

Vitamina C, il nutriente chiave della storia biologica e nutrizionale. (Rassegna)

Fabrizio Dresda

Liceo scientifico "G. Ferraris" - Taranto

RIASSUNTO *La vitamina C è uno dei nutrienti più importanti in assoluto, in quanto si rivela fondamentale per numerose funzioni fisiologiche e per lo stato di salute generale. La popolazione della moderna società industriale sembra però versare in una condizione di deficit subclinico cronico generalizzato della vitamina, così come l'epidemiologia e la fisiologia comparata dimostrano. Infatti, l'uomo e i primati superiori non sono in grado, insieme a pochissime altre specie animali, di sintetizzare l'acido ascorbico. Dal punto di vista evolutivo ciò si interpreta evidentemente dalla natura della dieta specifica che i primati antropomorfi presentano ed hanno sempre presentato a base di frutta e, al massimo, di qualche altro vegetale. Il passaggio relativamente recente, in termini biologici, che la specie umana ha conosciuto, da una dieta specifica frugivora, ricca di frutta e vegetali, ad una dieta aspecifica generalista ha determinato un inevitabile stato di ipoascorbemia diffusa che tanto ha inciso e che ancora incide profondamente sullo stato di salute dell'umanità civilizzata. Lo stato nutrizionale della vitamina e la diffusione storicamente elevata di patologie infettive e cronico-degenerative sembrano gettare nuova luce sul significato dei cambiamenti dietetici e nutrizionali intercorsi nel cammino evolutivo della specie umana.*

Parole chiave: Nutrizione; Dieta; Vitamina C; Acido ascorbico; Frugivoro; Evoluzione

ABSTRACT *Vitamin C. The key nutrient of biological and nutritional history. Vitamin C is one of the most important nutrients of all, as it is essential for numerous physiological functions and for the general state of health. However, the population of modern industrial society seems to be in a condition of chronic generalized subclinical vitamin deficiency, as demonstrated by epidemiology and comparative physiology. In fact, humans and higher primates are unable, together with very few other animal species, to synthesize ascorbic acid. From the evolutionary point of view this is evidently interpreted by the nature of the specific diet that anthropomorphic primates have and have always presented based on fruit and, at most, some other vegetable. The relatively recent switch, in biological terms, that the human species has known, from a specific frugivorous diet, rich in fruit and vegetables, to a generalist non-specific diet has determined an inevitable state of widespread hypoascorbemia that has had a great impact and still deeply effects on the state of health of civilized humanity. The nutritional status of the vitamin and the historically high prevalence of infectious and chronic-degenerative pathologies seem to shed new light on the significance of the dietary and nutritional changes that have taken place in the evolutionary path of the human species.*

Key-words: Nutrition; Diet; Vitamin C; Ascorbic acid; Frugivorous; Evolution

INTRODUZIONE

La vitamina C (o acido ascorbico) è la più nota fra le vitamine e forse anche la più importante, tanto da essere considerata tra i nutrienti imprescindibili e fondamentali per la specie umana. La sua carenza è ampiamente diffusa nella popolazione mondiale, potremmo dire endemica, e nel corso della storia è stata forse la maggiore fonte di sofferenze e malattie nelle popolazioni civilizzate [1]. L'analisi del suo stato nutrizionale ci aiuterà, quindi, ancor più di qualsiasi altro nutriente, a comprendere, anche in chiave bioevolutiva, la fisiologia nutrizionale della specie umana.

FUNZIONI BIOLOGICHE

La vitamina C è un nutriente molto importante per le tante ed alcune fondamentali funzioni fisiologiche che svolge nel metabolismo osseo, immunitario, ematico, energetico e neuroendocrino. In particolare, l'acido ascorbico è il più importante antiossidante idrosolubile e la sua facilità nel svolgere la funzione di antiossidante è dovuta ad una serie di fattori. Infatti, la vitamina è ubiquitaria (sia in ambiente intracellulare che extracellulare) ed è presente in concentrazioni importanti in tutto l'organismo (circa 40-80 μM nel sangue, 1 mM nei tessuti); reagisce con numerosi radicali liberi; gode di un trasporto attivo; è

prontamente disponibile; può essere rigenerata; è atossica a concentrazioni fisiologiche [1]. A livello intracellulare la vitamina C previene l'ossidazione di proteine ed acidi nucleici, mentre a livello ematico previene l'ossidazione delle lipoproteine e la perossidazione lipidica. Queste proprietà della vitamina sono talmente specifiche da non poter essere sostituita da nessun altro antiossidante od agente riducente come la superossido dismutasi, la catalasi, il glutatione ridotto, l'acido urico, il β -carotene o la vitamina E [1]. L'acido ascorbico presiede a numerose reazioni ossidoriduttive ed è coinvolto come cofattore in molte reazioni enzimatiche d'idrossilazione catalizzate da monossigenasi (Cu-dipendenti) e diossigenasi (Fe-dipendenti), nelle quali contribuisce a mantenere nella forma ridotta i cofattori metallici. In questo modo esso interviene nella sintesi del collagene, della carnitina e di diversi ormoni e neurotrasmettitori (catecolammine, ormoni peptidici). La vitamina C è anche necessaria per l'espressione genica di tutto il tessuto connettivo, compresa la matrice ossea, ma anche dell'elastina o della fibronectina [2]; infatti, la carenza di ascorbato, comportando la degradazione del collagene, interferisce con numerose strutture dell'organismo: pelle, osso, tendini, legamenti, arterie, gengive, dentina, articolazioni, valvole cardiache [1]. La vitamina partecipa nell'importantissimo sistema epatico microsomiale di detossicazione che vede la presenza anche del citocromo P450, sistema che, attraverso meccanismi di idrossilazione, neutralizza e permette l'escrezione di sostanze aspecifiche e xenobiotiche ed è fondamentale per la protezione dalla tossicità dei metalli pesanti (nichel, piombo, vanadio, cadmio, cromo). La vitamina è coinvolta nel metabolismo del ferro sia per il suo assorbimento che per la sua mobilitazione dai depositi. Dal punto di vista immunitario, essa concorre alla sintesi di interferoni, neutrofili e immunoglobuline. Infine, si suppone che la vitamina intervenga nella modulazione dell'espressione di numerosi geni [3].

BIOSINTESI E FISILOGIA COMPARATA

La centralità della vitamina C nella fisiologia umana, oltre che dalle funzioni biologiche svolte, ci viene confermata dalla fisiologia comparata. Infatti la vitamina viene sintetizzata da quasi tutti i vertebrati a partire dal D-glucosio. Una volta però che questo viene trasformato in acido L-gulonelattone, avviene che alcune specie siano prive dell'enzima gulonolattone ossidasi (GLO) che metabolizza il gulonolattone in 2-cheto-L-gulonelattone il quale viene spontaneamente, in modo non enzimatico, convertito in L-ascorbato [1,3]. L'enzima in questione, nelle oltre 4000 specie viventi di mammiferi, non è presente solo nelle cavie, in alcune specie di pipistrelli e nei primati del sottordine Anthroidea, comprendente l'uomo [1,4-6]. Significativo è però il fatto che i pochi mammiferi che non sintetizzano ascorbato, producano, invece, quantità notevolmente superiori di Superossido desmutasi (SOD) rispetto anche agli altri mammiferi. In questo modo, l'alta produzione di SOD libera questi organismi dal costo metabolico della produzione endogena dell'ascorbato e libera il glucosio non impegnato nella sua produzione a favore del fabbisogno energetico; tanto più quest'analisi trova conferma nella dieta di questi animali, la quale fornisce una elevata quantità di ascorbato esogeno [1,7]. Non a caso, sia l'uomo come i primati antropoidei, alcuni pipistrelli

ed alcuni uccelli privi del GLO, sono originariamente frugivori e ricavano proprio dalla frutta l'ascorbato di cui necessitano. Quindi, da quando il primate uomo, per cause di forza maggiore, si è spostato da regioni tropicali e subtropicali a zone temperate, ha dovuto cambiare la sua dieta specifica in una aspecifica, in cui alti livelli di acido ascorbico non erano più dominanti durante tutto l'anno. Questi cambiamenti verificatisi, nel corso della preistoria e dei periodi storici, hanno comportato gravi effetti collaterali, con la comparsa dello scorbuto e di altre patologie; il regime dietetico inappropriato e carente della vitamina C ha provocato la morte di più individui, causato più malattie e sofferenza e ha cambiato il corso della storia più che qualsiasi altro singolo fattore nutrizionale [7,8].

