



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

---

*ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ*

*«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»*

---

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

*ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ*

*ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ*

*ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ*

*«Η ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ  
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ»*

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΕΥΑΝΘΙΑ ΚΑΣΣΗ, ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΟΣ,  
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 2018



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN  
UNIVERSITY OF ATHENS  
MEDICAL SCHOOL**

**POST-GRADUATE PROGRAM  
METABOLIC BONE DISEASES**

**“ASCORBIC ACID AND BONE METABOLISM”**

**MASTER THESIS**

**IOANNIDIS DIMITRIOS**

Supervisor: Evanthia Kassi, Professor of Biological Chemistry, University of Athens,  
Medical School

**ATHENS 2018**

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

- Σε ηλικία 18 ετών αποφοίτησα από το 1<sup>ο</sup> Πρώτυπο Γενικό Λύκειο Αθηνών (νυν 1ο Πειραματικό Γενικό Λύκειο Αθηνών "Γεννάδειο") – Πλάκα, Αθήναι.
- Περίοδος 1988 - 1994 ιατρικές σπουδές με υποτροφία στην "Κρατική Ιατρική Σχολή του Μίνσκ - Λευκορωσσίας" (νυν Πανεπιστήμιο Ιατρικών Σπουδών της Λευκορωσίας, Belorussian State Medical University).
- 1995 αναγνώριση, μετά από επιτυχείς εξετάσεις, του τίτλου ιατρικών σπουδών ως αντίστοιχου και ισότιμου του ελληνικού και κατά προέκταση της Ε.Ε. (ΔΙΚΑΤΣΑ).
- Περίοδος 1995 - 1996 υποχρεωτική στρατιωτική θητεία στις ελληνικές ένοπλες δυνάμεις στρατού ξηράς, με ειδικότητα «οπλίτης ιατρός».
- Περίοδος 1996 - 1997 υποχρεωτική "Υπηρεσία υπαίθρου" στο Αγροτικό Ιατρείο Δρεπάνου Ναυπλίας, Νομού Αργολίδος.
- Περίοδος 1996 – 1997, επί υπηρεσίας υπαίθρου, αποσπασμένος εσωτερικός βοηθός της Χειρουργικής κλινικής του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Ναυπλίου, Νομού Αργολίδος.
- Περίοδος 1996 – 1997, επί υπηρεσίας υπαίθρου, ελεγκτής ιατρός του Υγειονομικού τμήματος της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης Αργολίδος.
- Περίοδος 1996 – 1997, επί υπηρεσίας υπαίθρου, ιατρός του Δημόσιου Γηροκομείου του Ναυπλίου.
- Περίοδος 1996 – 1997, επί υπηρεσίας υπαίθρου, συμμετοχή σε προγράμματα σχολικών εμβολιασμών και προληπτικής ιατρικής παιδιών προσχολικής και σχολικής ηλικίας.
- Περίοδος 1997 - 2000 ειδικευόμενος Παθολογίας, με 6μηνη παράταση, στην Παθολογική Κλινική του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Ναυπλίου.
- Περίοδος 2000 – 2003 "ελεύθερο επάγγελμα" ως γενικός ιατρός (σύμβουλος σε διαιτολογικά κέντρα και κέντρα αδυνατίσματος, βοηθός σε ιδιωτικές κλινικές).
- 1<sup>ος</sup> 2003 έως 1<sup>ος</sup> 2007 ειδικευόμενος Ενδοκρινολογίας στην Κλινική «Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη» του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας του Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων".
- 5<sup>ος</sup> 2007 απόκτηση, μετά από επιτυχείς εξετάσεις, του τίτλου ειδικότητας Ενδοκρινολογίας
- 7<sup>ος</sup>/07 – 7<sup>ος</sup>/08 Επικουρικός Επιμελητής Β΄ της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Γ.Ν. Παίδων Αθηνών "Π. & Α. Κυριακού", υπεύθυνος του "Διαβητολογικού Ιατρείου" και του "Ιατρείου Θυρεοειδούς" της εν λόγω κλινικής, σύμβουλος Ενδοκρινολόγος της "Μονάδος Εφηβικής Υγείας" της Β΄ Πανεπιστημιακής παιδιατρικής κλινικής του Γ.Ν. Παίδων Αθηνών "Π. & Α. Κυριακού", εφημερίες στο "Εθνικό Κέντρο Δηλητηριάσεων Ελλάδος-Κύπρου".

- 8<sup>ος</sup>/08 – 8ος/09 Επικουρικός Επιμελητής Β΄ της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Μελισσίων – Αθηνών “Αμαλία Φλέμιγκ”.
- 9ος/09 έως σήμερα Επιμελητής Α΄ επί θητεία (σε μόνιμη οργανική θέση) της Ενδοκρινολογικής Κλινικής του Γ.Ν. Αττικής “Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ” - Νοσοκομειακή Μονάδα “Αμαλία Φλέμιγκ”, υπεύθυνος του εν λόγω Τμήματος.

### **Δημοσιεύσεις:**

- “Μεταγευματικό σύνδρομο των ενηλίκων (μεταγευματική ή αντιδραστική υπογλυκαιμία ενηλίκων)”, ανασκόπηση,  
Ι.Πολίτης, Δ.Ιωαννίδης, Ε.Θωμόπουλος, Α.Αργυρόπουλος  
Ενδοκρινολογική κλινική Γ.Ν.Νίκαιας-Πειραιά “Ο Άγιος Παντελεήμων”  
Τιμητικό τεύχος στη μνήμη του Ηλία Α. Μοσχάκη του τριμηνιαίου περιοδικού  
“ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ”, της επιστημονικής εταιρείας “ΔΑΜΩΝ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ”  
του Γ.Ν.Νίκαιας, 5ος/04, τόμος 27, σελ.551-567.
- “Αρρυθμιστος, μόνιμος, μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός,  
λόγω επί μακρόν διαλαθούσης σαρκοειδωσης”  
Δ.Ιωαννίδης (1), Ι.Πολίτης (1), Ε.Ερωτοκρίτου (1), Ι.Προκόβας (1),  
Α.Αργυρόπουλος (1), Μ.Γκιόκα (2), Ε.Ευαγγελοπούλου (2)  
Ενδοκρινολογική κλινική Γ.Ν.Νίκαιας-Πειραιά(1), Πνευμονολογική κλινική Γ.Ν.  
Νίκαιας-Πειραιά(2)  
“ΙΑΤΡΙΚΗ”, 5ος/07, τόμος 91, τεύχος 5, σελ.422-425.
- "Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic  
fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome"  
E.Vassilatou1, S.Lafoyanni2, A.Vryonidou3, D.Ioannidis1, L.Kosma2,  
K.Katsoulis1, E.Papavassiliou4 and I.Tzavara1.  
1Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Amalia Fleming  
General Hospital in Athens, 2Department of Radiology, Amalia Fleming  
General Hospital in Athens, 3Department of Endocrinology, Diabetes and  
Metabolism, Red Cross Hospital in Athens, 4Department of Gastroenterology,  
Amalia Fleming General Hospital in Athens-Greece.  
"Human Reproduction", original article – reproductive endocrinology, vol.25,  
No1, pp. 212-220, 2010.
- "Διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδή - Μετεγχειρητική  
αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ασθενών"  
Δ.Ιωαννίδης, Ι.Τζαβάρα  
Ενδοκρινολογική κλινική Γ.Ν. Μελισσίων “Αμαλία Φλέμινγκ”  
Βιβλίο της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας – Πανελληνίας Ένωσης  
Ενδοκρινολόγων, “Έντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία, 14ος κύκλος,  
Παθήσεις Θυρεοειδούς”, κεφ.6, σελις 261-276, Αθήναι 2011.
- “Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal  
incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in  
potential clinical implications”  
E.Vassilatou1, A.Vryonidou2, D.Ioannidis3, S.Paschou2, M.Panagou3 and  
I.Tzavara3.  
1 Endocrine Unit of 2nd Pathology Clinic, Medical School, University of  
Athens, 2Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Red Cross

Hospital in Athens, 3Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Amalia Fleming General Hospital in Athens. Eur J Endocrinol, 2014 Apr, 171:1, p: 37-45.

