

Ιστικά αποθέματα της βιταμίνης C στους διαβητικούς ασθενείς: Παρατηρήσεις στην απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σύστημα

Περίληψη

Ι. Μαγούλα
Ν. Παπαζολγου
Χ. Μανές
Ι. Κουντουράς
Ε. Παπαδέλη
Χατζηχαμέτ Α.
Γ. Τσάπας

Σε 45 ενήλικες διαβητικούς και 65 φυσιολογικούς μάρτυρες, μελετήσαμε τα επίπεδα της βιταμίνης C στο πλάσμα και τα λευκοκύτταρα. Τα επίπεδα πλάσματος των ασθενών δεν διέφεραν από αυτά των μαρτύρων (1.48 ± 0.41 και 1.26 ± 0.42 mg/dl αντίστοιχα). Αντίθετα σημαντικά χαμηλότερα ήταν τα επίπεδα της βιταμίνης C των λευκοκυττάρων στους διαβητικούς (17.20 ± 4.04 έναντι 45.60 ± 17.30 μg/10⁸ λευκά). Η χορήγηση per os 1 g βιταμίνης C επί 10ήμερο σε 15 διαβητικούς (συνολική δόση 10 g, που είναι 6/πλάσια περίπου της ολικής δεξαμενής του οργανισμού), ενώ αύξησε τα επίπεδα της βιταμίνης C του πλάσματος σημαντικά (ΜΟ: 1.92 ± 0.29 , $p < 0.02$), ώστε να ξεπεραστεί ο ουδός της νεφρικής αποβολής της (> 1.40 mg/dl), δεν μετέβαλε τα επίπεδά της στα λευκοκύτταρα (από 15.66 ± 4.21 σε 17.28 ± 3.22 μετά τη φόρτωση, $p = ΜΣ$). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν διαταραχή της πρόσληψης της βιταμίνης C από τους ιστούς των διαβητικών που θα πρέπει να συσχετισθεί με την υπεργλυκαιμία (όλοι οι διαβητικοί, εκτός από τέσσερις είχαν επίπεδα HbA1 $> 8\%$), η οποία πιθανότατα ανταγωνίζεται την εισσόδότη της στα κύτταρα. Η σημασία αυτής της «ιστικής έλλειψης» είναι προφανής, εάν ληφθεί υπ' όψιν ο ρόλος της βιταμίνης C στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις (δέσμευση ελευθέρων ριζών-μικροαγγειοπάθεια) και στους μηχανισμούς άμυνας.

Το ασκορβικό οξύ (ΑΟ) ή βιταμίνη C διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές κυτταρικές βιοχημικές διεργασίες. Συμμετέχει σε αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων και συνεπώς επηρεάζει τις διεργασίες οξείδωσης - αναγωγής^{1,2,3,4}. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η δέσμευση από το ΑΟ των ελευθέρων ριζών, οι οποίες έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της οξειδωτικής βλάβης της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας^{4,5,6,7,8}.

Η επίδραση του ΑΟ στη δράση των ενζύμων συνίσταται είτε σε ενεργοποίηση όπως π.χ. συμβαίνει με τις υδροξυλάσεις προλίνης και λυσίνης στη βιοσύνθεση του κολλαγόνου^{6,9,10}, είτε σε αναστολή όπως έχει διαπιστωθεί για την ουρεάση, την αναγωγή της αλδόζης^{3,11,12}.

Η σορβιτόλη, η οποία είναι προϊόν αναγωγής της γλυκόζης (η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο αναγωγή της αλδό-

Παθολογική Κλινική Α' Γ.Κ.
Νοσοκομείου «Άγιος Ελευθέρος»
Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

ζης), έχει θεωρηθεί σαν αιτιολογικός παράγοντας των επιπλοκών του διαβήτη όπως ο καταρράκτης, η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νευροπάθεια και η νεφροπάθεια¹³, έχει δε διαπιστωθεί *in vivo* και *in vitro* ότι ελαττώνεται δραματικά στα ερυθρά αιμοσφαίρια του ανθρώπου όταν προστίθεται ΑΟ¹⁴.

Η χορήγηση μεγάλων δόσεων ΑΟ αυξάνοντας τη δραστηριότητα της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης και αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της HMGCoA αναγωγάσης διεγείρει τη σύνθεση των χολικών αλάτων, ενώ προκαλεί σημαντική ελάττωση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων^{15,16,17,18,19}.

