

Misc B7h 41.

CLINICA DELLE MALATTIE TROPICALI E SUBTROPICALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Sen. Prof. ALDO CASTELLANI DI CHISIMAIÒ

ARTURO TOBIA

**Influenza di un eccesso di vitamina C sulla resistenza
naturale delle cavie all'infezione da *Castellanella equiperda***

Estratto dall'« Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali e di Parassitol. »
Vol. XXIV (IX della Nuova Serie) - 1943-XXI



« EDIZIONI UNIVERSITARIE »

VIA DEL QUIRINALE, 22 - ROMA



CLINICA DELLE MALATTIE TROPICALI E SUBTROPICALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Sen. Prof. ALDO CASTELLANI DI CHISIMARO

ARTURO TOBIA

**Influenza di un eccesso di vitamina C sulla resistenza
naturale delle cavia all'infezione da *Castellanella equiperda***

Estratto dall'« Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali e di Parassitol. »
Vol. XXIV (IX della Nuova Serie) - 1943-XXI

EDIZIONI UNIVERSITARIE

VIA DEL QUIRINALE, 22 - ROMA

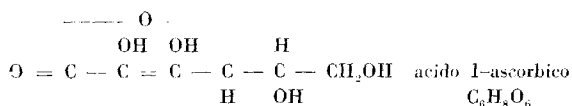
Influenza di un eccesso di vitamina C sulla resistenza naturale delle cavie all'infezione da *Castellanella equiperda*

ARTURO TOBIA - Assistente Ordinario

L'influenza delle Vitamine sul benessere fisico e l'intimo rapporto di esse con la naturale resistenza degli organismi alle infezioni, ha indotto molti ricercatori a studiare l'eventuale effetto di un eccesso di Vitamina nell'aumentare tale resistenza.

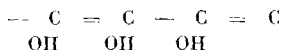
E, tra tutte, è la Vitamina C quella cui oggi si riconosce il merito, per i risultati particolarmente favorevoli, di riuscire a benevolmente influenzare il decorso di molte malattie infettive tra cui la tubercolosi, la polmonite, la difterite, il reumatismo articolare acuto, la poliomielite, la pertosse, la meningite, l'erisipela, il morbillo, la scarlattina.

Questa Vitamina, isolata la prima volta dal surrene dei bovini il 1928 da SZENT-GYORGYI, fu ottenuta per sintesi (REICHSTEIN) e studiata nella sua composizione chimica il 1933



Essa è un prodotto di ossidazione di uno zucchero esoso, il gulosio e più precisamente l'anidride dell'ac. 3 chetagulonico, che è chiamato acido ascorbico per il suo carattere acido e per l'azione antiscorbutica.

La sua proprietà chimica più notevole è il forte potere riducente che è dovuto alla presenza nella sua molecola del



raggruppamento chiamato reduttone. È contenuta in quasi tutti gli alimenti vegetali ed animali freschi e conservati da

poco tempo, e specialmente gli erbaggi e le verdure fresche ne contengono molta in poco volume; e, come tutte le Vitamine, è infine una sostanza che ha nell'organismo un'azione fondamentale, non sostituibile, regolatrice e stimolatrice delle funzioni vitali.

Ancora oggi è abbastanza oscuro il meccanismo di azione della Vitamina C, ma, secondo quanto afferma COPPO, deve ritenersi ormai accertato che essa:

1) Interviene nei processi di ossido-riduzione cellulare e cioè nei fenomeni della respirazione dei tessuti dove la sua presenza è probabilmente una condizione necessaria perchè tali fenomeni si svolgano normalmente consentendo l'integrità della cenestesi e delle funzioni generali della vita.

2) Funziona da attivatrice di alcune attività fermentative e da inibitrice di altre.

3) Collabora all'azione degli ormoni surrenali.

4) È un fattore di regolazione della coagulazione del sangue e della resistenza dei capillari e del trofismo del tessuto osseo e dei denti.

5) Svolge un'azione generica antitossica ed antinfettiva.

Come ho già accennato, moltissime sono le affezioni nelle quali è stata consigliata la somministrazione della Vitamina C, ma è soprattutto nelle malattie infettive che tale Vitamina è stata largamente adoperata, sia perchè in tali malattie è stata constatata con le prove di carico una ipoavitaminosi C e sia perchè l'acido ascorbico svolgerebbe in proprio un'azione antinfettiva determinando quindi un miglioramento dello stato generale ed un conseguente accrescimento della resistenza dell'organismo.