SIGNIFICATO CLINICO

Ipovitaminosi clinica e scorbuto

La carenza clinica della vitamina C porta ad una grave malattia denominata scorbuto che comporta: perdita di peso, emorragie, malessere generale, astenia, anemia, mialgia, perdita di riflessi, rarefazione ossea, perdita di denti e problematiche neuropsichiatriche (isteria, depressione, cambiamenti di personalità, ecc.). La morte spesso sopraggiunge per importanti emorragie interne e complicazioni respiratorie e renali. Si tratta di una vera e propria tragedia nutrizionale che ha comportato atroci sofferenze ed una altissima mortalità. Lo scorbuto per millenni ha imperversato nelle popolazioni civilizzate, tanto da poterla considerare come una delle malattie più antiche che si conoscano. La sua comparsa si fa risalire, come minimo, sin dalle origini della agricoltura e dall'adozione di una dieta di cereali conservati (privi praticamente di ascorbato) [2]. Infatti, la scarsa disponibilità di frutta, o comunque di vegetali, in particolar modo nei paesi extratropicali, e soprattutto nei lunghi mesi invernali, ha posto nei secoli le basi per la diffusione clinica o per lo meno subclinica della patologia. Non a caso, la decrescita dell'incidenza di scorbuto, almeno nella popolazione occidentale, a partire dai primi decenni del Novecento, coincide con la maggiore disponibilità di frutta e verdura (anche durante i mesi freddi), grazie ai moderni mezzi di trasporto e refrigerazione. Nonostante tutto lo scorbuto non è scomparso nella società contemporanea, interessando una parte non trascurabile della popolazione, compresa quella degli stessi stati sviluppati. Attualmente i più a rischio di una carenza clinica grave sono gli anziani (soprattutto quelli ospedalizzati), gli alcolisti, i tossicodipendenti, i tabagisti, i malati gravi, i soggetti con mutazioni genetiche ed i soggetti denutriti, con una dieta scarsa in frutta o, comunque, di vegetali freschi [9-12]. In ogni caso, bassissimi livelli di vitamina C non sono solo di rilevanza storica, infatti sono state riscontrate concentrazioni plasmatiche inferiori a 11 $\mu\text{mol/L}$ nel 10-93% della popolazione mondiale [10].

Ipovitaminosi subclinica

In realtà, se la carenza clinica di ascorbato è decresciuta nell'ultimo secolo, quella subclinica, o comunque la presenza di una concentrazione deficitaria e subottimale,

è ancora ampiamente diffusa nella popolazione industrializzata. Questo si verifica a causa della dieta e dello stile di vita moderni che depauperano fortemente le riserve della vitamina e ne innalzano notevolmente il fabbisogno senza poterlo a soddisfare. A conti fatti, la dieta onnivora moderna, nonostante la maggiore disponibilità e, in parte, il maggiore consumo di vegetali, non fornisce e né potrebbe fornire quantità di vitamina tali da soddisfare né il fabbisogno naturale e tanto meno quello indotto, di gran lunga superiore [1]. Infatti, nella migliore delle ipotesi, la moderna dieta industriale riesce a tamponare (spesso con l'uso di integratori) la comparsa precoce e vistosa di una sintomatologia clinica, ma lo scorbuto rappresenta solo lo stadio finale e letale di una carenza cronica che conosce in realtà differenti gradi di gravità e diverse modalità di manifestazione. L'organismo umano può soffrire di scorbuto biochimico senza mostrare segni di scorbuto clinico [13]; poiché l'organismo si adatta alle concentrazioni più basse di ascorbato consumando meno vitamina e facendo lavorare maggiormente i reni nel riassorbimento tubulare [2,7]. D'altronde, se i livelli submarginali di assunzione di acido ascorbico non sono tali da produrre le reazioni acute nocive dello scorbuto, sono però troppo bassi per mantenere per lungo tempo la sintesi del collagene a livelli ottimali; in questo modo possono essere l'innescò delle malattie del collagene, come le artropatie o le malattie reumatoidi, ma anche del processo di invecchiamento precoce sistemico [14]. Tra i sintomi aspecifici si possono rinvenire: debolezza, stanchezza, secchezza della cute (con una elastina carente di idrossiprolina), osteoporosi, malassorbimento di ferro o difficoltà di cicatrizzazione. Nella carenza subcliniche, vi è soprattutto uno stress ossidativo generalizzato, con aumento di radicali liberi e una diminuzione di ascorbato. In generale i soggetti con deficienza di ascorbato hanno un pool corporeo tra 300-600 mg [15].

L'importanza della vitamina C, d'altronde, si evince dalle numerose e gravi conseguenze derivanti da una sua carenza anche marginale; ovvero di come, con assunzioni inadeguate al fabbisogno reale, vengano fortemente favorite diverse e svariate patologie tipiche della civiltà, da quelle infettive a quelle cronico-degenerative [10,16,17]. Infatti, la vitamina C è assolutamente fondamentale per contrastare tutte le infezioni batteriche e virali (poliomielite, difterite, herpes, polmonite, tubercolosi, epatite, ecc.) [10]. La vitamina è fondamentale per il sistema immunitario, in quanto nel sistema umorale l'ascorbato promuove la sintesi di immunoglobuline e quindi la produzione di anticorpi (in particolare IgA, IgG, IgM), mentre in quello cellula-mediato interviene nella produzione di alcuni fattori del complemento (C1-esterasi), di interferoni ed aumenta l'efficacia dell'attività fagocitaria dei leucociti (potenziando la chemiotassi) [17,18]. L'importanza della vitamina C contro le infezioni è stata riscontrata in tutti i gruppi di animali. Essa è risultata benefica contro vari gruppi di agenti infettivi tra cui batteri, virus, funghi (*Candida albicans*) e protozoi; riducendo la mortalità in tutti i gruppi eziologici [10]. Le assunzioni e le concentrazioni di ascorbato sono anche fortemente correlate alle diverse patologie cardiovascolari (infarto, ipertensione, ictus, aterosclerosi, ecc.) attraverso il suo coinvolgimento nella sintesi di ossido nitrico (importante vasodilatatore). Inoltre, la vitamina protegge, in sinergia con la vitamina E, gli endoteli e le LDL dai danni ossidativi; contribuisce ad ab-