- “No considerable changes in papillary thyroid microcarcinoma characteristics over a 30-year time period”

Varvara Vlassopoulou<sup>1</sup>, Andromachi Vryonidou<sup>2</sup>, Stavroula A. Paschou<sup>2</sup>, Dimitrios Ioannidis<sup>3</sup>, Angeliki Koletti<sup>1</sup>, Nikolaos Klonaris<sup>2</sup>, Konstantinos Katsoulis<sup>3</sup>, Dimitra Rontogianni<sup>4</sup>, Charalampos Vasilopoulos<sup>1</sup>, Stylianos Tsagarakis<sup>1</sup> and Ioanna Tzavara<sup>3</sup>

<sup>1,4</sup> Endocrine Clinic-Diabetology-metabolism and Nuclear medicine Evagelimos Hospital Athens, <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Red Cross Hospital in Athens, <sup>3</sup>Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Amalia Fleming General Hospital in Athens. BMC Res Notes (2016) 9:252, 1-9.

- “Birth Weight and Polycystic Ovary Syndrome in Adult Life: Is There a Causal Link?”

Stavroula A. Paschou<sup>1</sup>, Dimitrios Ioannidis<sup>2</sup>, Evangelina Vassilatou<sup>3</sup>, Maria Mizamtsidi<sup>1</sup>, Maria Panagou<sup>2</sup>, Dimitrios Lilis<sup>2</sup>, Ioanna Tzavara<sup>2</sup>, Andromachi Vryonidou<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Endocrinology and Diabetes, Hellenic Red Cross Hospital, Athens, Greece, <sup>2</sup> Department of Endocrinology and Diabetes, “Amalia Fleming” Hospital, Athens, Greece, <sup>3</sup> Endocrine Unit, Second Department of Medicine, “Attikon” University Hospital, Athens, Greece PLOS one 19/2015, 1-11.

- “Adrenal hyperandrogenism does not deteriorate insulin resistance and lipid profile in women with PCOS”

Stavroula A. Paschou (1), Eleni Palioura (1), Dimitrios Ioannidis (2), Panagiotis Anagnostis (3), Argyro Panagiotakou (2), Vasiliki Loi (1), Georgios Karageorgos (2), Dimitrios G. Goulis (3), Andromachi Vryonidou (1)

(1) Department of Endocrinology and Diabetes, Hellenic Red Cross Hospital, Athens, Greece (2) Department of Endocrinology and Diabetes, Sismanoglio-Amalia Fleming Hospital, Athens, Greece (3) Unit of Reproductive Endocrinology, First Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Endocrine Connections Publish Ahead of Print, published on September 14, 2017

- “Atypical” Non-Secretory Medullary Thyroid Carcinoma: Case Report and Review of the Literature”

Panagiotakou A, Ioannidis D, Lilis D, Karageorgos G, Sismanoglio-Amalia  
Fleming General Hospital, Amalia Fleming Department of Endocrinology and  
Metabolism, Greece  
Endocrinology & Metabolism International Journal, Volume 4 Issue 3 – 2017

**Άλλες δραστηριότητες-πληροφορίες:**

Προφορικές και αναρτημένες ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια, συμμετοχή σε προεδρεία ελληνικών συνεδρίων, πλήθος παρακολουθήσεων ελληνικών και διεθνών συνεδρίων, επιστημονικών ημερίδων, σεμιναρίων και μετεκπαιδευτικών μαθημάτων. Παρουσιάσεις ενδιαφερόντων περιπτώσεων στην Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία.

Τακτικό μέλος της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας. Τακτικό μέλος της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας. Πτυχίο Χαλαρωτικής και Θεραπευτικής Χειρομάλαξης “SHIATSU” του Εργαστηρίου Ελευθέρων Σπουδών “Diamantopoulos Health Studies”, Κηφισιά. Γλώσσες: Ελληνική (μητρική), Ρωσική (πολύ καλά), Αγγλική (καλά) και Γαλλική (σε περίοδο εκμάθησης).  
Χρήση υπολογιστών: ναι

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Βιταμίνη σημαίνει η “ουσία που διατηρεί στην ζωή”. Οι βιταμίνες χωρίζονται στις λιποδιαλυτές και τις υδατοδιαλυτές ανάλογα το περιβάλλον στο οποίο αφομοιώνονται. Το ασκορβικό οξύ είναι υδατοδιαλυτή βιταμίνη, παράγωγο της γλυκόζης με δομή εξακυκλικού υδατάνθρακα και έχει πλειοτροπικές δράσεις στο ανθρώπινο σώμα με γνωστότερη την δράση στο κολλαγόνο. Έλλειψή της προκαλεί το σκορβούτο. Βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα κηπευτικά προϊόντα, κυρίως τα εσπεριδοειδή. Η απαιτούμενη ημερήσια πρόσληψη είναι 100 - 200 mg ενώ η απορρόφησή της στο εντερικό σωλήνα συντελείται με την βοήθεια νάτριο-εξαρτώμενων μεταφορέων τους SVCT1 και SVCT2. Η θέση της στον οστικό μεταβολισμό και στην διατήρηση της υγείας του οστού είναι ιδιαίτερη. Δρά θετικά στους οστεοβλάστες κυρίως αυξάνοντας την έκφραση του Osterix αλλά και μέσω απευθείας δράσης αυξάνοντας την έκφραση του Hif1α (Hypoxia inducible factor 1α) και διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων (TGFβ, ERα, OPN). Σε ότι αφορά τους οστεοκλάστες, αν και οι μελέτες είναι αμφιλεγόμενες, οι περισσότερες δείχνουν ότι καταστέλλεται η οστεοκλαστογένεση. Στα χονδροκύτταρα το ασκορβικό οξύ επάγει την διαφοροποίησή τους, όπως επάγει και την σύνθεση του κολλαγόνου και των μη κολλαγονικών πρωτεϊνών των οστών. Σε ότι αφορά την πρόληψη και την θεραπεία της οστεοπόρωσης τα μέχρι στιγμής επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα είναι ενθαρρυντικά και φαίνεται ότι, το ασκορβικό οξύ σε μεγάλες δόσεις (500 – 1000 mg ημερησίως) είναι αποτελεσματικό και θα μπορούσε μελλοντικά να χρησιμοποιηθεί επικουρικά στις παραπάνω καταστάσεις. Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι το ασκορβικό οξύ επίσης βοηθάει στην επούλωση των καταγμάτων και στην αντιμετώπιση του μετατραυματικού επώδυνου συνδρόμου (CRPS, complex regional pain syndrome).

**Λέξεις κλειδιά:** ασκορβικό οξύ, βιταμίνη C, οστεοβλάστης, οστεοκλάστης, οστικός μεταβολισμός



## **ABSTRACT**

Vitamin literally means 'substance that maintain life'. Vitamins are divided in hydrophilic and lipophilic depending on whether they need fat or water to be absorbed. Ascorbic acid which is a water-soluble vitamin, is a glucose derivative; a carbohydrate with six carbon cylinders. Ascorbic acid has pleiotropic effects on the human body. Its best known action is that on the collagen; deficiency leads to scurvy. Ascorbic acid is found in various fruits and vegetables but mainly in citrus fruits. It is absorbed in the intestinal tube through the SVCT-1 and SVCT-2 sodium dependent channels. The required daily intake is 100-200 mg in adults. Ascorbic acid is crucial for the bone remodelling process. On osteoblasts, It increases Osterix and Hif1a (Hypoxia inducible factor 1a) and many other transcriptional factors (TGF $\beta$ , ER $\alpha$ , OPN), whereas in osteoclasts most studies indicate that it can suppress osteoclastogenesis. On chondrocytes, ascorbic acid, induces differentiation and also induces collagenous and non-collagenous protein synthesis. In terms of the prevention and treatment of osteoporosis, data from retrospective and clinical trials indicate that high daily doses of ascorbic acid (500-1000mg) have beneficial effects on osteoporosis and could be used supplementary to antiresorptive therapies. Other studies have also shown that it helps on fracture healing and posttraumatic complex regional pain syndrome.