Επί πλέον το ΑΟ συμμετέχει στους μηχανισμούς άμυνας και επηρεάζει παραμέτρους της ανοσολογικής απάντησης όπως: α) διεγείρει τη βλαστογένεση των λεμφοκυττάρων⁴, β) βελτιώνει την κινητικότητα των πολυμορφοπυρήνων και αυξάνει την τυχαία και κατευθυνόμενη μετανάστευσή *in vitro*^{20,21}.

Η διαταραχή του μεταβολισμού του ΑΟ στους διαβητικούς ασθενείς είναι συνεπώς πολύ ενδιαφέρουσα και δυνατόν να είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια ορισμένων επιπλοκών της νόσου. Έχει περιγραφεί ελάττωση των επιπέδων του ΑΟ των ιστών και του πλάσματος σε μοντικούς διαβητικούς μετά από χορήγηση στρεπτοζοκίνης²², καθώς επίσης και μειωμένη πρόσληψη του ΑΟ από τα μονοκύτταρα *in vitro*²³. Σε προηγούμενη μελέτη μας διαπιστώσαμε επίσης χαμηλά επίπεδα ΑΟ στα μονοκύτταρα ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τύπου Ι²⁴. Μελέτες όμως που να αφορούν τα επίπεδα του ΑΟ του πλάσματος και τα ιστικά αποθέματα σε διαβητικούς ασθενείς στον Ελληνικό πληθυσμό δεν υπάρχουν, γεγονός που μας οδήγησε στην εκπόνηση της παρούσης εργασίας, η οποία περιέλαβε ένα σημαντικό αριθμό (45) διαβητικών ασθενών.

Υλικό και μέθοδοι

Προσδιορίσαμε την πυκνότητα του ΑΟ στο πλάσμα και στα λευκοκύτταρα σε 65 υγιείς μάρτυρες (25 άνδρες και 40 γυναίκες 21-56 ετών) και σε 45 ασθενείς πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη (17 άνδρες και 28 γυναίκες ηλικίας 43-65 ετών). Σαν μάρτυρες επιλέχθηκαν άτομα στα οποία δεν υπήρχαν επιρόσθετοι παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το μεταβολισμό της βιταμίνης όπως το κάπνισμα, η λήψη φαρμάκων, διάφορα νοσήματα, πρόσφατες χειρουργικές

επεμβάσεις, γαστρεντερικές διαταραχές κ.α.⁴.

Το διαιτολόγιο ήταν ελεύθερο στους μάρτυρες, ενώ οι διαβητικοί βρίσκονταν σε ειδική διαίτα και δεν λάμβαναν φάρμακα εκτός από ινσουλινη ή αντιδιαβητικά δισκία.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν είναι: α) για τον προσδιορισμό του ΑΟ πλάσματος, η χρωματομετρική μέθοδος των Roe και Kuether, όπως περιγράφεται από τον Natelson²⁵, β) για τον προσδιορισμό της πυκνότητας του ΑΟ στα λευκοκύτταρα η μέθοδος των Denson και Bowers²⁶, γ) για τον προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1) στο αίμα, χρησιμοποιήθηκε η χρωματομετρική μέθοδος (μικροστήλες), με kit της Boehringer.

Σε 15 από τους 45 ασθενείς χορηγήθηκε ΑΟ per os σε δόση 1 g/24ωρο επί 10 ημέρες και ακολούθησε εκ νέου προσδιορισμός τόσο των επιπέδων του πλάσματος, όσο και των λευκοκυττάρων. Επίσης σε 14 φυσιολογικά άτομα και σε 9 διαβητικούς ασθενείς μελετήσαμε την καμπύλη απορρόφησης του ΑΟ.

Πρωτόκολλο της καμπύλης απορρόφησης του ΑΟ

Το πρωί της δοκιμασίας και ενώ το άτομο είναι νηστικό, πίνει 250 ml νερού που περιέχει 500 mg ΑΟ (Ascorbine). Λαμβάνονται δείγματα αίματος σε χρόνους: 0, 30, 60, 90 και 180 λεπτά για τον προσδιορισμό του ΑΟ πλάσματος.

Ευρήματα

Η τιμή του ΑΟ πλάσματος κυμάνθηκε από 0.58 έως 1.83 mg/dl (ΜΟ: 1.26 ± 0.42) στους μάρτυρες και από 0.76 έως 2.23 mg/dl (ΜΟ: 1.48 ± 0.41) στους διαβητικούς ασθενείς. Μολονότι η μέση τιμή ήταν υψηλότερη στους ασθενείς, εντούτοις η διαφορά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική (p = ΜΣ).