Questa azione antinfettiva si manifesta con un aumento dei poteri di difesa dell'organismo di cui sono espressione numerosi fattori. Innanzi tutto l'aumento del potere battericida del sangue constatato in vitro mediante introduzione di germi patogeni in soluzioni vitaminiche di varia concentrazione per mezzo delle quali si è potuta dimostrare l'azione battericida della Vitamina C specialmente sui germi della pertosse, sui pneumococchi e sugli streptococchi. Poi l'aumento del potere complementare osservato già dopo 4 o 5 iniezioni di Vitamina C e che sta ad indicare una aumentata attività im-

munitaria dell'organismo, ed infine il netto e sicuro incremento della fagocitosi dovuto ad attivazione delle opsonine del plasma

Numerose osservazioni statistiche stanno a dimostrare nel campo delle malattie infettive l'efficace azione antitossica ed antibatterica della Vitamina C sia nel campo sperimentale che in quello clinico. Per quanto riguarda la difterite, per primo il PHILIPPE riuscì a dimostrare che con somministrazione di acido ascorbico si ottiene un notevole prolungamento della sopravvivenza delle cavie intossicate con tossina difterica, e quindi DE MARCHI e RONCALLO, ancora con trattamento vitaminico C, oltre a prolungare notevolmente la sopravvivenza degli animali, sono addirittura riusciti talvolta ad evitarne la morte.

Nel campo clinico d'altra parte lo SZYRMAL, con somministrazione continua di Vitamina C, durante il corso della difterite maligna edematosa, ha dimostrato una diminuzione notevole della mortalità da questa malattia.

Degni di menzione sono anche i risultati ottenuti con Vitamina C nella poliomielite degli asini da JUNGBLUTH, il quale, mediante somministrazione di acido ascorbico a 62 asini malati, ha ottenuto che 19 di essi sopravvissessero con paralisi, mentre su 38 asini non trattati ben 36 morirono.

Altri Autori poi considerando che la resistenza naturale verso le infezioni dipende da un certo grado di saturazione dell'organismo con Vitamina C e che questa deve essere considerata una sostanza che entra nel complesso delle attività neuro-endocrine e nel campo immunitario, l'hanno largamente adoperata con ottimi risultati nella pertosse dei lattanti in cui, per insufficiente produzione di corpi immunitari, difficilmente i vaccini possono agire.

Così ancora è stato in numerosi recentissimi lavori largamente dimostrato che la Vitamina C, per la sua proprietà di esaltare le difese organiche e le possibilità di reazione dell'organismo, è capace di aumentare notevolmente il potere di resistenza dell'individuo di fronte all'infezione tubercolare per cui tale Vitamina deve essere considerata come elemento coadiuvante di indubbio valore nella cura della tubercolosi polmonare.

Così, infine, risultati degni del maggior rilievo esistono nel campo della terapia polmonitica, meningitica, morbillosa ecc.

Ma quale è dunque il meccanismo per il quale la Vitamina C dà in queste malattie degli effetti talora sorprendenti? E comunemente noto come la presenza di sostanze ossidoriducibili nel sangue e nei tessuti determini il cosiddetto potere ossido-riducibile che rappresenta una importante condizione per la produzione dei processi chimico-fisiologici (produzione degli ormoni, formazione degli anticorpi, ecc.) ed è chiaro quindi che la deficienza di un fattore essenziale del normale metabolismo cellulare possa determinare nell'organismo una diminuita reattività a stimoli anormali quali infezioni, tossiemie, ecc., mentre l'eccesso di un tale fattore dovrebbe aumentare la resistenza fisica oltre la norma.

Ora l'importanza della Vitamina C nella resistenza alle infezioni è dovuta proprio al suo essenziale ruolo di mantenere l'equilibrio del metabolismo cellulare, giacchè per la sua mancanza la respirazione cellulare è prontamente inibita e conseguentemente il livello di soglia di tolleranza ad infezioni, veleni od altro è nettamente diminuito. E per tale importanza, largamente dimostrata, nei processi di ossido-riduzione del metabolismo cellulare si deve facilmente supporre che una relativa insufficienza di Vitamina C debba aumentare la suscettibilità di un animale a contrarre una infezione e che al contrario un aumento della sua disponibilità debba dare ai tessuti una capacità maggiore di distruggere sostanze tossiche introdotte nel corpo; tanto più se si pensa che in presenza di una infezione la quantità totale di sostanze riducibili, tra le quali l'acido ascorbico ha un posto preminente, tende a diminuire, e, per conseguenza, il fabbisogno di Vitamina C aumenta (SEYDERLHEM).