**Key words:** *ascorbic acid, vitamin C, osteoblast, osteoclast, bone metabolism*

## Περιεχόμενα

<b><i>Βιογραφικό σημείωμα</i></b>	<b><i>I-V.</i></b>
<b><i>Περίληψη</i></b>	<b><i>VI-VII.</i></b>
<b><i>Περιεχόμενα</i></b>	<b><i>VIII-IX.</i></b>
<b><i>Πινάκας Εικόνων</i></b>	<b><i>X.</i></b>
<b><i>Πινάκας Πινάκων</i></b>	<b><i>XI.</i></b>
<b><i>Πρόλογος</i></b>	<b><i>XII.</i></b>
<b><i>Εισαγωγή</i></b>	<b><i>1.</i></b>
<b><i>1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟ ΟΞΥ</i></b>	<b><i>1-5.</i></b>
<b><i>2. ΕΞΩΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C</i></b>	<b><i>6-9.</i></b>
<b><i>2-1 Δράση στο κολλαγόνο</i></b>	<b><i>6.</i></b>
<b><i>2-2 Δράση στο ενδοθήλιο</i></b>	<b><i>7.</i></b>
<b><i>2-3 Επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ</i></b>	<b><i>7.</i></b>
<b><i>2-4 Επίδραση στην καρδιαγγειακή νόσο</i></b>	<b><i>7.</i></b>
<b><i>2-5 Δράση στο νευρικό σύστημα</i></b>	<b><i>7-8.</i></b>
<b><i>2-6 Επίδραση στο δέρμα</i></b>	<b><i>8.</i></b>
<b><i>2-7 Δράση στον μεταβολισμό του σιδηρου</i></b>	<b><i>8.</i></b>
<b><i>2-8 Δράση στον μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών και την γονιμότητα</i></b>	<b><i>8.</i></b>
<b><i>2-9 Βιταμίνη C και ανοσοποιητικό σύστημα</i></b>	<b><i>8-9.</i></b>
<b><i>3. ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ</i></b>	<b><i>9-20.</i></b>
<b><i>3-1 Δράση στους οστεοβλάστες</i></b>	<b><i>10-13.</i></b>

<b>3-2 Δράση στους οστεοκλάστες</b>	<b>13-</b>
<b>15.</b>	
<b>3-3 Δράση στο χονδροκύτταρα</b>	<b>15-16.</b>
<b>3-4 Δράση στο κολλαγόνο των οστών</b>	<b>16-19.</b>
<b>3-5 Δράση στις μη κολλαγονικές πρωτεΐνες των οστών</b>	<b>19-20.</b>
<b>4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ</b>	<b>20-</b>
<b>25.</b>	
<b>4-1 Τυχαιοποιημένες μελέτες</b>	<b>21-22.</b>
<b>4-2 Προοπτικές μελέτες κοορτής</b>	<b>22-23.</b>
<b>4-3 Μελέτες ελέγχου περιπτώσεων</b>	<b>23-24.</b>
<b>4-4 Διατομιακές μελέτες ομάδων</b>	<b>24-25.</b>
<b>Συμπεράσματα</b>	<b>25-</b>
<b>26.</b>	
<b>Επίλογος</b>	<b>26.</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	<b>26-30.</b>

## **Πινάκας Εικόνων**

Εικόνα 1-1. Βιοσύνθεση του ασκορβικού οξέος στα ζώα και στα φυτά. Ο αρχικός μεταβολίτης και στα δύο είναι η γλυκόζη, η οποία με αλληλουχία χημικών αντιδράσεων και κατανάλωση υψηλής ενέργειας μετατρέπεται σε L-ασκορβικό οξύ. Τροποποιημένο από Figueroa-Méndez R and Rivas-Arancibia S (2015) <sup>(3)</sup> .....4

Εικόνα 1-2. Μεταβολισμός του ασκορβικού οξέος στις δραστικές του μορφές υπό την επιρροή του pH του περιβάλλοντος. Ascorbate monoanion: L-ημιδεϋδροασκορβικό οξύ (ascorbic free radical-AFR), Ascorbate dianion: L-δεϋδροασκορβικό οξύ (DHA). Τροποποιημένο από Figueroa-Méndez R and Rivas-Arancibia S (2015) <sup>(3)</sup> .....5

Εικόνα 1-3. Μηχανισμοί μεταφοράς της βιταμίνης C εντός του κυττάρου. Το L-ασκορβικό οξύ (AA) μεταφέρεται μέσω των νάτριοεξαρτώμενων μεταφορέων SVCT-1 και SVCT-2, ενώ το L-δεϋδροασκορβικό οξύ (DHA) μέσω των μεταφορέων GLUT 1, 3 και 4. Τροποποιημένο από Sarah E. Bohndiek, Mikko I. Kettunen, De-en Hu, Brett W. C. Kennedy, Joan Boren, Ferdia A. Gallagher and Kevin M. Brindle (2011) <sup>(21)</sup> .....5

Εικόνα 3-1. Η βιταμίνη C επιδρά σε διάφορα κύτταρα του σκελετού: 1) επάγει την διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των χονδροκυττάρων, 2) επάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, τον πολλαπλασιασμό των οστεοκυττάρων και τον σχηματισμό κολλαγόνου και 3) επάγει τον πολλαπλασιασμό των οστεοκλαστών στα πρώιμα στάδια του σχηματισμού τους, αυξάνοντας τον κυτταρικό θάνατό τους. Τροποποιημένο από Patrick Aghajanian, Susan Hall, Montri D. Wongworawat, Subburaman Mohan (2015) <sup>(27)</sup> .....9

Εικόνα 3-2. Η Osterix αναστέλλοντας το μονοπάτι Wnt/ $\beta$ -κατενίνη, επάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, ενώ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους. Τροποποιημένο από Chi Zhang, Kyuchool Cho, Yehong Huang, Jon P. Lyons, Xin Zhou, Krishna Sinha, Pierre D. McCrea, Benoit Crombrughe (2008) <sup>(26)</sup> .....10

Εικόνα 3-3. Συνοπτικά η δράση του ασκορβικού οξέος στους οστεοβλάστες. Το ρόλο του "κλειδιού" στην εν λόγω δράση παίζει ο παράγοντας Osterix, ο οποίος ενεργοποιείται από τα μονοπάτια των Nrf/ARE & PHD, αλλά και μέσω της ουβικουιτινο-εξαρτώμενης πρωτεόλυσης που επιτελείται στα πρωτεασώματα. Ακολουθούν, το μονοπάτι των HiFs και διάφοροι μεταγραφικοί παράγοντες (TGF $\beta$ , ER $\alpha$  και OPN).....13

Εικόνα 3-4. Αναλυτικά τα στάδια σχηματισμού του κολλαγόνου. Αρχικά υδροξυλίωση και γλυκοζυλίωση της λυσίνης και της προλίνης με την βοήθεια υδροξυλασών και τρανσφερασών στο κυτταρόπλασμα και δημιουργία των πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Περιτύλιγμα σε τριπλή έλικα και σχηματισμός του προκαλλαγόνου στα εκκριτικά κυστίδια. Ενζυμική αποκοπή των αμινοτελικών και καρβοξυτελικών άκρων και σχηματισμός του τροποκολλαγόνου εξωκυττάρια. Τελικά άθροιση μορίων τροποκολλαγόνου σε μικροίνες και εν συνεχεία σε ίνες κολλαγόνου και υπό την επίδραση της οξειδάσης της λυσίνης (LOX) ενίσχυση του κολλαγόνου με διαμοριακές συνδέσεις. Τροποποιημένο από S. Viguet-Carrin & P. Garnero & P.D. Delmas (2006) <sup>(43)</sup> .....18