bassare i livelli dei trigliceridi, delle LDL del colesterolo e ad aumentare i livelli di HDL (protettivi delle arterie) [15,17,19,20]. La carenza di ascorbato è stata anche collegata all'insorgenza del diabete. Infatti, è stato dimostrato nelle cavie che la deplezione di ascorbato comporta iperglicemia ed una ridotta tolleranza al glucosio [21,22], influenzando per esempio l'attività dell'enzima mitocondriale glicerolo 3-fosfato deidrogenasi coinvolto nei meccanismi di rilascio dell'insulina [23]. I diabetici presentano in media una concentrazione plasmatica di ascorbato inferiore di circa il 30% e presentano un fabbisogno indotto della vitamina maggiore; si è valutato che l'aumento di soli 20 $\mu\text{mol/L}$ dell'ascorbato plasmatico riduce l'incidenza del diabete di ben il 29% [15]. La vitamina si rivela fondamentale per contrastare le infiammazioni, regolando, per esempio, i livelli di istamina ematici o contrastando la formazione delle prostaglandine proinfiammatorie (PGE2) [17,24]. Allo stesso modo la vitamina C risulta importante per la prevenzione e regressione delle neoplasie, L'epidemiologia ha già dimostrato, in vasti gruppi demografici, che l'incidenza di cancro è inversamente proporzionale all'assunzione di ascorbato [17]. La vitamina protegge dal cancro sia intervenendo nei meccanismi epatici microsomiali di disintossicazione delle sostanze cancerogene (trasformandole in composti idrosolubili che vengono escreti con le urine) e sia inibendo la formazione delle cancerogene N-nitrosammine (anche se la vitamina non può nulla sulle nitrosammine già formate) [3]. Inoltre, la vitamina sembra prevenire le metastasi, aumentando la sintesi di nuovo collagene che rinforza la matrice intercellulare [19,25,26]. Allo stesso modo la vitamina risulta importante nella prevenzione e nella regressione dei deficit neurologici e del declino cognitivo [17]. Il cervello è uno degli organi con la più alta concentrazione di ascorbato (1,8 mg/100 mL), correlata all'alto tasso di respirazione aerobica e produzioni di superossido, e che risulta così vitale per le funzioni mentali che la sua concentrazione viene mantenuta in un range fisiologico anche in caso di scorbuto [17]. Inoltre, la vitamina contribuisce notevolmente alla neutralizzazione e disintossicazione degli xenobiotici (p.e. metalli pesanti, farmaci, vaccini, alcol). In generale, lo stato nutrizionale della vitamina C è correlato alla morbilità ed alla mortalità per quasi tutte le patologie [10]. In generale, in base alle condizioni individuali di deplezione e stress ossidativo, è stato supposto che l'assunzione minima per la prevenzione e regressione delle patologie croniche ed infettive non dovrebbe essere inferiore a 200-400 mg [17,27]. Tenendo, d'altronde, conto che il livello ottimale di assunzione si trova ben sopra a quello considerato come il minimo indispensabile.

EPIDEMIOLOGIA DELL'IPoASCORBEMIA

La diffusione dell'ipovitaminosi è endemica, tanto che valutando un fabbisogno nutrizionale di soli circa 200 mg, si rivelano inadeguati i regimi dietetici seguiti da quasi la totalità della popolazione civilizzata [28,29]. Infatti, la concentrazione plasmatica di acido ascorbico si rivela inversamente correlata con la mortalità per patologie cardiovascolari e tumorali, ma il relativo rischio si dimezza solo con concentrazioni plasmatiche superiori a 80 $\mu\text{mol/L}$, che si possono ottenere però con assunzioni di vitamina notevolmente superiori ai 200 mg, un valore raramente

raggiunto (senza supplementi) nelle popolazioni civilizzate [9,14,15,17,30-35]. A testimonianza, della gravità della situazione, possiamo vedere che la diffusione dell'ipovitaminosi colpisce ugualmente sia i paesi industrializzati che quelli arretrati. Le statistiche ufficiali della carenza sono ampiamente significative, nonostante spesso le stesse non rendano pienamente conto della gravità e profondità della carenza, per via di parametri diagnostici tarati verso il basso, ovvero considerando adeguato chi in realtà si trova in una condizione di carenza marginale [12,14]. Si calcola, per esempio, che sono inferiori al fabbisogno reale minimo della vitamina (almeno circa 200-400 mg) le assunzioni di almeno circa il 96% della popolazione olandese e dell'84% della popolazione statunitense [29,31]. E le concentrazioni ematiche medie nella popolazione americana è di soli circa 50 µmol/L [36] con circa il 30% che presenta concentrazioni inferiori ai 28 µmol/L, (Tab. 1) considerati la soglia critica per la carenza subclinica avanzata [9]. Nella popolazione scozzese sono state riscontrate carenze gravi nel 35% dei soggetti e quasi altrettanto con carenza marginale; solo 1/3 venivano considerati adeguati con valori ematici a partire da soli 22,7 µmol/L [37]. In India, invece, la carenza di vitamina C è stata valutata del 42,5-77,5%, con solo il 10,8-25,9% della popolazione che aveva livelli considerati adeguati (>28 µmol/L). Il 30% della popolazione in studio aveva nientemeno che livelli plasmatici inferiori a 2 µmol/L. In generale, le assunzioni non superavano i 30-35 mg/die [38].

FABBISOGNO FISIOLOGICO, ASSUNZIONI E RACCOMANDAZIONI

Per comprendere il dato dell'ipoascorbemia generale, è necessario rifarsi all'analisi del fabbisogno reale della vitamina e delle sue assunzioni. Nello stesso tempo è necessario analizzarne le raccomandazioni ufficiali che ci permettono di comprendere perché la carenza subclinica sia stata molto spesso sottostimata e sottovalutata.

Raccomandazioni

Le raccomandazioni per i fabbisogni di vitamina C, nel corso dei decenni, sono state, a differenza di altri nutrienti, incredibilmente e notevolmente sottostimate, non solo rispetto al fabbisogno indotto dallo stile di vita e dalla dieta delle moderne società industrializzate, ma anche rispetto al fabbisogno fisiologico naturale. Le assunzioni raccomandate sono state inizialmente tarate esclusivamente per impedire la comparsa della sintomatologia scorbutica che, come affermavano i premi Nobel Albert Szent-György e Linus Pauling, rappresenta non una semplice insufficienza ma lo stadio finale e letale della malattia da ipovitaminosi; in questo modo le raccomandazioni non tenevano conto sia della carenza subclinica cronica e tanto più di come il fabbisogno necessario per una salute ottimale fosse notevolmente superiore [17]. Infatti, le raccomandazioni formulate almeno fino agli inizi degli anni '90 si attestavano incredi-

Tabella 1
Percentuali di carenza di vitamina C nella popolazione degli Stati Uniti

Valore della vitamina C nel siero			
Fascia di età (n)	<11 µmol/L (%)	11-28 µmol/L (%)	>28 µmol/L (%)
Maschio			
12-17 (n = 975)	6	17	77
18-24 (n = 1.011)	13	22	65
25-44 (n = 2.649)	17	23	60
45-64 (n = 1.765)	17	20	63
65-74 (n = 955)	11	15	74
Valore della vitamina C nel siero			
Fascia di età (n)	<11 µmol/L (%)	11-28 µmol/L (%)	>28 µmol/L (%)
Femmina			
Compressivi	14	20	66
12-17 (n = 1.133)	11	19	70
18-24 (n = 1.186)	12	20	68
25-44 (n = 3.212)	17	23	60
45-64 (n = 1.916)	17	20	63
65-74 (n = 967)	11	15	74
Compressivi	10	17	73