Οι τιμές του ΑΟ των λευκοκυττάρων ήταν σημαντικά χαμηλότερες (p < 0.001) στους διαβητικούς ασθενείς και κυμάνθηκαν από 9.90 έως 23.33 μg/10⁸ λευκοκύτταρα (ΜΟ: 17.20 ± 4.04). Οι αντίστοιχες τιμές των υγιών μαρτύρων κυμαίνονταν από 21.50 έως 59.80 μg/10⁸ λευκοκύτταρα (ΜΟ: 45.60 ± 17.30) (Πίν. 1).

Τα επίπεδα του ΑΟ στο πλάσμα των ασθενών αυξήθηκαν σημαντικά (p < 0.05) μετά από φόρτιση με ΑΟ, κυμάνθηκαν δε από 0.75 έως 2.00 mg/dl (ΜΟ: 1.45 ± 0.43) πριν από τη χορήγηση και από 1.26 έως 2.24 mg/dl (ΜΟ: 1.92 ± 0.29) μετά από χορήγηση per os συνολικά 10 g

βιταμίνης C. Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του ΑΟ στα λευκοκύτταρα. Στον πίνακα II φαίνεται μια αύξηση των κατώτερων τιμών, καμμία μεταβολή στις ανώτερες τιμές, ενώ ο μέσος όρος δεν αυξήθηκε σημαντικά ($p > 0.05$).

Η καμπύλη απορρόφησης του ΑΟ παριστάνεται στο σχήμα 1. Παρατηρείται ότι έχει ήδη ανέλθει στα 30 λεπτά, εξακολουθεί να ανέρχεται σημαντικά μέχρι τα 120 λεπτά και παραμένει περίπου στα ίδια επίπεδα μέχρι και τα 180 λεπτά. Μετά την παρέλευση 180 λεπτών παρατηρήθηκε πτώση και στις 2 ομάδες. Η μορφολογία της καμπύλης είναι περίπου η ίδια τόσο στους μάρτυ-

ρες, όσο και στους διαβητικούς.

Στον πίνακα III φαίνεται ότι ο μέσος όρος των επιπέδων του ΑΟ πλάσματος των ασθενών δεν διέφερε από τον αντίστοιχο των μαρτύρων (2.47 ± 0.33 έναντι 2.32 ± 0.15), η ποσοστιαία αύξηση όμως υπήρξε μικρότερη στους ασθενείς (89.12% έναντι 119.21%) λόγω των αρχικών υψηλότερων τιμών (1.34 ± 0.29 στους διαβητικούς, 1.18 ± 0.17 στους μάρτυρες).

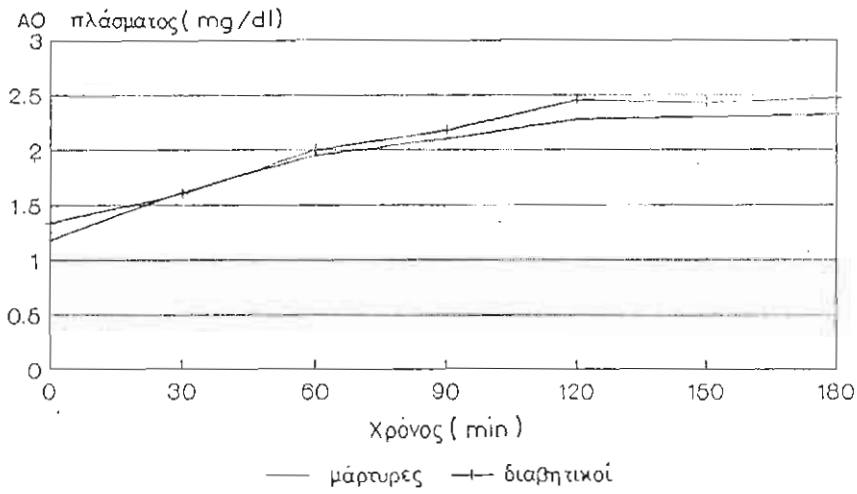
Τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1) σε 41 από τους 45 ασθενείς κυμάνθηκαν πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά (8.1% έως 21.5% της ολικής αιμοσφαιρίνης) ενώ σε 4 μόνο ασθενείς από 5.5 έως 8.1% .