### **Πινάκας Πινάκων**

Πίνακας 4-1. Τυχαιοποιημένες Μελέτες. Α:άνδρες, Γ:γυναίκες, BALP:οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης, CTX:καρβοξυλικά τελοπεπτιδικά άκρα, OSC:οστεοκαλσίνη, FN BMD:οστική πυκνότητα κεφαλής μηριαίου οστού, LS BMD:οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ, TH BMD:οστική πυκνότητα ολικού ισχίου.Όλες οι ομάδες σε όλες τις μελέτες έλαβαν παράλληλα και Vit E 100-600 mg/d. Τροποποιημένο από Henriette Finck, Andrew R. Hart, Amy Jennings and Ailsa A. Welch (2014).....21

Πίνακας 4-2. Προοπτικές μελέτες κοορτής. Α:άνδρες, Γ:γυναίκες, FFQ:κοινό ερωτηματολόγιο διατροφής FN BMD:οστική πυκνότητα κεφαλής μηριαίου οστού, LS BMD:οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ, TH BMD:οστική πυκνότητα ολικού ισχίου, RS BMD:οστική πυκνότητα κερκίδας. Τροποποιημένο από Henriette Finck, Andrew R. Hart, Amy Jennings and Ailsa A. Welch (2014).....22

Πίνακας 4-3. Μελέτες ελέγχου περιπτώσεων.. Α:άνδρες, Γ:γυναίκες, FFQ:κοινό ερωτηματολόγιο διατροφής, CA:ομάδα έρευνας, CA:ομάδα ελέγχου. Τροποποιημένο από Henriette Finck, Andrew R. Hart, Amy Jennings and Ailsa A. Welch (2014)...23

Πίνακας 4-4. Διατομιακές μελέτες ομάδων. Α:άνδρες, Γ:γυναίκες, FFQ:κοινό ερωτηματολόγιο διατροφής FN BMD:οστική πυκνότητα κεφαλής μηριαίου οστού, LS BMD:οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ, TH BMD:οστική πυκνότητα ολικού ισχίου, RS BMD:οστική πυκνότητα κερκίδας Τροποποιημένο από Henriette Finck, Andrew R. Hart, Amy Jennings and Ailsa A. Welch (2014).....24

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στην σημερινή, σύγχρονη εποχή μας, η χρήση βιταμινών στην καθημερινή διατροφή έχει γίνει αναπόσπαστο κομμάτι της ζωής πολλών ανθρώπων του Δυτικού κόσμου. Η πρόσληψή τους γίνεται είτε με «φυσικό» τρόπο εν μέσω των τροφών, είτε δια της λήψης φαρμακευτικών συμπληρωμάτων. Ο σκοπός δε των παραπάνω είναι η καλύτερη σωματική, ψυχολογική και ψυχική ευεξία και η χρήση κυρίως των φαρμακευτικών συμπληρωμάτων θα πρέπει να γίνεται βεβαίως με σύνεση και λογική. Οι βιταμίνες, ως γνωστό, είναι μια κατηγορία θρεπτικών ουσιών που είναι άκρως απαραίτητες για διάφορες βιοχημικές και φυσιολογικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού. Ετυμολογικά η λέξη «βιταμίνη» σημαίνει «ουσία που διατηρεί την ζωή». Το ανθρώπινο σώμα αδυνατεί να τις συνθέσει και ως εκ τούτου θα πρέπει να παρέχονται από τη διατροφή στην απαιτούμενη ποσότητα, αλλιώς οι συνέπειες είναι σοβαρές για την υγεία έως και επικίνδυνες για την ζωή. Ιδιαίτερη θέση ανάμεσά τους κατέχει η βιταμίνη C, η οποία εκτός από ισχυρός αντιοξειδωτικός παράγοντας, όπως δειλά-δειλά αποδεικνύεται, κατέχει και μία αξιόλογη ευεργετική θέση στο κομμάτι του οστικού μεταβολισμού. Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία θα προσπαθήσει να καλύψει με το καλύτερο δυνατό τρόπο ότι νεότερο υπάρχει στην παγκόσμια βιβλιογραφία πάνω σε αυτή την δράση της βιταμίνης C και τις πιθανές μελλοντικές εφαρμογές από την χρήση της στον οστικό μεταβολισμό.



## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι βιταμίνες υποδιαιρούνται σε λιποδιαλυτές και υδατοδιαλυτές. Λιποδιαλυτές βιταμίνες είναι αυτές που χρειάζονται λιπαρό περιβάλλον για να αφομοιωθούν και είναι οι: A, D, E και K. Οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες είναι πιο απλά μόρια, διαλύονται εύκολα στο νερό και αφομοιώνονται χωρίς την παρουσία λιπαρών στοιχείων. Αυτές είναι η βιταμίνη C και οι βιταμίνες του συμπλέγματος B. Η βιταμίνη C είναι γνωστή για τις πλειοτροπικές της δράσεις στο ανθρώπινο σώμα. Τις τελευταίες δεκαετίες ολοένα αποκαλύπτεται άλλη μία από αυτές τις δράσεις, η οποία είναι η ευεργετική της επίδραση στον μεταβολισμό των οστών. Απομονώθηκε από τα επινεφρίδια το 1928 από το βιοχημικό Ούγγρο νομπελίστα Άλμπερτ Ζεντ Γκιόργκι και αναγνωρίστηκε ως παράγοντας θεραπείας του σκορβούτου το 1932. Η ονομασία της ασκορβικό οξύ προέρχεται από την έκφραση αντισκορβουτική βιταμίνη, δηλαδή την βιταμίνη που θεραπεύει και προλαβαίνει το σκορβούτο (νόσος των ναυτικών).

### **1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟ ΟΞΥ**

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ, L- ασκορβικό οξύ, βιταμίνη AA) είναι υδατοδιαλυτή βιταμίνη, παράγωγο της γλυκόζης και έχει χημική δομή υδατάνθρακα και δη εξακυκλικού ( $C_6H_8O_6$ ). Η βιταμίνη C, συμπεριλαμβανομένων και του D-ασκορβικού οξέος (AA) και του προμεταβολίτη της L-δεϋδροασκορβικού οξέος (DHA), είναι ένα από τα πιο σημαντικά στην φύση στοιχεία με ιδιαίτερη θρεπτική αξία, βρίσκεται δε σε πολλές καλλιέργειες κηπευτικών και έχει πολλές βιολογικές δραστηριότητες στο ανθρώπινο σώμα. Περισσότερα από το 90% της βιταμίνης C προσλαμβάνεται από τα φρούτα και τα λαχανικά. Η βιταμίνη C είναι απαραίτητη για την πρόληψη του σκορβούτου και την διατήρηση υγιούς δέρματος, ούλων και αιμοφόρων αγγείων, ενώ έχει και πολλές βιολογικές λειτουργίες όπως σχηματισμός του κολλαγόνου, απορρόφηση ανόργανου σιδήρου, μείωση του επιπέδου της χοληστερόλης στο πλάσμα, ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης ως ισχυρότατο αντιοξειδωτικό δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου μειώνοντας τον κίνδυνο της αρτηριοσκλήρυνσης,



