per COVID-19 divenisse disponibile, arriverà troppo tardi e il mondo sarà comunque scombussolato, avremo perdita di vite e l'economia sarà danneggiata. Una strategia vaccinale, sebbene auspicabile, non è praticabile visto l'attuale processo di R&S. [4,5]

La medicina integrativa è efficace e pratica

I leader mondiali della politica, della scienza, della medicina e dell'industria devono rifletterci con molta attenzione. Dobbiamo affrontare la realtà della crisi attuale e cercare altrove modi proattivi, più efficaci e pratici per prevenire e fermare le principali pandemie quali il COVID-19. L'approccio medico integrativo, che impiega integratori sicuri come vitamina C, vitamina D, zinco e altri nutrienti, è estremamente rilevante. Si tratta di un approccio proattivo, efficace ed estremamente pratico per affrontare l'attuale pandemia. Il trattamento con vitamina C ad alte dosi è stato ampiamente utilizzato dai Pronto Soccorso e dalle Unità di Cura Intensiva per prevenire la morte da polmonite associata alla SARS. [6-21] Questo trattamento richiede la dovuta attenzione e sicuramente giustifica ulteriori studi. Se vogliamo trovare qualcosa di buono in questa tragedia mondiale del COVID-19, c'è che forse ci ha preparato per future pandemie.

Ruolo della vitamina C nel corpo

La vitamina C è il principale antiossidante sistemico extracellulare e, qualora somministrato a dosi elevate, per via orale (3-10 gr/die) o IV (10-50 gr/die, ecc.), può agire come antiossidante e prevenire la tossicità dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) e dei virus. Si ossida attraverso la

donazione di un elettrone per ridurre un ROS, e può essere rigenerato attraverso una varietà di meccanismi, tra cui la riduzione di enzimi e altri antiossidanti.

La vitamina C può supportare antiossidanti intracellulari come il GSH (glutazione) e la catalasi quando il carico di ROS è grave. La vitamina C può rigenerare il GSH quando è esaurito da un forte stress. Il ruolo della catalasi è principalmente quello di ridurre il perossido di idrogeno e può funzionare insieme a SOD e vitamina C per proteggere le cellule. Tuttavia catalasi e SOD sono molecole di grandi dimensioni e non svolgono lo stesso ruolo della vitamina C (ascorbato) che è una piccola molecola e può donare elettroni a qualsiasi ROS con cui giunge a contatto, inclusa la vitamina E ossidata e molte altre molecole che potrebbero essere danneggiate dai ROS - nello spazio intracellulare o extracellulare. [22]

La vitamina C rafforza anche il sistema immunitario, promuovendo la chemiotassi, la crescita e l'attività di alcune cellule immunitarie (macrofagi, linfociti, cellule *natural killer*) che consentono al corpo di combattere più efficacemente un'infezione. [22]

La vitamina C ha molti altri ruoli in cui funge da co-fattore specifico per le reazioni biochimiche, ad esempio nella sintesi dell'aggregano e del collagene in cui è necessaria per la reticolazione delle fibre lunghe in una matrice 3D, nell'assorbimento del ferro, nel metabolismo di molti composti biochimici essenziali tra cui la carnitina e alcuni neurotrasmettitori (ad es. noradrenalina, serotonina). Pertanto è essenziale per il recupero da danni causati da infezioni virali o batteriche, nonché per il normale funzionamento del cervello e molte sequenze biochimiche essenziali. [22]

Inoltre, quando il corpo è sottoposto a forte stress, ad esempio durante il recupero dopo esposizione a tossine, chirurgia o SARS, il livello di vitamina C può essere talmente ridotto da non poter più svolgere le sue funzioni antiossidanti dirette o indirette o molti altri dei suoi specifici ruoli nel metabolismo biochimico. Questo a sua volta può esaurire gli altri antiossidanti, ad es. GSH e vitamina E, provocando gravi danni ossidativi all'interno delle cellule che normalmente impedirebbero.

Nella terapia endovenosa ad alta dose di vitamina C (IVC), si ritiene che la vitamina C sia un pro-ossidante selettivamente in alcuni tipi di cellule, il che le consente di uccidere specifici tipi di cellule. Questa funzione si esplica in alcuni tipi di cancro e anche nell'iperinfiammazione immunitaria. [23-30]

Nel complesso, la vitamina C ha una varietà di effetti che non sono replicati da altri antiossidanti intracellulari. Supporta gli antiossidanti intracellulari ed è necessaria come co-fattore specifico in molte reazioni biochimiche critiche in molti organi.