Da lungo tempo, infatti, è stato dimostrato che la somministrazione di Vitamina C, in quantità sufficiente, premunisce l'organismo dalla diminuzione del potenziale di ossido-riduzione nel sangue e nei tessuti e che, al contrario, uno scorbutico latente può essere convertito in quadro clinico evidente allorchè si con rae una mite infezione per la quale, aumentando il metabolismo cellulare, diventa più grande il fabbisogno fisiologico di Vitamina C.

In una infezione in atto, poi, un aumento nell'apporto di Vitamina C deve considerarsi importante. E stato affermato da HARDE, PHILIPPE, GREENWALD, JUNGEBLUT che la Vitamina C può avere un diretto effetto disintossicante su

tossine batteriche ed è stato confermato da KLIGER e GAGYI che tale effetto, nel trattamento delle malattie infettive, può dipendere dall'azione inibitrice della Vitamina C sia sull'accrescimento batterico che sulle forme tossiniche. D'altra parte l'azione in vivo della Vitamina C, o come un diretto agente battericida o come disintossicante, è alquanto discutibile in quanto è dubbio che possa essere raggiunto un tale alto grado di saturazione delle cellule corporee con Vitamina C quale è apparentemente necessario per un'azione battericida dimostrabile negli esperimenti in vitro.

E ciò non soltanto per la rapidità con la quale la Vitamina C è eliminata con le urine, ma soprattutto perchè somministrata in eccesso può risultare deleteria.

Ed a tale proposito sono interessanti i risultati delle osservazioni di WATANABÈ sull'azione della Vitamina C sulla glicogenesi epatica con i quali l'A. ha dimostrato come questa Vitamina, mentre a dosi appropriate ha azione glicogenetica, somministrata in eccesso danneggia la glicogenesi.

Deve quindi ritenersi più probabile che essa eserciti la sua influenza, indipendentemente dall'effetto diretto batteridica, per il suo importante ruolo nei processi di ossido-riduzione nella respirazione cellulare.

Partendo da questi presupposti ho voluto quindi studiare quale influenza potesse esercitare una dose eccessiva di Vitamina C sulla resistenza delle cavie alla infezione da *Castellanella equiperda*. Già il PERLA aveva recentemente praticato delle esperienze su topi e cavie allo scopo di dimostrare se un eccesso di Vitamina C riuscisse a modificare il decorso di una infezione da *Castellanella*.

Gli esperimenti su topi vennero da lui praticati su 60 animali ai quali iniettava un mmg. al giorno di Vitamina C, per iniezioni intraperitoneali, per un periodo di tempo rispettivamente di 14 e di 70 giorni prima dell'infezione da *Castellanella equiperda* e durante il corso di essa.

Gli esperimenti su cavie furono invece praticati iniettando sangue infetto da *Castellanella brucei* a 19 animali dopo un periodo di inoculazione di Vitamina C in ragione di mmg. 10 al giorno per un periodo di 42 e di 80 giorni.

Da queste esperienze, egli concluse che un eccesso di Vitamina C, somministrato ai topi per un periodo di due set-

timane prima della infezione e durante il corso di essa, non riuscì ad influenzare per nulla il corso della malattia.

Un eccesso di Vitamina C somministrata alle cavie per sei settimane prima e durante l'infezione aumentò invece la naturale resistenza di questi animali all'infezione da Castellanelle brucei per cui essi o svilupparono una infezione effimera o, comunque, vissero considerevolmente più a lungo dei controlli.

Una somministrazione infine molto prolungata di Vitamina C sia nei topi che nelle cavie non mostrò invece alcun effetto favorevole sul decorso della infezione.

L'Autore, nella sua conclusione, non dà alcuna spiegazione ai risultati delle esperienze eseguite.

Nel riprendere quindi questo argomento, io ho preferito studiare esclusivamente sulle cavie in quanto questi animali, al pari dell'uomo e della scimmia, non sono in grado di formare la Vitamina C e quindi devono fare assegnamento esclusivamente sulla Vitamina C degli alimenti, mentre gli altri animali possono formarla da determinati carboidrati degli alimenti stessi.

Tale Vitamina, diluita in soluzione fisiologica, la iniettavo ogni giorno nel peritoneo delle cavie in ragione di 10 milligrammi ad un gruppo di 12 cavie ed in ragione di 20 milligrammi ad un secondo gruppo di 6 cavie il cui peso medio corporeo si aggirava sui 500-550 grammi.

La somministrazione di Vitamina C negli animali del primo gruppo l'ho continuata per 15 giorni in alcune cavie, per 30 giorni in altre e per 45 in altre ancora; agli animali del secondo gruppo l'ho praticata per 15 giorni in alcune cavie e per 30 giorni in altre.