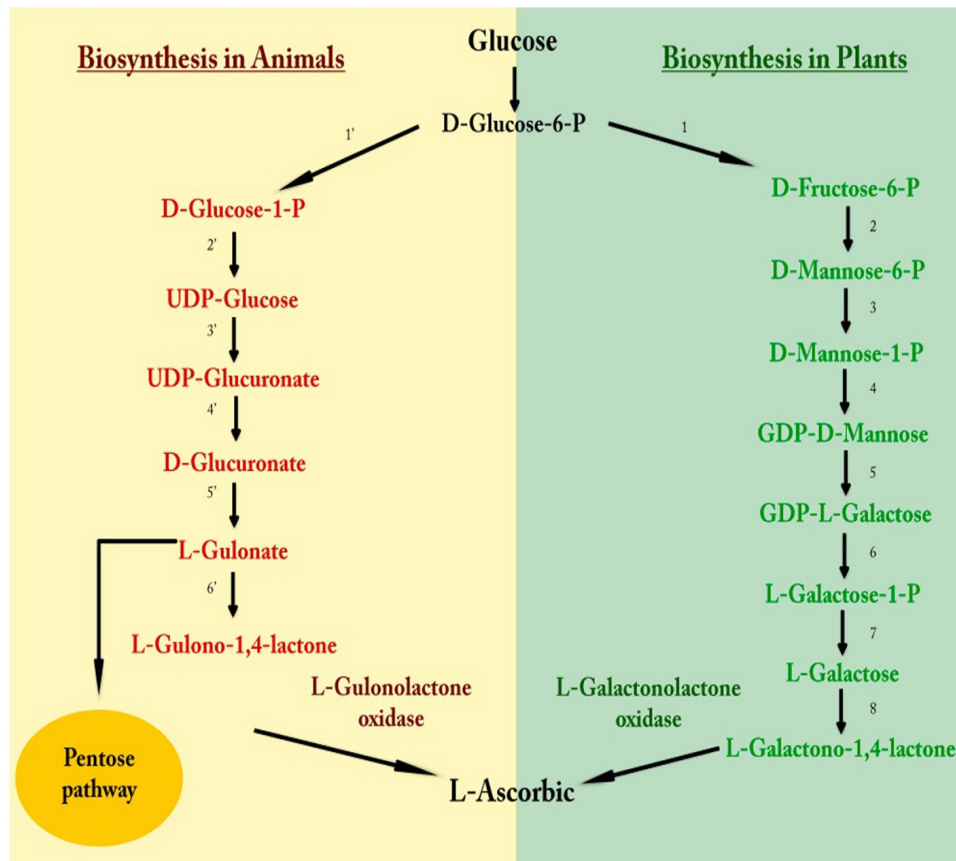
των καρδιαγγειακών ασθενειών και κάποιων μορφών καρκίνου. Τα εσπεριδοειδή και οι πατάτες είναι οι πιο σημαντικές πηγές της βιταμίνης C στη Δυτική διαίτα, ενώ ο καρπός της Ασερόλα (*Acerola Malpighia*), επίσης γνωστή σαν το κεράσι των Αντιλλών, όπου η άγρια μορφή της *Malpighia glabra* περιέχει πάνω από 1% του νωπού βάρους της AA. Η ημερήσια απαιτούμενη πρόσληψη είναι 100-200 mg / ημέρα και συνήθως η υπερδοσολογία δεν προκαλεί τοξικότητα. Η βιταμίνη C καταστρέφεται εύκολα σε συνθήκες παρατεταμένης αποθήκευσης, από υψηλές θερμοκρασίες, σε χαμηλή σχετική υγρασία, σε παρουσία νερού, βαρέων μετάλλων και αλκαλικό περιβάλλον. Επίσης ο τρόπος μαγειρέματος μπορεί να επηρεάσει την περιεκτικότητα της, όπως και η περιποίηση των κηπευτικών, η συντήρησή τους μετά την συγκομιδή και η μεταφορά τους <sup>(1)</sup>.

Η βιταμίνη C βρίσκεται σε αφθονία στα εσπεριδοειδή, πράσινες/κόκκινες πιπεριές, φράουλες, ντομάτες, πατάτες, μπρόκολο, λαχανάκια Βρυξελλών, γογγύλια και άλλα φυλλώδη λαχανικά. Το ψάρι και το γάλα περιέχει επίσης μικρές ποσότητες βιταμίνης C. Η απορρόφησή της στους ανθρώπους και τα ινδικά χοιρίδια πραγματοποιείται στον στοματικό βλεννογόνο, στομάχι και το λεπτό έντερο. Η στοματική απορρόφηση της βιταμίνης C προκαλείται από παθητική διάχυση μέσω της μεμβράνης της στοματικής κοιλότητας, ενώ στο γαστρεντερικό σωλήνα επιτελείται μέσω νάτριο/εξαρτώμενου ενεργητικού μηχανισμού. Το ποσοστό απορρόφησης φθάνει το 80-90%, ενώ υπάρχει επίπεδο κορεσμού στην απορρόφηση και συγκεκριμένα όταν η ημερήσια πρόσληψη ξεπεράσει τα 1.2-1.5 gr η απορρόφηση μειώνεται κάτω από 50%. Η μέση περιεκτικότητα στο αίμα είναι 68-86 mmole/lit. Αποβάλλεται από τους νεφρούς και διάφορες καταστάσεις όπως πυρετός, ιογενής συνδρομή, χρήση προϊόντων καπνού και αντιβιοτικών μειώνουν την απορρόφηση ή/και αυξάνουν την κατανάλωσή της <sup>(2)</sup>.

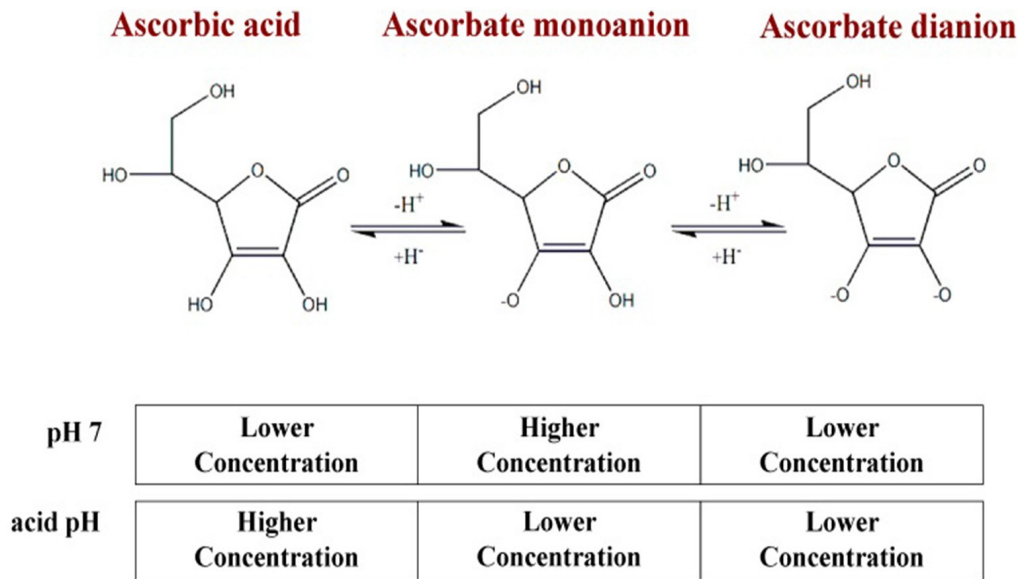
Τα φυτά και τα περισσότερα ζώα έχουν την δυνατότητα να συνθέτουν ασκορβικό οξύ. Η σύνθεση στα ζώα πραγματοποιείται στους νεφρούς, ενώ στα θηλαστικά στο συκώτι. Ο άνθρωπος και κάποια άλλα θηλαστικά όπως οι χοίροι Γουινέας, τα πουλιά και κάποια ψάρια, έχουν χάσει αυτή την ικανότητα λόγω απουσίας του ενζύμου L-G/lactone oxidase (ίδε εικόνα 1-1). Το L-ασκορβικό οξύ (AA), αφού, είτε παραχθεί είτε προσληφθεί έτοιμο,

μετατρέπεται στα ενεργά μόρια L-ημιδεϋδροασκορβικό οξύ (AFR) και L-δεϋδροασκορβικό οξύ (DHA), τα οποία είναι οι δραστικές μορφές της βιταμίνης C (ίδη εικόνα 1-2). Τελικώς τα παραπάνω ενεργά μόρια μετατρέπονται υπό φυσιολογικές συνθήκες στον ανενεργό μεταβολίτη της δυκετογυλονικό οξύ (DKG) <sup>(21)</sup>. Τα όργανα που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη συγκέντρωση της εν λόγω βιταμίνης είναι τα επινεφρίδια με συγκέντρωση 550mg/kg, ο εγκέφαλος 140mg/kg, το συκώτι 125mg/kg και οι σκελετικοί μύες 35mg/kg <sup>(3)</sup>.