Dosaggio della vitamina C: effetti

L'IVC può fornire livelli plasmatici molto più elevati rispetto alle dosi orali. Tuttavia, i livelli di picco di vitamina C IV diminuiscono rapidamente. Sebbene l'IVC possa essere somministrata continuamente, nella pratica si preferisce intervenire a intervalli. Le dosi orali assunte regolarmente (cioè in dosi divise durante il giorno) possono mantenere un livello uniforme (ma inferiore). [25-30]

Si pensa che il livello più basso di vitamina C prodotta per via orale fornisca una funzione antiossidante. Tuttavia, si ritiene che le dosi più elevate fornite dall'IVC causino uno stato pro-ossidante all'interno di cellule come le cellule tumorali prive di enzimi antiossidanti, in cui l'elevato livello di vitamina C genera H₂O₂ (perossido di idrogeno) e altri radicali liberi provocando la morte cellulare. Poiché la vitamina C ha una struttura simile al glucosio (zucchero), le cellule tumorali,

che hanno un alto tasso metabolico e trasportano grandi quantità di zucchero nella cellula, trasportano anche grandi quantità di vitamina C. Si ritiene che questo sia uno dei meccanismi attraverso il quale le dosi elevate di vitamina C sono efficaci contro il cancro. [23-30]

In altri tipi di cellule, che hanno un basso tasso metabolico ma hanno anche enzimi antiossidanti, si ritiene che la stessa dose elevata di vitamina C non provochi uno stato pro-ossidante, ma mantenga uno stato anti-ossidante. Di conseguenza, si ritiene che lo stesso livello di vitamina C nel flusso sanguigno funzioni in modo diverso nei diversi tipi di cellule.

L'assorbimento delle dosi orali di vitamina C dipende dal livello sanguigno: quando è alto, l'assorbimento intestinale è basso. Ma quando il livello del sangue scende a causa dello stress ossidativo, ad esempio per una malattia, l'assorbimento aumenta. Inoltre, il livello ematico da basse dosi orali di vitamina C (100-200 mg) è regolato dal trasporto attivo dipendente dal livello nei reni che mantiene un livello plasmatico di soglia (50-100 μM o $\mu\text{mol/L}$) e il resto viene escreto nelle urine. Per dosi orali più elevate (500 - 5.000 mg o più), l'assorbimento può essere molto più basso (dal 50% fino al 10% o meno), a seconda del livello ematico e dello stress ossidativo. Il livello ematico derivante da una dose orale può richiedere fino a diverse ore per raggiungere il suo picco. Pertanto, dosi orali più elevate assunte ad intervalli durante il giorno (ad esempio 3.000-10.000 mg/die in dosi divise) possono produrre livelli plasmatici più elevati (200-400 $\mu\text{mol/L}$). Ma l'IVC (1-200 gr) può produrre concentrazioni plasmatiche fino a 20 mmol/L (fino a 100 volte maggiore di quanto possibile mediante somministrazione orale) entro 1-2 ore dalla somministrazione. Tuttavia, dopo una singola trasfusione IVC, il livello di picco più elevato diminuisce della metà ogni mezz'ora. Pertanto, per mantenere un livello relativamente costante dall'IVC sono necessarie trasfusioni a intervalli brevi o IVC continui. Per un confronto, la glicemia in genere varia da 4 mmol/L a 6 mmol/L in persone senza diabete. [25-27]

Pertanto, i livelli raggiunti da una singola dose elevata di IVC possono apparentemente passare attraverso fasi antiossidanti e pro-ossidanti dopo la somministrazione. Con questa conoscenza, i trattamenti per il cancro possono adeguare le dosi e i tempi della somministrazione dell'IVC per mantenere l'effetto pro-ossidante per le cellule tumorali. Anche un aumento transitorio del livello di vitamina C di una infusione di IVC può avere un effetto fisiologico prolungato, come l'inattivazione virale diretta e l'*up-regulation* delle cascate immunitarie.