Da Rif. 29

bilmente sui 30-40 mg/die, una quantità adatta solo a prevenire lo scorbuto e la carenza clinica. In realtà questi valori sono stati considerati, in seguito, assolutamente insoddisfacenti e sono stati nel tempo, numerose volte, contestati, rivisti e portati dapprima a 45 mg, poi a 60 mg e da alcune agenzie a 75 mg/die. Questo misconoscimento dell'ipoascorbemia diffusa e dell'importanza di assunzioni maggiori della vitamina trovano loro origine nella mancanza di ricerche adeguate sulla vitamina in un lungo arco temporale; infatti dopo diversi studi sull'argomento, dagli anni '90 in poi la ricerca si è bloccata per via di tre studi discutibili degli anni '70 che avevano ridimensionato l'importanza della vitamina e monopolizzato il dibattito; tre articoli con seri limiti e pregiudizi che sono stati usati singolarmente o in combinazione come riferimenti nelle raccomandazioni nutrizionali e nei libri di testo di medicina [9]. Ulteriori studi hanno dimostrato che la prevenzione e la cura dello scorbuto non può essere il solo fattore da tenere in considerazione per valutare il fabbisogno della vitamina, e si è visto che per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e tumorali fosse necessario alzare i valori raccomandati almeno a 100-120 mg/die. In realtà, per una prevenzione più efficace è necessario raggiungere concentrazioni plasmatiche della vitamina di almeno 75-80 $\mu\text{mol/l}$, possibili solo con assunzioni superiori ai 200-250 mg [3,29,39]. In realtà il fabbisogno della vitamina non solo è superiore a quello delle raccomandazioni, ma nella popolazione civilizzata, per via dell'alto stress fisiologico a cui è sottoposta, vi è un fabbisogno superiore indotto dalla dieta aspecifica industriale e dalle condizioni di vita che aumentano il tasso del metabolismo e lo stress ossidativo. In particolare, incidono sullo stato nutrizionale della vitamina: diverse patologie (gastriti, parassitosi, tireotossicosi, tumori, disturbi cardiaci, diabete, malattie autoimmuni ed infiammatorie), lo stress, il fumo, l'alcol, l'emorragia mestruale, la deprivazione del sonno, l'alterazione dei ritmi circadiani, un'intensa attività fisica, il freddo, diversi inquinanti chimici, gli interventi chirurgici, numerosi farmaci (p.e. aspirina, antiacidi, cortisone, vaccini) ed i contraccettivi orali [3,10,15,17,31,40].

Assunzioni

A conferma dei dati epidemiologici sulla diffusione dell'ipoascorbemia subclinica, possiamo vedere come le assunzioni medie non solo siano ampiamente inferiori al reale fabbisogno, situazione che riguarda il 99.9% della popolazione civilizzata, ma anche sono spesso inferiori (nella stragrande maggioranza della popolazione) alle quantità prescritte dalle raccomandazioni ufficiali. Si aggiunga che i dati delle assunzioni sono anche sovrastimati (di almeno il 25%) perché non tengono conto della vitamina che si degrada durante la conservazione, sterilizzazione e cottura (domestica) degli alimenti e, inoltre, conteggiano anche la vitamina aggiunta come conservante o ingrediente in cibi e bevande [15,38]. Anche tenendo conto di questa sovrastima dei dati, si può dire che praticamente nessuno uomo civilizzato, seguente una dieta aspecifica, raggiunga i valori di assunzione in grammi raggiunti dagli altri vertebrati o dai primati, e nemmeno quelli raggiunti dall'uomo paleolitico o da altre popolazioni indigene semi-civilizzate; ma allo stesso tempo quasi nessuno (senza integrazione) riesce a raggiungere i 200-250 mg considerati come il minimo sindacale per raggiungere un buono stato

nutrizionale della vitamina (Tab. 2 e Fig. 1) [29].

Tabella 2

Parametri statistici delle assunzioni di vitamina C in una popolazione di uomini adulti olandesi e statunitensi

Parametri statistici	Olandesi Assunzione	Statunitensi (mg/die)
Numero	1.230	893
Media	75,6	104,4
Parametri statistici	Olandesi Assunzione	Statunitensi (mg/die)
DS	37,0	47,2
Mediana	68,0	96,7
5° percentile	29,8	43,3
25° percentile	49,0	70,7
75° percentile	95,2	128,8
95° percentile	142,8	192,5

Da Rif. 29

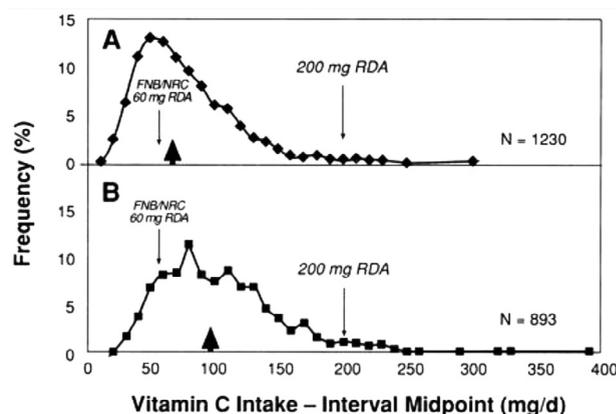


Figura 1

Istogrammi delle distribuzioni stimaste delle assunzioni di vitamina C (mg al giorno) tra gli uomini adulti di età compresa tra 20 e 50 anni che vivono nei Paesi Bassi (A) e negli Stati Uniti (B).

Le assunzioni mediane sono contrassegnate dalle punte delle frecce. Gli intervalli di assunzione sono stati fissati a 10 mg al giorno e sono stati uniti per scopi di presentazione. La RDA da 60 mg raccomandata da FNB/NRC e la RDA da 200 mg raccomandata dallo IOM sono mostrati all'interno di ogni distribuzione.

Da Rif. 29

Per esempio, in Italia l'assunzione media è di 123 mg/die [15]. Anche negli Stati Uniti, l'assunzione alimentare media di vitamina C da parte di uomini adulti (misure relative al periodo 1988-1994) è di 105 mg/die e nelle donne di 90 mg/die [31]. Trattandosi di assunzioni medie, vuol dire che circa il 50% della popolazione è sotto le raccomandazioni ufficiali. Per esempio, negli USA tra la popolazione di età ≥ 20 anni, il 60% degli uomini e il 53% delle donne ha un apporto dietetico di vitamina C inferiore all'EAR (valori medi stimati) [Schleicher *et al.* 2009]. In Canada, l'assunzione alimentare mediana di vitamina C per uomini e donne adulti risulta di soli circa 70 mg [IOM 2000]. Assunzioni dietetiche di vitamina C al di sotto dell'EAR interessano quasi il 50% della popolazione in

Altri contributi

Africa e nel Sud-Est asiatico [38]. In ogni caso, sulla base dei dati di NHANES III, tra l'altro inficiato da sovrastime, il più alto consumo medio di vitamina C, per qualsiasi gruppo di genere e di vita, derivante sia dalla dieta che dagli integratori è stato solo di un modestissimo valore di circa 200 mg (1.136 μmol) [31,41]. Ma come se non fosse sufficiente, va detto che, in una fetta enorme della popolazione (anche occidentale), le assunzioni non sono nemmeno in linea con le raccomandazioni attuali di circa 100-120 mg, ed in una parte comunque consistente neanche spesso con quelle passate nettamente inferiori (45-60 mg) [29,31]. Uno studio del 1971-72, condotto dall'Health Resources Administration su 10.126 persone di un'età compresa fra 1-74 anni, in 10 aree geograficamente rappresentative degli Stati Uniti, rivelò che metà delle persone acquisiva meno di 57,9 mg di vitamina C al giorno [36]. In un altro studio si è verificato che i maschi adulti bianchi americani assumono in media la modesta quantità di 68 mg mentre i neri ancora meno, cioè 55 mg [42]. Sempre negli USA il 10% della popolazione presenta livelli di assunzione inferiori a 40 mg/die. Negli anni '70, ma anche prima, nel Regno Unito l'assunzione di vitamina C nella dieta variava dai 30 a 60 mg al giorno, ed in alcuni studi l'assunzione risultava compresa addirittura tra 15-50 mg/die [9].