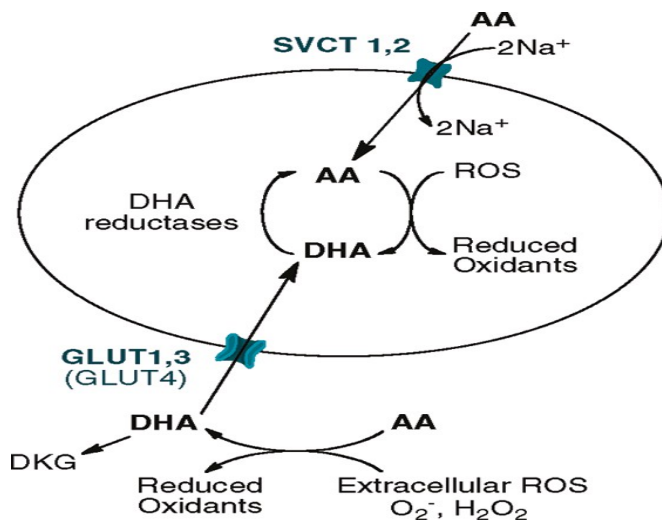
Το ασκορβικό οξύ (AA, βιταμίνη C) είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη. Όμως ως υδατοδιαλυτή βιταμίνη δεν μπορεί να διαπεράσει την υδρόφοβη κυτταρική μεμβράνη, κάτι το οποίο πραγματοποιείται εν μέσω ενεργούς μεταφοράς δια συστήματος νάτριο-εξαρτώμενων μεταφορέων στα κύτταρα των θηλαστικών. Η οικογένεια των μεταφορέων αυτών SVCT (sodium vitamin-C co-transporters) αποτελείται από 2 ισομορφές: SVCT1 και SVCT2. Οι δύο αυτές ισομορφές είναι γλυκοπρωτεΐνες και μεταφέρουν την βιταμίνη C στα κύτταρα με την βοήθεια ανιόντων Na. Ο SVCT1 μεταφορέας βρίσκεται κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα όπως του λεπτού εντέρου και των εγγύς νεφρικών σωληναρίων, ενώ ο SVCT2 μεταφορέας βρίσκεται στους υπόλοιπους ιστούς όπως εγκέφαλος, μυοσκελετικοί μύες και οστά <sup>(4,5)</sup>. Σε ότι αφορά την μεταφορά του DHA διενεργείται μέσω των μεταφορέων γλυκόζης GLUT και όπως φαίνεται συμμετέχουν σε αυτό οι GLUT 1, 2, 3, 4 και 8 (εικόνα 1-3). Από την άλλη μεριά, από τους πιθανούς μηχανισμούς εξόδου του ασκορβικού οξέος από το κύτταρο, ο επικρατέστερος φαίνεται ότι είναι δια μέσω των ειδικών διόδων VSAC (volume sensitive anion channels) από μελέτες σε επιθηλιοκύτταρα του λεπτού εντέρου και των εγγύς νεφρικών σωληναρίων <sup>(3)</sup>.



**Εικόνα 1-1.** Βιοσύνθεση του ασκορβικού οξέος στα ζώα και στα φυτά. Ο αρχικός μεταβολίτης και στα δύο είναι η γλυκόζη, η οποία με αλληλουχία χημικών αντιδράσεων και κατανάλωση υψηλής ενέργειας μετατρέπεται σε L-ασκορβικό οξύ. Τροποποιημένο από Figueroa-Méndez R and Rivas-Arancibia S (2015) <sup>(3)</sup>



**Εικόνα 1-2.** Μεταβολισμός του ασκορβικού οξέος στις δραστικές του μορφές υπό την επιρροή του pH του περιβάλλοντος. Ascorbate monoanion: L-ημιδεϋδροασκορβικό οξύ (ascorbic free radical-AFR), Ascorbate dianion: L-δεϋδροασκορβικό οξύ (DHA). Τροποποιημένο από Figueroa-Méndez R and Rivas-Arancibia S (2015) <sup>(3)</sup>



**Εικόνα 1-3.** Μηχανισμοί μεταφοράς της βιταμίνης C εντός του κυττάρου. Το L-ασκορβικό οξύ (AA) μεταφέρεται μέσω των νάτριοεξαρτώμενων μεταφορέων SVCT-1 και SVCT-2, ενώ το L-δεϋδροασκορβικό οξύ (DHA) μέσω των μεταφορέων GLUT 1, 3 και 4. Τροποποιημένο από Sarah E. Bohndiek, Mikko I. Kettunen, De-en Hu, Brett W. C. Kennedy, Joan Boren, Ferdia A. Gallagher and Kevin M. Brindle (2011) <sup>(21)</sup>

## **2. ΕΞΩΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C**

Η βιταμίνη C επιδρά σε πολλούς ιστούς, αφού είναι ισχυρός αντιοξειδωτικός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας. Έχει δράση στο κολλαγόνο, το οποίο είναι δομικό στοιχείο πολλών ιστών. Το οξειδωτικό stress είναι μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) και του ενδογενούς συστήματος προστασίας από αυτές. Η διαταραχή αυτή οδηγεί σε οξειδωτική βλάβη μέσω ειδικών οδών με τελική κατάληξη παθολογικές καταστάσεις όπως νοσήματα καρδιαγγειακού συστήματος, ινσουλινο-αντίσταση και μεταβολικό σύνδρομο. Η βιταμίνη C δεσμεύει άμεσα τα ROS από τα οποία τα πιο ισχυρά είναι το υδροξύλιο του οξυγόνου (HO), το υπεροξειδίο του οξυγόνου ( $O^2$ ) και υπεροξειδίο του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ). Η δέσμευση αυτή προσφέρει μεγαλύτερη επιβίωση στα κύτταρα, καλύτερη ανάπτυξη τους και ισχυρή προστασία των τριχοειδών αγγείων των οργάνων, προστατεύοντας τα από καταστροφή <sup>(19,20)</sup>. Επίσης είναι σημαντικός αντιφλεγμονώδης παράγοντας, συμμετέχει θετικά σε όλες τις μορφές οξείας και χρόνιας φλεγμονής με ιδιαίτερη έμφαση στα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και του αναπνευστικού καθώς και σε χρόνια απομυελιτικά νοσήματα του νευρικού συστήματος <sup>(22)</sup>. Έχει επίσης δειχθεί ότι προσφέρει ομαλές συνθήκες και συμμετέχει στην καλύτερη ανάρρωση ασθενών με οστεομυελίτιδα <sup>(23)</sup>.

### 2-1. Επίδραση στο κολλαγόνο.

Το ασκορβικό οξύ δρα ευεργετικά στο κολλαγόνο, προάγοντας και βελτιώνοντας την σύνθεσή του, αφού παίζει το ρόλο του συνένζυμου-επιδρώντας στο ένζυμο υδροξυλάση της προλίνης-βοηθώντας την υδροξυλίωση των αμινοξέων λυσίνης και προλίνης, μίας διαδικασίας η οποία οδηγεί στην βελτίωση και στην δημιουργία βέλτιστης ποιότητας κολλαγόνου και ελαστίνης σε ιστούς όπως δέρμα, σύνδεσμοι, χόνδροι, σπονδυλικοί δίσκοι, οστά, δόντια και αγγειακά τοιχώματα <sup>(6)</sup>.