Prevenzione delle infezioni virali

Per prevenire l'infezione da virus e batteri, la vitamina C (capsule di acido ascorbico o cristalli di acido ascorbico o ascorbato di sodio) disciolti in acqua o succo è stata assunta a dosi orali basse e alte (da 200 mg/die a 10.000 mg/die). Il limite superiore per una dose orale è definito dalla "tolleranza intestinale" al di sopra della quale la dose non viene assorbita nell'intestino e provoca un effetto lassativo. Questa dose è determinata dalla necessità del corpo di assorbire la vitamina C dall'intestino nel flusso sanguigno. Poiché il livello di vitamina C nel corpo varia in base al livello di stress ossidativo, varia anche la quantità di vitamina C assorbita dall'intestino. [27-30]

In genere molti individui possono tollerare un totale di 1000-3000 mg/die in dosi orali suddivise e intervallate, che possono quindi mantenere un livello relativamente costante di vitamina C nel flusso sanguigno. Alcuni organi (ad es. fegato, cervello, occhi, ecc.) trasportano attivamente la vitamina C per mantenere un livello superiore a quello fornito dal sangue. Si ritiene che questo stato di un livello relativamente alto di vitamina C mantenuta in tutto il corpo riduca il rischio di infezione virale aiutando il sistema immunitario a rilevare e distruggere microbi estranei come virus che attaccano la rinofaringe e i polmoni. Inoltre, dosi orali di vitamina C possono denaturare

direttamente i virus. [29]

Vitamina C Liposomiale

La vitamina C liposomiale viene assorbita nell'intestino da un meccanismo diverso. I liposomi contenenti vitamina C possono legarsi direttamente alle cellule intestinali per rilasciare il loro contenuto di vitamina C che pertanto non richiede trasporto attivo. Il livello massimo raggiungibile con dosi orali di vitamina C liposomiale è quindi più elevato rispetto alla vitamina C normale. Tuttavia, dal momento che il meccanismo di assorbimento della vitamina C liposomiale differisce dal trasporto attivo della vitamina C normale, entrambe le forme possono essere prese insieme per aumentare il livello nel flusso sanguigno (fino a 400-600 µM/L), maggiore della sola forma normale. [29]

IVC ad alte dosi: trattamento dello stress grave

Con shock, traumi o sepsi gravi, i livelli ematici di ascorbato scendono in genere vicino allo zero. Per ripristinare il livello di ascorbato, devono essere somministrati diversi grammi di vitamina C. [30] Per trattare la polmonite e l'iperinfiammazione causate da COVID-19, la vitamina C è stata somministrata a dosi elevate, sia per via orale che per IVC. Alcuni protocolli IVC hanno specificato dosi di 1000-3000 mg ad intervalli durante il giorno. Altri protocolli IVC hanno specificato dosi fino a 10-20 grammi al giorno per diversi giorni o settimane e anche fino a 50-100 grammi al giorno, se necessario per diversi giorni. [6-21]

Nelle infezioni polmonari gravi, una "tempesta di citochine" genera ROS che possono essere efficacemente trattate con dosi di 30-60 gr/die di vitamina C. Allo stesso tempo, un livello relativamente alto di vitamina C può promuovere una miglior chemiotassi dei globuli bianchi (neutrofili, macrofagi, linfociti, cellule B, cellule NK). [14-20]

C orale ad alte dosi

Quando il corpo è colpito da grave stress, le integrazioni orali di vitamina C con quantità di 20.000 mg/die o anche 50.000-100.000 mg/die, in dosi divise, possono essere sorprendentemente ben tollerate perché vengono impiegate rapidamente nell'alleviare un'infiammazione critica, ad es. polmonite SARS. In questo caso, il livello di vitamina C nel flusso sanguigno non aumenterà molto al di sopra di 200-300 µmol/L, anche se in circostanze normali una dose orale molto più bassa produrrebbe lo stesso livello nel sangue. Il motivo è che la vitamina C viene ossidata nel processo di attacco dell'agente infiammatorio, ad es. infezione virale, in modo che l'intestino può assorbire una maggiore quantità di vitamina C di quanto normalmente possibile. In questa gamma di alte dosi orali, si ritiene che la vitamina C funzioni come antiossidante. [27-30]