Fabbisogno fisiologico

Le raccomandazioni ufficiali sono sicuramente notevolmente inferiori al fabbisogno naturale e finalizzate ad assicurare solamente la mancanza di sintomi clinici dello scorbuto. Il fabbisogno reale è notevolmente superiore alle raccomandazioni che si sono delineate nel corso del tempo, così come dimostrano i dati dell'epidemiologia, della biochimica, della fisiologia dello sviluppo, della fisiologia comparata e dell'antropologia comparata. L'epidemiologia e la biochimica dell'ascorbato ci mostrano come assunzioni

di 200-250 mg/die e concentrazioni ematiche di 80 $\mu\text{mol/L}$ rappresentano i valori minimi per avere uno stato nutrizionale della vitamina che si riveli almeno un minimo efficace nella prevenzione e regressione delle patologie infettive e croniche. Infatti, si è osservato come la regressione della sintomatologia influenzale o respiratoria si abbia in realtà con assunzioni di 0,5-2 g/die [10]. Abbiamo già visto che un abbassamento dell'incidenza della morbilità e della mortalità per tutte le cause si presenta con concentrazioni di almeno 80 μmol che necessitano di assunzioni superiori ai 200 mg [43,44]. Infatti anche con assunzioni di 100 mg, in linea con le raccomandazioni ufficiali, nel migliore delle ipotesi si possono raggiungere concentrazioni plasmatiche intorno ai 60 $\mu\text{mol/L}$ [44]. La stessa attività antiossidante della vitamina si esplica con tutta la sua forza con concentrazioni plasmatiche di 100-150 $\mu\text{mol/L}$ (Fig. 2) di gran lunga superiori a quelle medie della popolazione (Tab. 3)

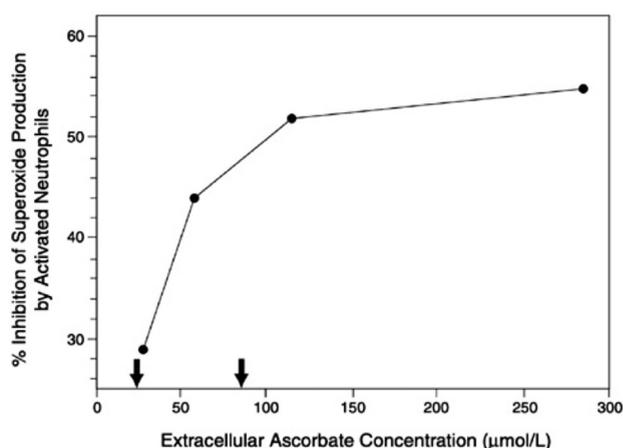


Figura 2

Effetto della variazione delle concentrazioni di ascorbato extracellulare sull'inibizione del superossido prodotto dai neutrofilii attivati. La gamma di normali concentrazioni di ascorbato plasmatico umano è mostrata all'interno delle frecce.

Da Rif. 31

Tabella 3

Assunzione media di vitamina C (\pm SEM) e vitamina C sierica

Genere ed età	No.	Dimensione della popolazione ^a	Vitamina C dietetica, (mg)	Vitamina C totale ^b , (mg)	Vitamina C sierica ($\mu\text{mol/L}$)
Maschio					
12-17	975	9.59	117 \pm 5	145 \pm 7	46,0 \pm 1,7
18-24	1.011	11.00	125 \pm 6	179 \pm 16	36,9 \pm 1,1
25-44	2.649	36.53	119 \pm 4	202 \pm 14	36,3 \pm 1,1
45-64	1.765	20.39	110 \pm 4	210 \pm 16	38,0 \pm 1,1
65-74	955	7.61	118 \pm 5	194 \pm 9	44,9 \pm 1,1
Femmina					
12-17	1.133	9.14	101 \pm 5	145 \pm 23	50,0 \pm 1,7
18-24	1.186	12.04	102 \pm 5	159 \pm 6	43,7 \pm 1,7
25-44	3.212	37.66	91 \pm 2	164 \pm 5	42,6 \pm 1,1
45-64	1.916	22.05	97 \pm 4	206 \pm 11	47,7 \pm 1,1
65-74	967	8.95	107 \pm 3	198 \pm 10	55,1 \pm 1,1

^aIn milioni, usando pesi ottenuti da NHANES III.

^bVitamina C dietetica più supplementi.

Da Rif. 44

[9,31]. Infatti, per raggiungere queste concentrazioni ematiche ($>100 \mu\text{mol/L}$) sono necessarie assunzioni di 1-4 g/die [17]. Mentre, il livello massimo raggiungibile di concentrazione plasmatica, attraverso gli alimenti, sembra essere di circa $220 \mu\text{M}$, ottenibile con assunzioni di 3-6 g [43].

La stessa fisiologia dello sviluppo conferma l'importanza fondamentale della vitamina per la nostra specie. Infatti, la vitamina C è di gran lunga la vitamina più rappresentata nel latte materno, con valori notevolmente superiori rispetto a qualsiasi altra vitamina. Il latte materno presenta punte di ben 60-120 mg/L durante il colostro, quantità che decresce in quello maturo ad una media di circa 40-100 mg (nei primi 6 mesi) [3,15,31]; ma che si attestano anche oltre i 100 mg/L per assunzioni materne superiori ai 200 mg/die [31]. Quindi, pur partendo da assunzioni materne limitate, ci troviamo in presenza di assunzioni nel neonato ben superiori ai 1-2 mg/kg/die raccomandati agli adulti e che viaggiano verso i 10 mg/kg/die, ovvero equivalenti ad assunzioni complessive di 0,5-1 g/die, che sono comparabili con i dati della fisiologia e dell'antropologia comparate. D'altronde, secondo i calcoli di Pauling, la specie umana prima dell'agricoltura, si nutriva principalmente o esclusivamente di frutta e vegetali freschi e la quantità media di acido ascorbico assunto era valutata in circa 0,6-2,3 g/die, probabilmente una quantità sottostimata in quanto si sono calcolati i valori di ascorbato dei frutti e vegetali coltivati che sono di gran lunga inferiori rispetto a quelli selvatici. Inoltre, paragonate ad altre vitamine del gruppo B (tiamina, riboflavina, niacina, ecc.), le raccomandazioni per la vitamina C sono più basse di almeno un fattore 10, considerando che i relativi rapporti nei bisogni nutrizionali nei vari animali e piante sono abbastanza simili [7].

Ad ulteriore e decisiva conferma, vi è la stessa fisiologia comparata che mostra come sia nelle specie che autoproducono la vitamina (oltre quella ad ingerita tramite la dieta) e sia quelle che la ricavano solo dal proprio cibo specie-specifico, l'apporto di vitamina C sia notevolmente superiore alle raccomandazioni ed assunzioni di 1-2 mg/kg/die presenti nella popolazione mondiale. Infatti, le specie produttrici si muovono in un intervallo di 7-275 mg/kg [4,6,17]; mentre i primati frugivori ne assumono 20-106 mg/kg/die; indicando in questo modo un fabbisogno di 1-4 g/die per la specie umana [17,24].