Al termine di tali periodi, sempre per via intraperitoneale, inoculavo cc. 0,10 di sangue fortemente infetto da Castellanelle (in media una Castellanelle ogni 40-50 globuli rossi) mescolato a parti uguali con citrato di sodio e l'inoculazione la praticavo anche in cavie controllo (dieci) dello stesso peso che non avevano subito il trattamento vitaminico. Il regime dietetico era perfettamente eguale sia per le cavie sottoposte all'esperimento che per le cavie controllo. E, naturalmente, anche dopo l'inoculazione delle Castellanelle proseguivo la somministrazione della Vitamina continuandola fino alla morte degli animali.

Ed ecco il protocollo dei miei risultati :

1) A quattro cavie del peso di gr. 550 viene iniettata la Vitamina C in iniezioni intraperitoneali di una soluzione di acido ascorbico sintetico in ragione di mmg. 10 al giorno per un periodo di quindici giorni.

Al sedicesimo giorno si pratica una iniezione intraperitoneale di cc. 0,10 di sangue infetto con Castellanelle mescolato in parti eguali con citrato di sodio e si continua l'iniezione giornaliera di Vitamina fino alla morte degli animali. Contemporaneamente a queste cavie e con la stessa dose di sangue vengono iniettate due cavie controllo del peso quasi medesimo delle prime. Tutti e sei gli animali sono tenuti ad una alimentazione perfettamente eguale. Dopo quattro giorni muore una prima cavia, dopo cinque giorni altre due, dopo sei la quarta. I controlli muoiono rispettivamente al nono ed al decimo giorno.

2) Tre cavie del peso medio di gr. 600 vengono iniettate, sempre intraperitonealmente, con mmgr. 20 al giorno della nota soluzione di acido ascorbico per un periodo di quindici giorni. Anche in queste, in sedicesima giornata, viene praticata, con la stessa tecnica già descritta, una iniezione di sangue infetto con Castellanelle e la stessa iniezione viene praticata a due cavie controllo di taglia quasi identica alle prime. Le iniezioni di Vitamina vengono, anche in queste tre cavie, continuate fino alla morte dell'animale. Due di questi animali muoiono all'ottavo giorno dalla inoculazione delle Castellanelle, la terza al nono giorno.

I due controlli muoiono, invece, entrambi al tredicesimo giorno.

3) Cinque cavie, del peso variante tra i 500 ed i 560 grammi, vengono iniettate, sempre per via intraperitoneale, con mmg. 10 al giorno della nota soluzione vitaminica per un periodo continuativo di 30 giorni. Dopo tale periodo, durante il quale le cavie stesse non hanno mai mostrato il benché minimo disturbo obiettivo, ho praticato una iniezione intraperitoneale di cc. 0,10 di sangue infetto da Castellanelle nella già descritta mescolanza a citrato sodico. La stessa quantità di sangue ho anche iniettata a due cavie controllo del peso rispettivo di 510 e 540 grammi ed ho continuato nelle prime cinque la giornaliera iniezione di Vitamina C. Entrambi i

controlli sono morti al settimo giorno dalla inoculazione delle Castellanelle.

Delle cavia vitaminizzate invece, una è morta dopo dieci giorni, due dopo undici, una dopo tredici ed un'ultima dopo quindici giorni.

4) Tre cavia, del peso medio di 600 grammi, vengono iniettate giornalmente con mmg. 20 di Vitamina C, per la solita via intraperitoneale, per un periodo di trenta giorni.

Al termine di tale periodo, pur continuando la inoculazione vitaminica fino alla morte degli animali, viene iniettata, per la stessa via intraperitoneale, la dose di cc. 0,10 di sangue infetto con Castellanelle.

Uguale dose viene iniettata a due cavia controllo, di peso corporeo all'incirca uguale alle altre tre.

Rispettivamente dopo sette ed otto giorni muoiono le due cavia controllo e dopo quattordici e quindici giorni le prime due e la terza cavia vitaminizzata.

5) Tre cavia del peso tra i 480 ed i 530 grammi vengono inoculate con una dose giornaliera di Vitamina C di mmg. 10, con la solita tecnica, per un periodo di quarantacinque giorni, dopo i quali si inietta per via intraperitoneale la stessa dose di sangue infetto da Castellanelle come nei precedenti esperimenti.

Anche in questo caso vengono contemporaneamente iniettate con Castellanelle due cavia controllo.