Ferro: pro-ossidante

Il ferro può agire in combinazione con la vitamina C per provocare una potente reazione di ossidazione (la "reazione Fenton") che genera radicali liberi. Per le persone che abbiano un eccesso di ferro, la vitamina C può causare questo problema e generare perossido di idrogeno in tutto il corpo. Normalmente questo tipo di reazione è limitato dall'enzima "catalasi" che degrada il

perossido di idrogeno. Tuttavia, alcuni virus contengono un atomo di ferro che, in presenza di vitamina C, può aiutare a denaturare il virus stesso. Come accennato in precedenza, la vitamina C può causare una reazione simile quando viene assorbita ad alti livelli nelle cellule tumorali. Pertanto si ritiene che la vitamina C possa agire come antiossidante per alcuni organi e tipi di cellule e come pro-ossidante per altri tipi di cellule, ad es. virus. In aggiunta si ritiene che la vitamina C sia in grado di "neutralizzare" i virus anche direttamente, poiché i loro siti di legame contengono radicali liberi. [29,31]

Pro-ossidante vs. anti-ossidante

Questa duplice funzione anti-pro-ossidante sembra dipendere dalla dose e dal livello. Qual è la dose migliore, dato che si ritiene che una bassa dose di IV fornisca antiossidazione, ma una dose elevata dovrebbe fornire pro-ossidazione? Quale azione funziona meglio contro un virus? Queste domande sono in cima alla lista della ricerca attuale. Si ritiene che la dose specifica per uccidere il cancro sia nell'intervallo pro-ossidante elevato. Ma non è noto quale gamma di dosi orali o IVC sia la migliore per il trattamento dei virus. Apparentemente, un singolo trattamento IVC a dose relativamente bassa può aumentare i livelli del flusso sanguigno solo transitoriamente e generare livelli ematici che vanno dall'antiossidante al pro-ossidante, e quindi di nuovo all'antiossidante, che possono colpire diversi tipi di cellule bersaglio. Il dosaggio IVC continuo o a breve intervallo può consentire di sfruttare tutti i meccanismi antivirali diretti e indiretti dell'ascorbato. Ad esempio, dosi di 10 g ogni 6 ore potrebbero adattarsi a questo scopo.

Vitamina D, zinco

Molti studi hanno dimostrato l'efficacia della vitamina D (2000-5000 UI/die) per aiutare il corpo a prevenire le infezioni virali. Il livello di vitamina D nei pazienti con influenza è inferiore rispetto agli individui sani. Per coloro che non assumono integratori di vitamina D, il livello di vitamina D corporea è più basso in inverno e all'inizio della primavera - che coincide con la stagione influenzale. In uno studio svolto su pazienti anziani ricoverati in ospedale, quelli con maggior frequenza di polmonite avevano una grave carenza di vitamina D. [32-43] Inoltre, gli integratori di zinco (20-50 mg/d) sono noti come aiuto del sistema immunitario nel contrastare le infezioni virali, in particolare inibendo la replicazione virale. [22,44]

Dosi ottimali per la prevenzione e il trattamento del COVID-19

Il tema dell'azione dose-dipendente della vitamina C può essere importante per la prevenzione e il trattamento di infezioni virali relativamente innocue e anche per il trattamento della polmonite SARS grave da COVID-19 e altre infezioni simil-influenzali. Nel trattamento del COVID-19, probabilmente abbiamo bisogno sia degli effetti antivirali che antiossidanti della vitamina C. Sappiamo che la vitamina C ad alte dosi può avere attività pro-ossidante, ma se il dosaggio è troppo alto (e cosa definisce 'troppo alto' ?), ciò non va ad aggiungere forse un effetto pro-ossidante a uno stress ossidativo già elevato? Con i protocolli che specificano 30-50 grammi di IVC, come può essere giustificata scientificamente questa dose?

Inoltre, i dati esistenti di molti decenni di studi mostrano che la vitamina C per via orale può prevenire l'infezione virale. Sarebbe utile che un *panel* NIH studiasse ulteriormente la prevenzione del COVID-19 con vitamina C orale promuovendone l'innalzamento delle quantità orali. L'infezione

da COVID-19 sembra durare più a lungo del comune raffreddore. Diversi pazienti COVID-19 che sono migliorati con una dose elevata di vitamina C non sono guariti rapidamente, il che implica che le alte dosi dovrebbero essere proseguite oltre la degenza ospedaliera.