Πίνακας 1. Επίπεδα ασκορβικού οξέος (ΑΟ) πλάσματος και λευκοκυττάρων

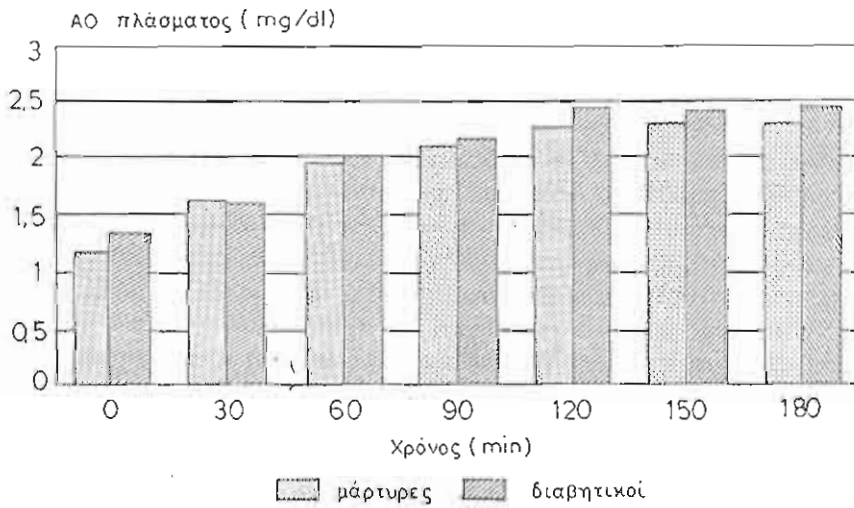
	n	AA πλάσματος mg/dl	AA λευκοκυττάρων $\mu\text{g}/10^8$ λευκά
Ομάδα I (Μάρτυρες)	65	0.58 - 0.83 1.26 ± 0.42	21.50 - 59.80 45.60 ± 17.30
Ομάδα II (Διαβητικοί)	45	0.76 - 2.23 1.48 ± 0.41	9.90 - 23.33 17.20 ± 4.04
p		> 0.05	< 0.001

Πίνακας 2. Επίπεδα ασκορβικού οξέος (ΑΟ) πλάσματος και λευκοκυττάρων πριν (α) και μετά (β) την χορήγηση per os ΑΟ ($1 \text{ gr}/24\text{h} \times 10$ ημέρες), σε διαβητικούς ασθενείς

Ομάδα III	AA πλάσματος mg/dl	AA λευκοκυττάρων $\mu\text{g}/10^8$ λευκά
α (πριν)	0.75 - 2.00 1.45 ± 0.43	11.08 - 22.98 15.66 ± 4.21
β (μετά)	1.26 - 2.24 1.92 ± 0.29	13.70 - 22.12 17.28 ± 3.22
p	< 0.05	> 0.05



Σχ. 1. Καμπύλη απορρόφησης μετά από per os χορήγηση 500 mg ΑΟ.



Σχ. 2. Απορρόφηση μετά από per os χορήγηση 500 500 mg ΑΟ.

Πίνακας 3. Μελέτη της εντερικής απορρόφησης του ασκορβικού οξέος (ΑΟ)

Ομάδα	Πριν ΑΑ πλάσματος (mg/dl)	Μετά* ΑΑ πλάσματος (mg/dl)	Μέγιστη ποσοστιαία αύξηση αρχικής τιμής
Μάρτυρες N = 14	0.40 - 1.93 1.18 ± 0.17	1.36 - 2.84 2.32 ± 0.15	36.78 - 240.00 119.21 ± 23.31
Ασθενείς N = 9	0.83 - 1.77 1.34 ± 0.29	2.15 - 2.96 2.47 ± 0.33	56.93 - 138.55 89.12 ± 24.92

* Μετά τη χορήγηση εφάπαξ per os 500 mg ΑΟ.

Συζήτηση

Δεδομένου ότι ο ανθρώπινος οργανισμός δεν είναι ικανός από μόνος του να συνθέσει τη βιταμίνη C, η μελέτη του μεταβολισμού της περιλαμβάνει: α) την απορρόφησή της από τον πεπτικό σωλήνα, β) την κυκλοφορία και την κατανομή της μέσα στους ιστούς, όπου καταναλώνεται ή εναποθηκεύεται και γ) την αποβολή αυτής ή των μεταβολικών της παραγώγων από τους νεφρούς και τους πνεύμονες⁴.

Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που να αναφέρονται στην απορρόφηση, την κατανομή και την απέκκριση του ΑΟ σε διαβητικούς ασθενείς.

Στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα του ΑΟ στο πλάσμα των διαβητικών ασθενών κυμάνθηκαν μέσα στα φυσιολογικά όρια^{27,28,29,30,31}, ο δε μέσος όρος, μολονότι δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι των φυσιολογικών μαρτύρων, ήταν υψηλότερος στους διαβητικούς.

Η τιμή του ΑΟ του πλάσματος καθορίζεται από τους εξής παράγοντες: α) την πρόσληψη, β) την κατανομή στους ιστούς και γ) την αποβολή από τους νεφρούς. Η καθημερινή πρόσληψη είναι συνάρτηση δύο παραγόντων: α) της περιεκτικότητας των τροφών σε ΑΟ και β) του ρυθμού της εντερικής απορρόφησης.

Όσον αφορά στην περιεκτικότητα των τροφών, θα πρέπει να σημειώσουμε ότι το διαιτολόγιο των διαβητικών είναι πλούσιο σε λαχανικά που περιέχουν μεγάλες ποσότητες ΑΟ, περιλαμβάνει δε μεγαλύτερη ποσότητα ΑΟ από την προτεινόμενη ως απαραίτητη, προκειμένου να εξασφαλισθεί πλήρης ιστικός κορεσμός και η οποία ανέρχεται στα 75-100 mg περίπου ημερησίως³².

Ο δεύτερος παράγοντας, δηλαδή ο ρυθμός της εντερικής απορρόφησης αποτέλεσε αντικείμενο λεπτομερέστερης μελέτης στην παρούσα εργασία. Η καμπύλη απορρόφησης ήταν φυσιολογική στους διαβητικούς ασθενείς, τόσο όσον αφορά τα ανώτερα επίπεδα ΑΟ πλάσματος όσο και τους χρόνους κατά τους οποίους επιτεύχθηκαν. Η απορρόφηση μιας εφάπαξ δόσεως ΑΟ 500 mg per os φθάνει το μέγιστο στο τέλος του 2ώρου και το ποσοστό αύξησης είναι το ίδιο και στις δύο ομάδες εξαρτώμενο κυρίως από τις αρχικές τιμές του πλάσματος.

Άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την τιμή του πλάσματος είναι η εισοδος του ΑΟ δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης και η κατανομή του στους διάφορους ιστούς,

όπου καταναλώνεται ή εναποθηκεύεται³³.

Ο προσδιορισμός της πυκνότητας του ΑΟ στα λευκοκύτταρα θεωρείται από όλους τους συγγραφείς ότι είναι ο καλύτερος δείκτης «ιστικού κορεσμού» ή «ιστικών αποθεμάτων»^{34,35}.

Τα επίπεδα του ΑΟ των λευκοκυττάρων ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με αυτά των φυσιολογικών μαρτύρων και σε σχέση με τα επίπεδα του πλάσματος. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί: α) σε ένα ταχύτερο ρυθμό καταβολισμού του ΑΟ στους ασθενείς, με αποτέλεσμα το ενδοκυττάριο έλλειμμα μολονότι τα επίπεδα του πλάσματος είναι φυσιολογικά. Είναι γνωστό ότι σε ορισμένες καταστάσεις όπως σε καπνιστές, εγκύους, λοιμώξεις, μετά από επεμβάσεις, stress, απαιτούνται πολύ μεγαλύτερες δόσεις ΑΟ για να επιτευχθούν ικανοποιητικά «ιστικά αποθέματα». Προκειμένου να διερευνηθεί ο παράγοντας αυτός χορηγήθηκε σε 15 διαβητικούς ασθενείς ημερήσια δόση 1 g ΑΟ για διάστημα 10 ημερών, δηλαδή μια συνολική δόση 10 g που υπερβαίνει κατά πολύ τα ολικά αποθέματα της βιταμίνης, τα οποία υπολογίζονται σε 1500 mg και δυνατόν να φθάσουν μέχρι 2800 mg όταν η ημερήσια πρόσληψη είναι 200 mg³².

Διαπιστώθηκε όμως ότι τα επίπεδα του ΑΟ των λευκοκυττάρων δεν μεταβλήθηκαν αισθητά, μολονότι τα επίπεδα του πλάσματος παρουσίασαν παραπέρα άνοδο φθάνοντας και υπερβαίνοντας το νεφρικό ουδό αποβολής. Η νεφρική αποβολή του ΑΑ στα φυσιολογικά άτομα και στους σκύλους είναι ανάλογη με αυτή της γλυκόζης δηλαδή το ΑΟ ανήκει στις ουσίες με «ουδό απέκκρισης». Αυτό σημαίνει ότι σε χαμηλές πυκνότητες πλάσματος η επαναρρόφηση είναι πλήρης ή σχεδόν πλήρης, ενώ αρχίζει να εμφανίζεται στα ούρα όταν η πυκνότητα υπερβεί την τιμή 1.40 mg/dl^{36,37}.