Si continua, come per le altre esperienze, la somministrazione di Vitamina C alle tre cavia fino alla loro morte. Dopo sei giorni dalla inoculazione delle Castellanelle muore una cavia vitaminizzata ed uno dei due controlli; dopo sette giorni le altre due ed il secondo controllo.

*
* *

Come appare quindi dai dati delle mie esperienze la somministrazione in eccesso di Vitamina C nelle cavia per un periodo precedente alla infezione da Castellanelle equiparata e durante il corso stesso dell'infezione, ha dato risultati differenti a secondo del numero dei giorni di somministrazione che ha preceduto l'infezione.

Non ho invece avuto differenze sostanziali di risultati per le dosi di 10 e di 20 milligrammi.

Infatti le sette cavie vitaminizzate per il periodo di 15 giorni prima della infezione da Castellanela (4 con mmg. 10 *pro die* e 3 con mmg. 20) e durante il corso di essa, sono tutte morte da 3 a 6 giorni prima delle cavie controllo.

Le 8 cavie vitaminizzate per un periodo di 30 giorni precedenti l'infezione da Castellanelle (5 con mmg. 10 al giorno e 3 con mmg. 20) e durante il suo corso, sono invece morte da tre ad otto giorni dopo le cavie controllo.

Le tre cavie vitaminizzate per un periodo di quarantacinque giorni precedenti l'infezione da Castellanela (tutte con la dose giornaliera di mmg. 10) e durante il suo corso, sono morte contemporaneamente alle cavie controllo.

A che cosa sono dovuti questi risultati discordanti?

Io devo supporre, dopo quanto ho detto riguardo al ruolo essenziale della Vitamina C nel mantenere l'equilibrio del metabolismo cellulare, che in seguito ad una somministrazione eccessiva di Vitamina, venga inizialmente rotto tale equilibrio e la cavia dopo quindici giorni di somministrazione vitaminica, lungi dal vedere aumentata la sua naturale resistenza alla infezione da Castellanela, diventa più suscettibile verso l'infezione stessa.

Dopo un periodo invece maggiore, quale è quello di trenta giorni, l'organismo animale, superata la fase iniziale di squilibrio del metabolismo cellulare, assimila lentamente l'eccesso di Vitamina C somministratagli e si premunisce in tal modo dalla diminuzione del potenziale di ossido-riduzione nel sangue e nei tessuti che, come ho detto inizialmente, è la base essenziale per la produzione dei processi chimico-fisiologici, ed aumenta in tal modo notevolmente la sua resistenza alla infezione da Castellanelle.

Se poi, dopo un periodo ancora maggiore di somministrazione vitaminica della durata di 45 giorni, nuovamente scompare l'efficacia della somministrazione stessa per cui nessuna influenza è più riscontrabile da parte della Vitamina sulla resistenza delle cavie, ciò è dovuto probabilmente al fatto già messo in luce da precedenti esperienze, che la somministrazione eccessivamente intensa o prolungata di Vitamina C, per un meccanismo tuttora ignoto, può riuscire deleteria per tutte le cellule dell'organismo e dare qualche volta

dei risultati diametralmente opposti a quelli che è lecito aspettarsi. E si deve quindi supporre che se il periodo di somministrazione vitaminica fosse stato ulteriormente continuato, la resistenza delle cavie vitaminizzate sarebbe stata di nuovo inferiore a quella delle cavie controllo.

Concludendo quindi io posso affermare che :

1) Un eccesso di Vitamina C somministrata alle cavie per via intraperitoneale per un periodo di un mese precedente l'infezione da *Castellanella equiperda* ha notevolmente e benevolmente influenzato il decorso della infezione in quanto chè tutte le cavie sperimentate sono vissute un periodo di tempo talora anche doppio delle cavie controllo.

2) Lo stesso eccesso di Vitamina C somministrata invece per breve periodo (15 giorni) prima dell'infezione da *Castellanella* ha nociuto agli animali che sono vissuti tutti meno delle cavie controllo.

3) La somministrazione di Vitamina C per un periodo notevolmente lungo (45 giorni) precedente l'infezione non ha avuto alcuna influenza sulla resistenza naturale delle cavie alla infezione da *Castellanella equiperda*.

RIASSUNTO

L'A., sperimentando su quattro gruppi di cavie, precedentemente ipervitaminizzate con Vitamina C, ha studiato la resistenza naturale di questi animali, all'infezione da *Castellanella Equiperda*. Ha ottenuto risultati differenti a seconda del periodo di somministrazione vitaminica e spiega tali risultati emettendo l'ipotesi che essi siano dovuti al ruolo della Vitamina C nel mantenere l'equilibrio del metabolismo cellulare.

750291