Molti studi sull'effetto della vitamina C sulle infezioni e sul cancro sono stati ostacolati da una dose, durata o frequenza inefficaci. Per ottenere il massimo effetto, le dosi orali di vitamina C relativamente alte (10.000-50.000 mg/die in dosi divise) devono essere mantenute per alcuni (o molti) giorni e la frequenza della dose deve essere adeguata a garantire un livello relativamente alto nel flusso sanguigno. Inoltre, è importante il trattamento precoce di un'infezione virale. La vitamina orale C (1000 mg a intervalli di 1-2 ore) deve essere iniziata immediatamente dopo aver notato i primi sintomi di un'infezione. Per i pazienti gravemente malati con polmonite, l'inizio precoce di un protocollo IV di vitamina C può essere critico. [14-19] Gli studi che non hanno osservato queste precauzioni spesso non hanno riscontrato molti benefici.

Conclusione

L'integrazione di vitamina C, sia per via orale che per via endovenosa, è un trattamento eccellente, relativamente semplice ed economico sia per le persone non infette a casa, come per le persone gravemente malate in ospedale. Si è dimostrata efficace nel trattamento di molte infezioni virali, inclusa la polmonite SARS. Con dosaggi elevati e precoci, a intervalli regolari, la vitamina C può combattere efficacemente contro sepsi, iperinflammazione e alti carichi virali e consentire ai pazienti in terapia intensiva di recuperare rapidamente. In combinazione con un approccio integrativo globale alla gestione della salute, la vitamina C, la vitamina D, lo zinco e altre vitamine e minerali essenziali possono prevenire e curare efficacemente il COVID-19. Tuttavia, i meccanismi e i benefici relativi di diverse dosi, sia per via orale / liposomiale che per via endovenosa, richiedono ulteriori studi.

Effetti collaterali e precauzioni

Acido ascorbico per via endovenosa

La maggior parte delle IVC viene somministrata come soluzione isotonica di ascorbato di sodio. L'acido ascorbico può anche essere somministrato per via endovenosa con molta attenzione - può pungere un po' - e può essere somministrato con solfato di magnesio o cloruro di magnesio. Comunque la forma più utilizzata è l'ascorbato di sodio. Diluenti compatibili: cloruro di sodio allo 0,9% (soluzione salina normale), cloruro di sodio allo 0,45% (soluzione salina semi-normale), Lattato di Ringer(LR), combinazioni destrosio/saline o combinazioni soluzioni di destrosio/LR. Tuttavia, le soluzioni di destrosio dovrebbero essere evitate perché competono per il trasporto della vitamina C nelle cellule, poiché entrambe queste molecole impiegano lo stesso trasportatore di membrane. Per infusione endovenosa: aggiungere a un grande volume di diluente e infondere lentamente. Sono state utilizzate anche velocità di infusione più rapide e meno diluente. [14-19]

Osmolarità IV

Per esperienza, sappiamo che l'osmolarità di una trasfusione IV è più importante del pH (fino a quando non diventa paravenosa, ovviamente). Ecco un consiglio fornito al nostro collega italiano due settimane fa: somministrare IVC in aggiunta alla vitamina C per via orale (è una cosa

paradossale che i pazienti generalmente tollerano più C per via orale il giorno in cui ricevono IVC). Calcoliamo l'osmolarità per tali infusioni. È importante per le persone sotto stress ossidativo. Se l'osmolarità dell'IV è al di fuori dell'intervallo serico normale, può provocare il collasso o la trombosi di una vena. L'osmolarità totale in un'infusione è la somma dell'osmolarità di tutti i componenti. L'osmolarità totale, mOsm/ml, è data da $mOsm \text{ totali} / \text{Volume totale}$. Il valore si aggira su 0,28 adattando il valore rispetto alla dimensione della vena. Un'infusione di 20 grammi è quasi al limite per aggiungere sia gluconato di calcio che bicarbonato.