Ipervitaminosi

Va detto che alte assunzioni tramite la dieta non comportano fenomeni di ipervitaminosi da acido ascorbico che si verificano solo attraverso l'uso di supplementi (in particolare con alte dosi endovena); infatti, intestino e reni controllano rigidamente l'assorbimento ed il riassorbimento della vitamina, controllo che viene, invece, eluso dalla vitamina sintetica, soprattutto se somministrata in modalità parenterale [43]. Infatti, assunzioni dietetiche elevate della vitamina non hanno mostrato tossicità negli studi su animali, in quanto le quantità di vitamina in eccesso tendono ad essere escrete per via urinaria; non a caso, anche con elevate assunzioni dietetiche di diversi grammi nello stesso pasto (evento raro), la vitamina non supera concentrazioni micromolari nel plasma, ma solo con somministrazione endovena raggiunge concentrazioni millimolari, ovvero concentrazioni farmacologiche potenzialmente tossiche

che generano quantità notevoli di perossido d'idrogeno [21,43]. Per di più, con concentrazioni sieriche di ascorbato superiori a $57 \mu\text{mol/L}$ (1 mg/dL), non solo non si verificano aumenti di calcoli renali, ma anzi la loro incidenza tende a diminuire [20]. Infatti, in diversi studi le quantità di ossalato non aumentavano nemmeno con assunzioni fino a 10 grammi, in quanto la grande maggioranza della vitamina C assorbita in eccesso viene escreta nelle urine come acido ascorbico e solo quantità limitate vengono metabolizzate in ossalato (circa lo 0,3%) [7,31].

DIETA E ASCORBATO

L'ipovitaminosi di ascorbato, a differenza di altre vitamine, è senza ombra di dubbio di origine dietetica, ovvero di un'alimentazione aspecifica e con apporti della vitamina insufficienti; altri fattori come malassorbimento o patologie gastrointestinali (tranne casi particolarmente gravi) giocano un ruolo spesso secondario [15]. La dieta civilizzata è la principale responsabile dell'ipovitaminosi generalizzata. Infatti, gli alimenti consumati nella maggioranza dei casi, e in particolare i prodotti animali ed i semi vegetali, sono poveri (a volte poverissimi) di vitamina C. Inoltre, essendo quasi tutti gli alimenti aspecifici, con pochissime eccezioni, ampiamente manipolati e trattati, il loro contenuto di ascorbato tende ulteriormente a diminuire e a modificarsi nel valore biologico. Non a caso, la vitamina C è molto instabile, essendo altamente idrosolubile, fotolabile, termolabile ed ossidabile, in particolare sotto l'azione dell'ossigeno e/o del calore. La sua instabilità chimica è dovuta principalmente al fatto che essendo essa stessa un potente agente riducente può essere disattivata da un'ampia categoria di agenti ossidanti [35]. La cottura e le manipolazioni incidono sia sulla quantità di vitamina persa (cioè nel suo valore assoluto) e sia nel suo valore biologico, ovvero quanto ascorbato è stato convertito in deidroascorbato (ed ascorbato dianione) e quanto di quest'ultimo è stato convertito nei cataboliti inattivi ed ossidanti [3,15]. In generale, la cottura determina perdite che variano dal 10 al 90% (con una media del 56%), che sono correlate ai metodi di cottura. Sicuramente la cottura ad alte temperature determina gli effetti deleteri maggiori, ma anche la bollitura ne determina una perdita notevole nell'acqua di cottura per via dell'idrofilia della vitamina [3]. La stessa lavorazione meccanica (tagliare, sbucciare, tritare, frullare, liofilizzare, ecc.) ne determina l'ossidazione. Inoltre, la vitamina diminuisce proporzionalmente al tempo di conservazione degli alimenti e ciò avviene sia a temperatura ambiente che a basse temperature (refrigerazione, congelamento, ecc.) [35,45-47]. Infine, va detto che il deidroascorbato aumenta nel cibo cotto e manipolato, o comunque non più fresco, finanche a quasi il 50% del totale [48,49].

Analizzando le varie tipologie di alimenti della dieta civilizzata possiamo vedere che la stragrande maggioranza del cibo consumato è assolutamente incapace di garantire uno stato di euvitaminosi, ma anzi ha condannato storicamente all'ipovitaminosi l'umanità civilizzata. Molti di questi alimenti, in quanto non presenti nell'originaria dieta miocenica, si rivelano aspecifici in termini evolutivi. In particolare, i prodotti animali sono una pessima fonte di acido ascorbico. Infatti, questi presentano quantità basse se non irrisorie della vitamina (unica parziale eccezione sono le frattaglie:

14-25 mg/100 g) e si aggiunga che queste quantità si riferiscono al cibo crudo integro, quindi ulteriormente diminuite dalle manipolazioni e dalla cottura a cui vanno giocoforza incontro per essere consumati [53]. Inoltre, anche per via dei trattamenti meccanici e termici, una buona parte della vitamina è contenuta sotto forma di cataboliti inattivi e potenzialmente nocivi o in forme di non facile assimilazione (p.e. acido ascorbico solfato) [23]. Come per i prodotti animali anche i semi vegetali si rivelano una pessima fonte della vitamina (meglio i semi germogliati), in questi è presente non solo in quantità già molto limitate (0-7 mg) ma che vengono ulteriormente e fortemente deplete dopo gli inevitabili processi di lavorazione ed i trattamenti termici a cui vanno incontro [45]. Anche i funghi contengono basse concentrazioni (3-6 mg) di ascorbato e spesso in forme (D-eritroascorbato e relativi glucosidi o 6-deossiascorbato) dall'impatto biologico discutibile [23,45].

La ricerca scientifica da tempo è giunta alla conclusione che solo la frutta ed i vegetali freschi possono contribuire ad una assunzione adeguata di ascorbato e che gli altri alimenti sono assolutamente insoddisfacenti e destinati a condannare all'ipovitaminosi [9,27,45]. È stato quindi ampiamente dimostrato che il diffuso basso livello di assunzioni di vitamina C e il relativo cattivo stato nutrizionale generalizzato della vitamina con le inevitabili conseguenze patologiche derivano da un generale basso consumo di frutta e vegetali freschi [38,51]. Storicamente la carenza di vitamina è connessa con la scarsità di frutta fresca, e di vegetali in generale, che si verifica soprattutto nelle zone extratropicali. Infatti è difficile arrivare anche a 100 mg di ascorbato in inverno in alcuni paesi freddi [50]. Significativo poi il fatto che non solo la vitamina sia scarsa nell'alimentazione civilizzata, ma, guardando i dati complessivi, risulta che una buona fetta (ed in alcuni casi persino maggioritaria) derivi da integratori, supplementi, cibi fortificati, additivi in bevande e salumi [27,29,31,42] e persino sotto forma di acido iso-ascorbico, forma sintetica priva di valore vitaminico [3], che rappresenta finanche il 32% dell'ascorbato totale nei cibi industriali [52].