Τόσο από την καμπύλη απορρόφησης, η οποία είναι συνάρτηση κυρίως της απορρόφησης από το εντερικό επιθήλιο, όσο και από τα επίπεδα πλάσματος που επιτεύχθηκαν μετά τη συνολική χορήγηση 10 g ΑΟ, συνάγεται το συμπέρασμα ότι η απορρόφηση είναι φυσιολογική στους διαβητικούς. Ο ακριβής μηχανισμός απορρόφησης του ΑΟ δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Υποστηρίζεται ότι η απορρόφηση είναι αποτέλεσμα τόσο ενεργητικής, όσο και παθητικής μεταφοράς δια μέσου του εντερικού επιθηλίου³⁸.

Τα «ιστικά αποθέματα» του ΑΟ είναι και παραμένουν χαμηλά και μετά τη φόρτιση των ασθενών με πολλαπλάσια ποσότητα από αυτή

των ολικών αποθεμάτων του οργανισμού. Δεδομένου ότι η αποβολή του ΑΟ από το νεφρό προϋποθέτει τόσο υψηλά επίπεδα πλάσματος (>1,40 mg/dl), όσο και κυρίως «ιστικό κορεσμό» θα πρέπει να θεωρηθεί απίθανη η υπόθεση ότι τα χαμηλά επίπεδα του ΑΟ των λευκοκυττάρων οφείλονται σε απώλεια του ΑΟ στα ούρα. Σε περίπτωση ελάττωσης των ιστικών αποθεμάτων από ανεπαρκή πρόσληψη ΑΟ, ή ταχύ μεταβολισμό του, τα επίπεδα του πλάσματος κατέρχονται και το ΑΟ εξαφανίζεται από τα ούρα. Ένας άλλος παράγοντας, στον οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί το ενδοκυττάριο έλλειμμα των λευκών αιμοσφαιρίων σε ΑΟ, είναι η υπεργλυκαιμία. Η άποψη αυτή υποστηρίχθηκε από τους Chen και συν.³⁹ Πρώιμα, μελέτες in vitro έδειξαν ότι η γλυκόζη ανταγωνίζεται την είσοδο του δευδροασκορβικού οξέος μέσα στα ουδετερόφιλα και στους ινοβλάστες, πιθανότατα διότι υπάρχει κοινός μηχανισμός μεταφοράς για τις δύο ουσίες⁴⁰. Σ' αυτό συνηγορούν ακόμη η ομοιότητα της δομής των μορίων των δύο ουσιών⁴ και ο τρόπος νεφρικής αποβολής, φαίνεται δυνατή να ισχύει και για τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου ένας κοινός μηχανισμός σωληναριακής μεταφοράς της γλυκόζης και του ασκορβικού. Η υπεργλυκαιμία θα πρέπει να θεωρηθεί σταθερό εγχείρημα στους ασθενείς που μελετήθηκαν, δεδομένου ότι η ρύθμιση του διαβήτη δεν ήταν επαρκής, όπως συνάγεται από τα υψηλά επίπεδα ΗΒΑ_{1c} στο αίμα.

Συμπερασματικά, τόσο η πρόσληψη όσο και η απορρόφηση του ΑΟ διαπιστώνεται ότι είναι επαρκής στους διαβητικούς ασθενείς.

Το γεγονός ότι τα «ιστικά αποθέματα» είναι ελαττωμένα, θα πρέπει να αποδοθεί στην υπεργλυκαιμία. Η σχέση υπεργλυκαιμίας και ιστικών αποθεμάτων είναι ενδιαφέρουσα και πρέπει να μελετηθεί εκτενέστερα. Η βιολογική σημασία των χαμηλών «ιστικών» επιπέδων ΑΟ στο σακχαρώδη διαβήτη δεν είναι ακόμη διευκρινισμένη, παρουσιάζει όμως μεγάλο ενδιαφέρον που προκύπτει από τις πολλές και ποικίλες επιδράσεις του ΑΟ στο μεταβολισμό, στη φαγοκυτταρική λειτουργία και ενδεχομένως στις επιπλοκές της νόσου.