Effetti collaterali del trattamento IVC

- Le dosi elevate di AA per via endovenosa possono ridurre la glicemia, il potassio, il calcio.
- Un sovraccarico di liquidi da una serie di IV può causare insufficienza cardiaca congestizia.
- Le letture del livello di glucosio possono risultare erroneamente elevate perché il glucosio ha una forma simile alla vitamina C. [25]
- È importante monitorare i livelli di glucosio nel sangue e sodio, potassio, calcio se il paziente è sintomatico dopo una dose elevata di ascorbato (acido o tamponato).
- Non è necessario verificare la sicurezza dell'ascorbato: non esiste un limite superiore al quale non è sicuro. La logica per il controllo dell'ascorbato è quella di assicurarsi di un livello efficace, che dipende dalla gravità del quadro clinico.
- Gli effetti collaterali dell'IVC ad alte dosi sembrano minimi. In uno studio, su circa 9000 pazienti esaminati, solo 1% ca ha riportato effetti collaterali minori che includevano: letargia, affaticamento, cambiamento dello stato mentale e irritazione delle vene. Studi di sicurezza più recenti di IVC ad alte dosi mostrano solo effetti collaterali minori e nessun evento avverso oltre a quanto ci si potrebbe aspettare dalla malattia di base o dalla chemioterapia. [25]

Ossalato da vitamina C

Sebbene il corpo metabolizzi la vitamina C per produrre piccole quantità di ossalato, per i soggetti con normale funzionalità renale la vitamina C IV non contribuisce ai calcoli renali di ossalato di calcio. [25,45] Le fonti più importanti di ossalato per la maggior parte degli individui sono la quantità di verdure crocifere, tè e altre fonti nella dieta. Questi ossalati si legano con l'eccesso di calcio presente nei latticini, negli alimenti arricchiti e negli integratori. Per prevenire i calcoli di ossalato, in generale, e quando si assume vitamina C per via orale, è importante assumere adeguate quantità di liquidi ed evitare livelli eccessivi di calcio nella dieta. Inoltre, gli integratori di magnesio (300-500 mg/die, in forma di malato, citrato o cloruro) possono impedire al calcio di precipitare con l'ossalato per formare calcoli. [46,47]

Carenza di G6P6, emocromatosi

Per alcuni soggetti con una mutazione del gene Glucose-6 fosfato deidrogenasi, alti livelli di vitamina C nel sangue possono causare anemia e lisi dei globuli rossi. Questo problema genetico si riscontra più comunemente negli individui con ascendenza africana o mediorientale. Se avete questo raro disturbo, potreste voler limitare il dosaggio di vitamina C. Si ritiene che dosi moderate siano accettabili. Prima di assumere integratori di vitamina C o terapia IVC, potreste voler discutere questo problema con il vostro medico. [25, 48]

Trattamento con vitamina C per l'HIV

La ricerca di Linus Pauling, negli ultimi anni di vita, verteva sull'HIV. Con fondi privati e una sovvenzione della Shipbuilding Industry Foundation in Giappone, iniziò un esperimento in vitro sull'effetto della vitamina C sull'HIV. Nel 1990 ha pubblicato i risultati: la replicazione (moltiplicazione) dell'HIV è stata ridotta di oltre il 99% dalla vitamina C. [49]

Uno dei coautori, Raxit Jariwalla, ha affermato di aver confrontato l'effetto della vitamina C con quello dell'AZT, farmaco dell'inibitore dell'HIV. In questo test in vitro, le colture cellulari sono state pretrattate con acido ascorbico (vitamina C) o con AZT. Si è scoperto che l'attività enzimatica indotta artificialmente, che è una misura della replicazione dell'HIV, è stata notevolmente ridotta dalla vitamina C (con effetto dose dipendente: maggiore è la concentrazione, maggiore è l'effetto). Il farmaco AZT per l'HIV non ha mostrato risultati significativi [50].

Riferimenti

1. The 10 deadliest epidemics throughout history. Health24. <https://www.health24.com/medical/infectious-diseases/news/the-10-deadliest-epidemics-throughout-history-20170928>.
2. The Most Dangerous Epidemics in U.S. History. Healthline. <https://www.healthline.com/health/worst-disease-outbreaks-history>.
3. List of Epidemics. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_epidemics.
4. Fauci NEJM article about COVID-19: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2002387>.
5. Fauci (2020) Dr. Fauci: You don't make the timeline, the virus does. (Endorses use of vit C, D) <https://www.youtube.com/watch?v=xkyO1DTqoWQ&feature=youtu.be>.