Sicuramente si rivela importante consumare vegetali freschi, integri e crudi dato che la vitamina viene rapidamente degradata una volta che una foglia viene strappata o un frutto raccolto, così come se vengono manipolati o cotti (gli stessi vegetali essiccati contengono pochissima vitamina). Inoltre, la concentrazione della vitamina è correlata alla maturazione, alla quantità di luce esposta, al tempo trascorso dalla raccolta e dalle modalità di coltivazione e conservazione [23]. Per esempio, i fertilizzanti azotati, soprattutto a dosi elevate, sembrano diminuire la concentrazione di vitamina C in molti diversi tipi di frutta e verdura. Nei vegetali addomesticati le quantità medie della vitamina sono variabili (5-90 mg), le più alte concentrazioni si hanno in foglie e fiori mentre le più basse si rinvenivano nei tessuti fotosinteticamente meno attivi come steli e organi ipogei [35,45]. In ogni caso, la frutta si rivela, come nella dieta specifica dei primati, la migliore fonte in assoluto per questo nutriente così importante e problematico per la specie umana; infatti, si rivela la migliore fonte sia per quantità, qualità e rapporti con altri nutrienti. La frutta presenta mediamente quantità importanti della vitamina, sebbene come sempre superiori nelle varietà spontanee tropicali (p.e. baobab 400 mg/100 g) rispetto a quelle

coltivate extratropicali [35,45,50].

Nella frutta la vitamina è presente in rapporti con gli altri nutrienti simili a quelli del latte materno. Per esempio, rapportando l'acido ascorbico con la tiamina, la riboflavina e la niacina, il rapporto presente nel latte materno è molto simile a quello presente in una grande quantità di frutti (mele, albicocche, avocado, banana, ciliegie, datteri, fichi, uva, mango, pesche, pere, melone, ecc.) e che non si riscontra in nessun altro cibo [7]. Ma anche il rapporto vitamina C /ferro è simile tra latte umano e frutta, con una netta prevalenza della vitamina, laddove negli altri alimenti aspecifici (p.e. carne, pesce, legumi, ecc.) il contenuto di ferro è maggiore [53]. Anche il rapporto della vitamina C con le vitamine antiossidanti liposolubili A ed E è simile nella frutta a quello del latte materno, e ciò non accade invece negli altri alimenti [53]. La frutta si rivela la miglior fonte di acido ascorbico anche perché è presente in essa quasi esclusivamente nella sua forma migliore di ascorbato e non dei metaboliti inattivi e ossidanti [19,42]; ed anche perché si trova all'interno del fitocomplesso in una relazione sinergica con altri fitochimici (p.e. bioflavonoidi, tocoferoli, carotenoidi, acidi organici, glutazione) che ne migliorano la biodisponibilità e la funzione fisiologica [15,31,50,54,55]. Infine, la frutta si rivela la fonte migliore di ascorbato perché è l'unico alimento di cui ci si può nutrire allo stato naturale senza manipolarlo e cuocerlo, preservando in questo modo il valore biologico della vitamina, sia nelle quantità che nella qualità. Ovviamente per usufruire a pieno del suo potenziale nutritivo è importante nutrirsi di frutta fresca, cruda, matura [50] e possibilmente derivante da coltivazioni non invasive; sicuramente la frutta che cresce spontaneamente in un clima tropicale presenta valori migliori di vitamina C così come di altri nutrienti, grazie ad una maggiore esposizione alla luce solare [56].

INDAGINI DI LABORATORIO

La carenza di vitamina C non avuto un'adeguata attenzione, anche perché il suo rilevamento strumentale si è rivelato problematico, sia per quanto riguarda le analisi di laboratorio delle concentrazioni ematiche e sia per quelle presenti negli alimenti. Infatti, solo negli ultimi decenni con l'HPLC è stato possibile distinguere l'acido ascorbico dall'isoascorbico, fatto che fa pensare che in passato le misure di ascorbato plasmatiche, nonostante già basse, fossero per giunta pure sovrastimate [27,41]. In ogni caso, la stessa cromatografia non risulta abbastanza efficace nel rilevare il deidroascorbato [48,57]. La stessa valutazione della vitamina nel cibo è stata spesso poco affidabile [50] conducendo a sovrastime delle assunzioni. Infatti, fino agli inizi degli anni '90 la valutazione negli alimenti era particolarmente deficitaria. In uno studio, per esempio, il contenuto di vitamina C degli alimenti è stato esaminato da due database nazionali e mediante HPLC sono stati ottenuti nuovi valori. I valori di HPLC erano inferiori in quattro dei cinque più alti contributori di vitamina C alla dieta degli Stati Uniti (succo d'arancia, pompelmo, pomodori, succo di pomodoro e patate), oltre in che in altri ortaggi (broccoli, peperoni rossi, cavoli cucinati e senape), rispetto ai valori degli altri database. Quando i valori di HPLC sono stati inseriti, le stime di assunzione di vitamina C in due studi risultavano inferiori.

CONCLUSIONI

Le assunzioni di vitamina C risultano ampiamente deficitarie rispetto al vero fabbisogno dell'organismo, come l'epidemiologia e la fisiologia comparata testimoniano. L'ipoascorbemia risulta essere una condizione che accomuna la popolazione mondiale contemporanea, in generale la vitamina C è stata e continua essere un vero crucifige dell'alimentazione onnivora civilizzata tanto nel passato remoto che nel mondo moderno. La carenza di ascorbato nell'umanità civilizzata è connessa al passaggio avvenuto in termini recenti, su scala evolutiva, dall'originaria e specie-specifica dieta frugivora a base di sola frutta e vegetali, comune a tutti i primati superiori, ad una dieta aspecifica onnivora tipica dell'umanità civilizzata. In modo dialettico, quindi, possiamo osservare che così come solo una dieta specie-specifica può garantire un apporto ottimale di vitamina C, allo stesso modo lo stato nutrizionale dell'acido ascorbico dimostra in modo evidente la natura della dieta specifica per la specie umana.