Abstract

Magoula I, Papazoglou N, Manes C, Kountouras J, Papafoti E, Changi Ahmet, Tsapas G. Plasma and tissue ascorbate levels in patients with diabe-

tes mellitus: a study of gastrointestinal absorption. *Hellen Diabetol Chron* 1990; 2: 92-98.

Plasma and leucocyte ascorbic acid (AA) concentrations, as an "index of body stores of ascorbate" were determined in 65 healthy volunteers and 45 patients suffering from diabetes mellitus. Plasma AA levels were found within normal range in patients, whereas leucocyte AA levels were found significantly lower compared to control group.

Plasma AA levels showed further increase after the oral administration of AA (Cebion) at a dose 1 g/day x 10 consecutive days in diabetic patients. However, AA administration induced no change in leucocyte AA concentrations.

In addition, the gastrointestinal absorption of AA was studied in a healthy controls group (n = 14), and in a diabetic patients group (n = 9). Absorption curves were similar in both groups.

Our results are consistent with a normal gastrointestinal absorption of AA in diabetic patients. Normal plasma AA associated with failure to obtain normal leucocyte AA concentrations even after administration of high doses of AA, suggest a disturbance with respect to AA uptake and storage. This disturbance may be important in the pathogenesis of some diabetic complications.

Βιβλιογραφία

1. Meiklejohn AP. The physiology and biochemistry of ascorbic acid. *Vitamins and Hormones*. 1953; 11: 61-75.
2. Staudinger H, Krisch K, Leonhauser S. Role of ascorbic acid in microsomal electron transport and the possible relationship to hydroxylation reactions. *Ann NY Acad Sci* 1961; 92: 195-198.
3. Mapson LW. Ascorbic acid. IX Biochemical systems. *The vitamins*. 1967; 1: 386-392.
4. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med* 1986; 314: 892-902.
5. Barnes MJ. Function of ascorbic acid in collagen metabolism. *Ann NY Acad Sci* 1976; 258: 264-275.
6. Myllyla R, Kuutti-Savolainen ER, Kivirikko KI. The role of ascorbate in the propyl hydroxylase reaction. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 83: 441-448.
7. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-426.
8. Jennings PE, Chirico S, Jones AF, et al. Vitamin C metabolites and microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1987; 6: 151-154.
9. Levine CI, Aleo JJ, Prynne CJ, Bates CJ. The activation