Vitamin C e COVID-19

6. Gage J (2020) New York hospitals giving patients 16 times the daily recommended dose of vitamin C to fight coronavirus. Washington Examiner, March 24, 2020 <https://www.washingtonexaminer.com/news/new-york-hospitals-giving-patients-16-times-the-daily-recommended-dose-of-vitamin-c-to-fight-coronavirus>.
7. Frieden T (2020) Former CDC Chief Dr. Tom Frieden: Coronavirus infection risk may be reduced by Vitamin D. <https://www.foxnews.com/opinion/former-cdc-chief-tom-frieden-coronavirus-risk-may-be-reduced-with-vitamin-d>.
8. Cheng R. (2020) Can early and large dose vitamin C be used in the treatment and prevention of COVID-19? Medicine Drug Discov. In Press, Journal Pre-proof. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098620300154>.
9. Mongelli L, Golding B (2020) New York hospitals treating coronavirus patients with vitamin C. NY Post March 24, 2020 <https://nypost.com/2020/03/24/new-york-hospitals-treating-coronavirus-patients-with-vitamin-c>.
10. Cheng R (2020) NY Hospitals' use of Vit C is applaudable, but the dosage is too small. <https://www.youtube.com/watch?v=NBbbncTR-3k>.

11. Cheng R (2020) Shanghai Expert Consensus on COVID-19 Treatment, March 21, 2020. Shanghai Expert Group on Clinical Treatment of New Coronavirus Disease. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2020, 38: Pre-published online. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.1000-6680.2020.0016 <http://www.drwlc.com/blog/2020/03/21/shanghai-expert-consensus-on-covid-19-treatment>.
12. Cheng R (2020) Hospital treatment of serious and critical COVID-19 infection with high-dose Vitamin C. Posted on March 18, 2020 by Dr. Cheng. <http://www.drwlc.com/blog/2020/03/18/hospital-treatment-of-serious-and-critical-covid-19-infection-with-high-dose-vitamin-c>.
13. Lichtenstein K (2020) Can Vitamin C Prevent and Treat Coronavirus? MedicineNet on 03/09/2020. <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=228745>.
14. Hemilä H, Chalker E (2020) Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. J Intensive Care 8:15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32047636>.
15. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. (2020) The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. Nutrients. 12(2). pii: E292. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31978969>.
16. ZhiYong Peng, Zhongnan Hospital (2020) Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>.
17. Li J. (2018) Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. Crit Care. 22:258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30305111>.
18. Hemilä H, Louhiala P (2007) Vitamin C may affect lung infections. J Roy Soc Med. 100:495-498. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2099400>.
19. Cheng R (2020) Successful High-Dose Vitamin C Treatment of Patients with Serious and Critical COVID-19 Infection Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n18.shtml>.
20. Erol A. (2020) High-dose Intravenous Vitamin C Treatment for COVID-19. Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n19.shtml>.
21. Player G, Saul AW, Downing D, Schuitemaker G. (2020) Published Research and Articles on Vitamin C as a Consideration for Pneumonia, Lung Infections, and the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2/COVID-19) Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n20.shtml>.

Vitamin C, sulle dosi

22. Gropper SS, Smith JL (2013) Advanced Nutrition and Human Metabolism, 6th Ed. Wadsworth, Cengage Learning. ISBN-13 9781133104056.
23. Cameron E, Pauling L. (1976) Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 73(10):3685-3689. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1068480>.

24. Cameron E, Pauling L. (1978) 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/279931>.
25. Carr AC, Cook J. (2018) Intravenous Vitamin C for Cancer Therapy - Identifying the Current Gaps in Our Knowledge. *Front. Physiol*. 9:1182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30190680>.
26. Ried K, Travica N, Sali A (2016) The acute effect of high-dose intravenous vitamin C and other nutrients on blood pressure: a cohort study. *Blood Press Monit*. 21:160-167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910646>.
27. Hickey S, Roberts HJ, Cathcart RF, (2005) Dynamic Flow: A New Model for Ascorbate. *J Orthomol Med*. 20:237-244. <http://orthomolecular.org/library/jom/2005/pdf/2005-v20n04-p237.pdf>.
28. Cathcart RF (1981) The Method of Determining Proper Doses of Vitamin C for the Treatment of Disease by Titrating to Bowel Tolerance *J Orthomol Psychiat*, 10:125-132. <http://orthomolecular.org/library/jom/1981/pdf/1981-v10n02-p125.pdf>
29. Levy TE (2011) *Primal Panacea*. Medfox Pub. ISBN-13: 978-0983772804.
30. Berger MM. (2009) Vitamin C Requirements in Parenteral Nutrition. *Gastroenterology* 137:S70-78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874953>.
31. Jalalzadeh M, Shekari E, Mirzamohammadi F, Ghadiani MH. (2012) Effect of short-term intravenous ascorbic acid on reducing ferritin in hemodialysis patients *Indian J Nephrol*. 22:168-173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087549>.