## 2-2. Επίδραση στο ενδοθήλιο.

Το ασκορβικό οξύ έχει πολλαπλές ευεργετικές δράσεις στο ενδοθήλιο των αγγείων, όπως η αύξηση της σύνθεσης και εναπόθεσης του κολλαγόνου τύπου IV στην βασική μεμβράνη, αναλειτουργία του ενδοθηλίου (remodeling) και αναστολή της απόπτωσής του, δέσμευση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και καλύτερη αφομοίωση του μονοξειδίου του αζώτου που ως ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας οδηγεί στην καλύτερη ροή του αίματος στα αγγεία και άρα καλύτερη αιμάτωση των ιστών. Επίσης παρότι δεν είναι σε θέση να αναστρέψει την βλάβη στα αγγεία από την διαδικασία της αθηρωμάτωσης, μπορεί να την σταματήσει αναστέλλοντας το οξειδωτικό stress <sup>(7,8)</sup>.

## 2-3. Επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ.

Παίζει και τον ρόλο του αντιλιπιδαιμικού παράγοντα, αφού το ασκορβικό οξύ μειώνει σημαντικά την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια σε δόσεις από 500-1000 mg ημερησίως <sup>(8)</sup>. Δεν επηρεάζεται όμως ιδιαίτερα η HDL χοληστερόλη <sup>(9)</sup>.

## 2-4. Επίδραση στην καρδιαγγειακή νόσο.

Η βιταμίνη AA μπορεί να επηρεάσει ευνοϊκά την αρτηριακή πίεση και σε συνδυασμό με την ευεργετική δράση στο ενδοθήλιο ευνοεί την στεφανιαία νόσο και την καρδιαγγειακή νόσο με βάση διενεργηθείσα μετανάλυση. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο και θνητότητα είναι αυξημένος σε άτομα με χαμηλά επίπεδα της εν λόγω βιταμίνης στο αίμα <sup>(10)</sup>.

## 2-5. Επίδραση στο νευρικό σύστημα.

Υπάρχει επίδραση στην διασυναπτική μεταγωγή του σήματος αναστέλλοντας την σύνδεση του νευρομεταβιβαστή με τον υποδοχέα. Επίσης είναι απαραίτητο στοιχείο για την σύνθεση της μυελίνης κεντρικά και περιφερικά, επιδρά στους υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος και στους ιοντοεξαρτώμενους διαύλους ασβεστίου και καλίου, όπως και στους GABA υποδοχείς. Επίσης η το ασκορβικό οξύ έχει δοκιμασθεί σε ασθενείς με νόσο του Parkinson και πλάγια αμιοτροφική σκλήρυνση με θετικά αποτελέσματα και

μπορεί να δοθεί προληπτικά για την νόσο του Alzheimer <sup>(11,12)</sup>. Επίσης εάν χορηγηθεί ενδοφλέβια είναι αποτελεσματική στην μεθερπητική νευραλγία και του ερπητικού πόνου στον έρπη ζωστήρα <sup>(13)</sup>.

#### 2-6. Δράση στο δέρμα.

Η βιταμίνη C προάγοντας την σύνθεση κολλαγόνου στο δέρμα θεωρείται και αντιγηραντικός παράγοντας. Επίσης έχει φωτοπροστατευτική δράση από UVA & UVB ακτινοβολία, κάτι το οποίο οφείλεται στην αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση του <sup>(14)</sup>.

#### 2-7. Δράση στον μεταβολισμό του σιδήρου.

Το ασκορβικό οξύ συμμετέχει ενεργά και ενισχύει/αυξάνει την απορρόφηση του σιδήρου από το γαστρεντερικό, όπως επανειλημμένα έχει αποδειχθεί. Οι μελέτες που έχουν γίνει αφορούν λήψη ασκορβικού οξέος τροφικής προέλευσης και έχει δείχθει ότι η απορροφητική ικανότητα του γαστρεντερικού στο σίδηρο αυξάνεται υπό την επίδραση της βιταμίνης C από 61% σε 164% αναλόγως την σύσταση του γεύματος <sup>(15)</sup>.

#### 2-8. Δράση στον μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών και την γονιμότητα.

Το ασκορβικό οξύ αποδεικνύεται ότι βελτιώνει τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH σε ποσοστό σχεδόν 70% κατά την διάρκεια αγωγής υποκατάστασης με θυροξίνη σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό. Τα επίπεδα των εν λόγω ορμονών παρέμειναν σταθερά και δύο μήνες μετά από την διακοπή της βιταμίνης C. Ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος, πιθανολογείται ότι αυξάνεται η απορροφητική ικανότητα της θυροξίνης από το στομάχι υπό την επίδραση της παραπάνω βιταμίνης <sup>(16)</sup>. Σε ότι αφορά την γονιμότητα φαίνεται πως το ασκορβικό οξύ ομαλοποιεί την λειτουργία του άξονα υπόφυση-γονάδες σε αρσενικούς λευκούς αρουραίους (Wistar) και βελτιώνει την ποιότητα του σπέρματός τους <sup>(17)</sup>, ενώ σε παχύσαρκους άνδρες βελτιώνει την συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων <sup>(18)</sup>.

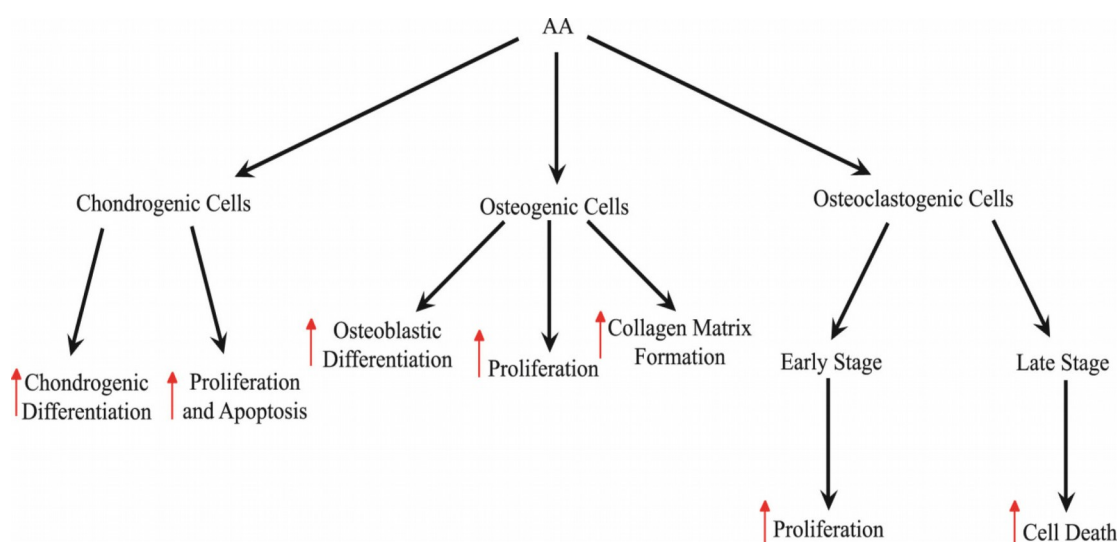
#### 2-9. Βιταμίνη C και ανοσοποιητικό σύστημα.

Η βιταμίνη C, όπως έχει αποδειχθεί επανειλημμένα, έχει ισχυρή αντιμικροβιακή, αντιμυκητιασική και αντιιοική δράση. Διεγείρει το

ανοσοποιητικό σύστημα ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων, την παραγωγή κυτοκινών και ανοσοσφαιρινών <sup>(22)</sup>. Στην σήψη ρυθμίζει την φαγοκυτταρική διαδικασία μειώνοντας την χημειοταξία και την προσκόλληση των φαγοκυττάρων, την κατάποση και την παραγωγή ROS από αυτά. Επίσης έχει ισχυρή αντιβακτηριδιακή δράση όπως φάνηκε σε in vitro μελέτες αφού ανέστειλε την βακτηριδιακή ανάπτυξη σε συγκεντρώσεις της από 100-1000 μM σε δείγματα κοπράνων πειραματόζων <sup>(20)</sup>.