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Chatterjee IB.** Vitamin C: biosynthesis, evolutionary significance and biological function. *PINSA* 1998;B64 Nos3&4:213-34.
- Mayberry JA.** Scurvy and Vitamin C. *Food and Drug Law Winter* 2004
- Arienti G.** Le basi molecolari della nutrizione umana. Piccin, 2016.
- Belfield WO, Stone I.** Megascorbic Prophylaxis and Megascorbic Therapy: A New Orthomolecular Modality in Veterinary Medicine. *Journal of the International Academy of Preventive Medicine* 1975;2:10-26.
- Chatterjee IB.** Evolution and the biosynthesis of ascorbic acid. *Science* 1973;182(4118):1271-2.
- Stone I.** The Natural History of Ascorbic Acid In the Evolution of the Mammals and Primates and Its Significance for Present Day Man. *J Orthomol Psych* 1972;1:82-89.
- Pauling L.** Evolution and the Need for Ascorbic Acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1970 Dec;67(4):1643-1648.
- Jukes TH.** Historical perspectives: The prevention and conquest of scurvy, beri-beri, and pellagra. *Prevent Med* 1989;18:877-83
- Hampel JS, Taylor CA, Johnston CS.** Vitamin C deficiency and depletion in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Am J Public Health.* 2004 May;94(5):870-5.
- Hemilä H.** Vitamin C and Infections. *Nutrients* 2017 Apr;9(4):339.
- Mosdøl A, Erens B, Brunner EJ.** Estimated prevalence and predictors of vitamin C deficiency within UK's low-income population. *J Public Health (Oxf)* 2008;30:456-60.
- Smith A, Di Primio G, Humphrey-Murto S.** Scurvy in the developed world. *Can. Med. Assoc. J.* 2011;183:E752–E752.
- Geraci JR, Smith TG.** Vitamin C in the Diet of Inuit Hunters From Holman, Northwest Territories. *Arctic* 1979;2(32):135-9.
- Stone I.** The Genetic Disease, Hypoascorbemia: A Fresh Approach to an Ancient Disease and Some of its Medical Implications. *Acta geneticae medicae et gemellologiae* 1967;16(1):52-62.
- SINU. LARN.** Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV revisione. SICS, 2018.
- Cahill L, Corey PN, El-Sohehy A.** Vitamin C Deficiency in a Population of Young Canadian Adults. *Am J Epidemiol.* 2009;170:464-471.
- Pauling L.** Come vivere a più lungo e sentirsi meglio. Frassinelli, 1989.
- Vallance S.** Relationships between ascorbic acid and serum proteins of the immune system. *Br Med J.* 1977 Aug 13;2(6084):437-438.
- Klenner FR.** Observations on the Dose and Administration of Ascorbic Acid When Employed beyond the Range of a Vitamin in Human Pathology. *J Applied Nutrition* 1971;23:61-88.
- Simon JA, Hudes ES, Browner WS.** Serum ascorbic acid and cardiovascular disease prevalence in US adults. *Epidemiology* 1998;9316-321.
- Mandl J, Szarka A, Bánhegyi G.** Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol.* 2009 Aug;157(7):1097-110.
- Sigal A, King CG.** The relationship of vitamin C to glucose tolerance in the guinea pig. *J Biol Chem.* 1936;166:489-92.
- Smirnoff N.** Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. *Free Radic Biol Med.* 2018 Jul;122:116-129.
- Pauling L.** Are Recommended Daily Allowances for Vitamin C Adequate? *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71(11):4442-4446.
- Gonzalez CA, Riboli E.** Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer.* 2010 Sep;46(14):2555-62.
- McCormick WJ.** Cancer: a collagen disease, secondary to a nutritional deficiency. *Arch Pediatr.* 1959 Apr;76(4):166-71.
- Levine M.** Fruits and vegetables: there is no substitute. *Am J Clin Nutr.* 1996 Sep;64(3):381-2.
- Salmenpera L.** Vitamin C nutrition during prolonged lactation: Optimal in infants while marginal in some mothers. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1050-1056.
- Young VR.** Evidence for a recommended dietary allowance for vitamin C from pharmacokinetics: a comment and analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Dec 10;93(25):14344-8.
- Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA.** Vitamin C intake

- and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992;3:194-202.
31. **IOM - Institute of Medicine of the National Academies, Food and Nutrition Board.** Dietary references intake for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, 2000.
 32. **Jungeblut CW.** Inactivation of poliomyelitis virus in vitro by crystalline vitamin C (ascorbic acid). *J Exp Med.* 1935 Sep 30;62(4):517-21.
 33. **Klenner FR.** The treatment of poliomyelitis and other virus diseases with vitamin C. *South Med Surg.* 1949 Jul;111(7):209-14.
 34. **McCormick WJ.** Ascorbic acid as a chemotherapeutic agent. *Arch Pediatr.* 1952 Apr;69(4):151-5.
 35. **Simion AI, Rusu L, Ștefănescu I, Gavrilă L.** Influence of various thermal treatments over vitamin C concentration in lemons. *Scientific study & research* 2008;Vol.IX(4) 1582-540X.
 36. **Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA.** Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Clin Nutr.* 2009 Nov;90(5):1252-63.
 37. **Wrieden WL, Hannah MK, Bolton-Smith C, Tavendale R, Morrison C.** Plasma vitamin C and food choice in the third Glasgow MONICA population survey. *Journal of Epidemiology and Community Health.* 2000;54:355-360.
 38. **Ravindran RD, Vashist P, Gupta SK, Young IS, Maraini G, Camparini M, Jayanthi R, John N, Fitzpatrick KE, Chakravarthy U, Ravilla TD, Fletcher AE.** Prevalence and risk factors for vitamin C deficiency in north and south India: a two centre population based study in people aged 60 years and over. *PLoS One.* 2011;6(12):e28588.
 39. **Carr AC, Frei B.** Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jun;69(6):1086-107.
 40. **Klenner FR.** Significance of High Daily Intake of Ascorbic Acid in Preventive Medicine. *Journal of the International Academy of Preventive Medicine* 1974;1:45-69.
 41. **Graumlich JF, Ludden TM, Conry-Cantilena C, Cantilena LR Jr, Wang Y, Levine M.** Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. *Pharm Res.* 1997 Sep;14(9):1133-9.
 42. **Mangels AR, Block G, Frey CM, Patterson BH, Taylor PR, Norkus EP, Levander OA.** The bioavailability to humans of ascorbic acid from oranges, orange juice and cooked broccoli is similar to that of synthetic ascorbic acid. *J Nutr.* 1993 Jun;123(6):1054-61
 43. **Du J, Cullen JJ, Buettner GR.** Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012;1826:443-457.
 44. **Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al.** Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Apr 16;93(8):3704-9.
 45. **Cabras P, Martelli A.** *Chimica degli alimenti.* Piccini, 2004.
 46. **Tosun BT, Yücecan S.** Influence of Home Freezing and Storage on Vitamin C Contents of Some Vegetables. *Pakistan Journal of Nutrition* 2007;6(5):472-477.
 47. **Tosun BT, Yücecan S.** Influence of commercial freezing and storage on vitamin C content of some vegetables. *International Journal of Food Science & Technology* 2008;43:316-321.
 48. **Mazurek A, Pankiewicz U.** Changes of dehydroascorbic acid content in relation to total content of vitamin c in selected fruits and vegetables. *Acta Sci. Pol., Hortorum Cultus* 2012;11(6):169-177.
 49. **Wills RBH, Wimalasiri P, Heather G,** Dehydroascorbic acid levels in fresh fruit and vegetables in relation to total vitamin C activity. *J. Agric. Food Chem.* 1984;32:836-838.
 50. **Van Eekelen M.** The Occurrence of Vitamin C in Foods. *Proceedings of the Nutrition Society* 1953;12:228-232.
 51. **Burr ML, Elwood PC, Hole DJ, Hurley RJ, Hughes RE.** Plasma and leukocyte ascorbic acid levels in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1974;27:144-151.
 52. **Behrens WA, Madere R.** Ascorbic Acid, Isoascorbic Acid, Dehydroascorbic Acid, and Dehydroisoascorbic Acid in Selected Food Products. *J Food Composition and Analysis* 1994;7:158-170.
 53. **USDA (U.S. Department of Agriculture).** National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Agricultural Research Service, 2018.
 54. **Chaitanya Kumari S, Naga Padma P.** Stability studies on ascorbic acid content in various fruits, vegetables and their cocktail juices. *International journal for research in emerging science and technology* 2016;3:2349-7610.
 55. **Vinson JA, Bose P.** Comparative Bioavailability of Synthetic and Natural Vitamin C in Guinea Pigs. *Nutrition Reports International* 1983;27,no.4.
 56. **Phillips KM, Tarrago-Trani MT, McGinty RC, Rasor AS, Haytowitz DB, Pehrsson PR.** Seasonal variability of the vitamin C content of fresh fruits and vegetables in a local retail market. *J Sci Food Agric.* 2018 Aug;98(11):4191-4204.
 57. **Wechtersbach L, Cigic B.** Reduction of dehydroascorbic acid at low pH. *J. Biochem. Biophys. Methods* 2007;70:767-772.

Per corrispondenza:
 Dott. Fabrizio Dresda
 Liceo scientifico "G. Ferraris"
 Via Abruzzo, 13
 74122 - Taranto
 Tel.: 099-7761995
 E-mail: dresdafabrizio@gmail.com