Vitamin D

32. Grant WB, Giovannucci E. (2009) The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol*. 1:215-219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592793>.
33. Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. (2015) Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 70:617-624. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25903964>.
34. McGreevey S, Morrison M. (2017) Study confirms vitamin D protects against colds and flu. *Harvard Gazette*, February 15, 2017. <https://news.harvard.edu/gazette/story/2017/02/study-confirms-vitamin-d-protects-against-cold-and-flu>.
35. Mamani M, Muceli N, Ghasemi Basir HR, Vasheghani M, Poorolajal J. (2017) Association between serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and community-acquired pneumonia: a case-control study. *Int J Gen Med*. 10:423-429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180888>.
36. Lu D, Zhang J, Ma C, Yue Y, et al (2018) Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr*. 51:435-439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477055>.
37. Slow S, Epton M, Storer M, et al. (2018) Effect of adjunctive single high-dose vitamin D3 on outcome of community-acquired pneumonia in hospitalised adults: The VIDCAPS randomised controlled trial. *Sci Rep*. 2018 Sep 14;8:13829. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30218062>.

38. Brance ML, Miljevic JN, Tizziani R, Taberna ME, et al. (2018) Serum 25-hydroxyvitamin D levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J.* 12:2220-2227. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29570946>.
39. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. (2019) The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 98(38):e17252. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31567995>.
40. Shirvani A, Kalajian TA, Song A, Holick MF. (2019) Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Sci Rep.* 9(1):17685. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31776371>.
41. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. (2020) A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 12(1). pii: E236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31963293>.
42. Grant WB, Anouti FA, Moukayed M. (2020) Targeted 25-hydroxyvitamin D concentration measurements and vitamin D3 supplementation can have important patient and public health benefits *Eur J Clin Nutr.* 74:366-376. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0564-0>.
43. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. (2020) Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Preprints 2020, 2020030235* <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0235/v2>.

Altri

44. Case HS (2017) *Orthomolecular Nutrition for Everyone: Megavitamins and Your Best Health Ever.* ISBN-13: 978-1681626574.
45. Prier M, Carr AC, Baillie N. (2018) No Reported Renal Stones with Intravenous Vitamin C Administration: A Prospective Case Series Study. *Antioxidants (Basel).* 7(5). pii: E68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29883396>.
46. Dean C. *The Magnesium Miracle.* 2nd Ed., Ballantine Books, 2017, ISBN-13: 978-0399594441.
47. Levy TE (2019) *Magnesium: Reversing Disease.* Medfox Pub. ISBN-13: 978-0998312408
48. Saul AW. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency <http://doctoryourself.com/G6PD.html>. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficiency>.
49. Harakeh S, Jariwalla RJ, Pauling L. (1990) Suppression of human immunodeficiency virus replication by ascorbate in chronically and acutely infected cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 87:7245-7249. <https://www.pnas.org/content/87/18/7245>.
50. Harakeh S, Jariwalla RJ. (1995) Ascorbate effect on cytokine stimulation of HIV production. *Nutrition.* 11:684-687. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8748252>.

Videos e audio sulla vitamina C:

Mary M, Ishaq S (2020a) Natural remedy could help the coronavirus.

<https://www.wdsu.com/article/a-natural-remedy-could-help-the-coronavirus/31935498>.

Mary, M. (2020b) Vitamin C and other ways to possibly boost your immune system.

<https://www.wvlv.com/video/news/local/vitamin-c-and-other-ways-to-possibly-boost-your-immune-system/289-a23e152f-03e3-4124-9c9c-56205e463a82>.

Sali A, Brighthope I (2020) NIIM Webinar - A Doctor's Advice: Looking After Your Wellness During Coronavirus - Session 2. <https://youtu.be/L02NfXyqrRw>.

Dean C, Levy T, Mary M, Gonzalez M. (2020) Infections and vitamin C. Radio Show.

<https://drcarolyndeanlive.com/2020/03/30/tonights-special-guest-dr-thomas-levy-infections-and-vitamin-c>.