- of proline hydroxylase by ascorbic acid in cultured 3T6 fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1974; 338: 29-36.
10. *Puistola V, Turpeenniemi-Hujanen TM, Myllyla R, Kivirikko KI.* Studies on the lysyl hydroxylase reaction. I. Initial velocity kinetics and related aspects. *Biochim. Biophys. Acta* 1980; 611: 40-50.
 11. *Kador PF, Robinson WG, Kinoshita JH.* The pharmacology of aldolase reductase inhibitors. *Annu Rev. Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 691-714.
 12. *Kador PF, Sharpless NE, Kinoshita JH.* Aldose reductase inhibitors: a potent new class of agents for the pharmacological control of certain diabetic complications. *J Med Chem* 1985; 28: 847-849.
 13. *Kador PF, Kinoshita JH.* Role of aldose reductase in the development of diabetes-associated complications. *Am J Med* 1985; 79: 8-12.
 14. *Vinson JA, Staretz ME, Bose P, Kassm HM, Basalyga BS.* In vitro and in vivo reduction of erythrocyte sorbitol by ascorbic acid. *Diabetes* 1989; 38: 1036-1041.
 15. *Ginter E, Zdichynec B, Holzerova O, et al.* Hypocholesterolemic effects of ascorbic acid in maturity-onset diabetes mellitus. *Inter J Vit Nutr Res* 1978; 48: 368-371.
 16. *Holloway DE, Rivers JM.* Graded dietary ascorbate and bile acid metabolism in the guinea pig. *Fed Proc* 1978; 37: 589-593.
 17. *Jenkins SA.* Biliary lipids, bile acids and gallstone formation in hypovitaminotic C guinea pigs. *Br J Nutr* 1978; 40: 317-321.
 18. *Κουντουράς Ι, Μαγούλα Ι, Τσάπας Γ.* Επίδραση ασκορβικού οξέος στη στάθμη των χολικών αλάτων του ορού ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο και μαρτύρων. Πρακτικά 8ου Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας 1985: 103-105.
 19. *Κουντουράς Ι, Μαγούλα Ι, Γουβάλας Α, Τσάπας Γ.* Επίδραση ασκορβικού οξέος (AA) στη στάθμη των χολικών αλάτων (SBS) και λιπιδίων ορού ασθενών με χολολιθίαση. *Ιατρ Επιθ Εν Δυν* 1986; 21: 13-16.
 20. *Goetz EJ, Wasserman SI, Gigli I, Austen KF.* Enhancement of random migration and chemotactic response of human leukocytes by ascorbic acid. *J Clin Invest* 1974; 53: 813-818.
 21. *Anderson R.* Ascorbic acid and immune functions. In: Counsell N, Horning DH, eds. *Vitamin C*. London: Applied Science Publishers 1981: 249-272.
 22. *Yue DK, McLennan S, Fisher E, Heffernan S, et al.* Ascorbic acid metabolism and polyol pathway in diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 257-261.
 23. *Moser U, Weber F.* Uptake of ascorbic acid by human granulocytes. *Int. J Vitam Nutr Res* 1984; 54: 47-53.
 24. *Μισούρα Η, Παπαδόπουλο Ν, Παπαδοπούλου Α, Μανός Χ, Μαγούλα Ι, και συν.* Η κινητικότητα των περιφερικών μονοκυττάρων (ΠΜ) ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τύπου Ι (IDDM) και η in vitro επίδραση του ασκορβικού οξέος (ΑΟ). *Ελλ Διαβ Χρον* 1989; 2(1): 55-59.
 25. *Natelson S.* Microtechniques of clinical chemistry. 2nd eds Springfield III. Charles C. Thomas 1961; 121.
 26. *Denson KW, Bowers EF.* *Clinical Science* 1961; 21: 157-160.
 27. *Chatterjee GC.* Effects of ascorbic acid deficiency in animals. *The Vitamins* 1967; 1: 407-412.
 28. *Μαγούλα Ι, Τσάπας Γ, Γαρόφαλος Α, Παλέτας Κ, Κονκουρής Α.* Τα επίπεδα του ασκορβικού οξέος πλάσματος και λευκών αιμοσφαιρίων στους ουραιμικούς ασθενείς. Παρατηρήσεις στην απορρόφηση μετά per os χορήγηση. *Γαληνός* 1983; 25: 473.
 29. *Tsapas G, Magoula I, Paletas K, Concouris L.* Effect of peritoneal dialysis on plasma levels of ascorbic acid. *Nephron* 1983; 33: 34-37.
 30. *Τσάπας Γ, Μαγούλα Ι, Παλέτας Κ, Μανίτσα Α, Κονκουρής Α.* Το ασκορβικό οξύ των λευκοκυττάρων σε κίρρωτικούς ασθενείς. Πρακτικά 6ου Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας 1983: 42-45.
 31. *Boura P, Tsapas G, Papadopoulou A, Magoula I, Kountouras J.* Monocyte locomotion in anergic chronic brucellosis patients: the in vivo effect of ascorbic acid. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 1989; 11: 119-129.
 32. *Baker EM, Saari JC, Tolbert BM.* Ascorbic acid metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1966; 19: 371-378.
 33. *Butler AM, Cushman M.* Distribution of ascorbic acid in the blood and its nutritional significance. *J Clin Invest* 1940; 19: 459-465.
 34. *Hornig D.* Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. *Ann NY Acad Sci* 1975; 258: 103-118.
 35. *Kallner A, Hartmann D, Hornig D.* Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 530-539.
 36. *Ralli EP, Friedman GJ, Rubin SH.* The mechanism of the excretion of vitamin C by the human kidney. *J Clin Invest* 1938; 17: 765-768.
 37. *Sherry S, Friedman GJ, Paley K, Berkman J, Rulli EP.* The mechanism of the excretion of vitamin C by the dog kidney. *Am J Physiol* 1940; 130: 277-281.
 38. *Spencer RP, Purdy S, Hoeldtke R, et al.* Studies on intestinal absorption of L-ascorbic acid 1-C-14. *Gastroenterology* 1963; 44: 768-773.
 39. *Chen MS, Hutchinson ML, Pecoraro RE, et al.* Hyperglycemia-induced intracellular depletion ascorbic acid in human mononuclear leukocytes. *Diabetes* 1983; 32: 1078-1081.
 40. *Bigley R, Wirth M, Layman M, Riddle M, Stankova L.* Interaction between glucose and dehydroascorbate transport in human neutrophils and fibroblasts. *Diabetes* 1983; 32: 545-548.