### 3. ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ C.

Η βιταμίνη C έχει επίδραση σε διάφορα κύτταρα του σκελετού, όπως χονδροκύτταρα, οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα <sup>(27)</sup> (εικόνα 3-1).

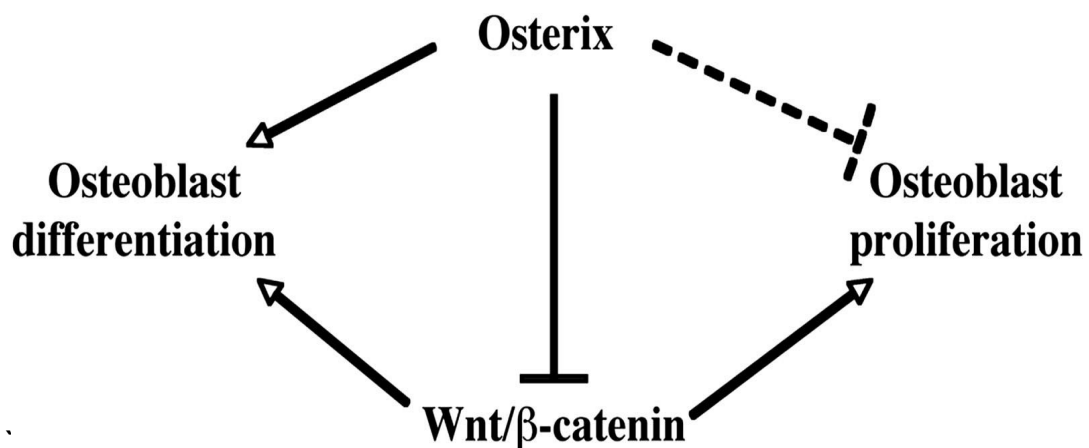


**Εικόνα 3-1.** Η βιταμίνη C επιδρά σε διάφορα κύτταρα του σκελετού: 1) επάγει την διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των χονδροκυττάρων, 2) επάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, τον πολλαπλασιασμό των οστεοκυττάρων και τον σχηματισμό κολλαγόνου και 3) επάγει τον πολλαπλασιασμό των οστεοκλαστών στα πρώιμα στάδια του σχηματισμού τους, αυξάνοντας τον κυτταρικό θάνατό τους. Τροποποιημένο από Patrick Aghajanian, Susan Hall, Montri D. Wongworawat, Subburaman Mohan (2015) <sup>(27)</sup>.



### 3-1. Δράση στους οστεοβλάστες.

Ο σχηματισμός των οστών είναι μια διαδικασία πολύπλοκη και περιλαμβάνει πολλά στάδια. Συμμετέχουν αφενός πολλά κύτταρα, όπως οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, χονδροκύτταρα και λιποκύτταρα και αφετέρου άλλα στοιχεία όπως μεταγραφικοί παράγοντες, κυτοκίνες και νουκλεοτίδια. Τα βασικότερα κύτταρα αυτής της διαδικασίας θεωρούνται οι οστεοβλάστες. Ένας από τους κύριους ρυθμιστές της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών είναι μια πρωτεΐνη, ο μεταγραφικός παράγοντας Osterix (Sp7 transcription factor). Επί απουσίας της αναστέλλεται η διαδικασία σχηματισμού τόσο του φλοιώδους όσο και του σπογγώδους οστού <sup>(24, 25)</sup>. Συγκεκριμένα ο Osterix αναστέλλει το μονοπάτι Wnt/β-κατενίνη, το οποίο επάγει την διαφοροποίηση και το πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών, ενισχύει την επιβίωσή τους και μετέχει στην απόφαση διαφοροποίησης του μεσεγχυματικού κυττάρου σε οστεοβλάστη ή λιποκύτταρο. Επίσης, ο Osterix διεγείροντας την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και ρυθμίζοντας τον πολλαπλασιασμό τους, οδηγεί στην ποιοτικά καλύτερη δόμηση των οστών κατά τον σχηματισμό τους τόσο στην εμβρυική όσο και στην ενήλικη ζωή <sup>(26)</sup> (εικόνα 3-2).



**Εικόνα 3-2.** Η Osterix αναστέλλοντας το μονοπάτι Wnt/β-κατενίνη, επάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, ενώ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους. Τροποποιημένο από Chi

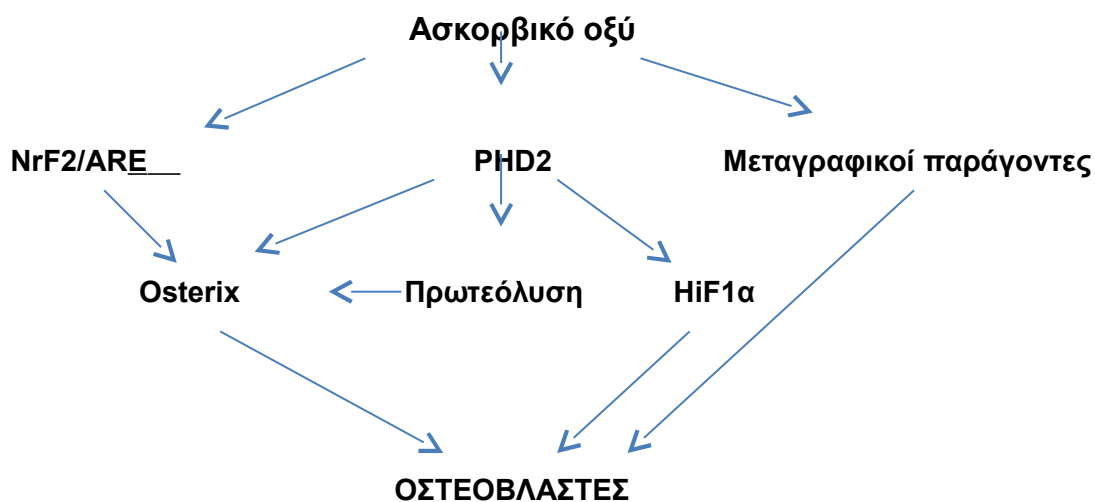
Zhang, Kyucheol Cho, Yehong Huang, Jon P. Lyons, Xin Zhou, Krishna Sinha, Pierre D. McCrea, Benoit Crombrughe (2008) <sup>(26)</sup>.

Συνοπτικά στην εικόνα 3-3 φαίνεται η δράση του ασκορβικού οξέος στους οστεοβλάστες. Το ασκορβικό οξύ αυξάνει την έκφραση του Osterix με ποικίλους τρόπους: 1) Ενεργοποιώντας το μονοπάτι του NFE2 (nuclear factor-erythroid ή αλλιώς Nrf2 (nuclear related factor2). Θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα μονοπάτια σηματοδότησης καταβολισμού των φαρμάκων, αναστολής του οξειδωτικού stress και μεταβολισμού του ισχυρού φυσικού αντιοξειδωτικού της γλουταθιόνης (GSH). Μέσω του παραπάνω μονοπατιού επάγεται η λειτουργία του μεταγραφικού παράγοντα NFE2, ο οποίος στην συνέχεια συνδεόμενος με τα ARE (antioxidant response elements) κωδικοποιεί γονίδια που ενεργοποιούν την παραγωγή πρωτεϊνών, οι οποίες αυξάνουν την κυτταρική αντιοξειδωτική ικανότητα και έτσι δεσμεύονται διάφορες οξειδωτικές ουσίες διατηρώντας το κύτταρο στην ζωή και παρατείνεται η επιβίωσή του <sup>(27,28)</sup>. 2) Ενεργοποιώντας τα ένζυμα υδροξυλάσες της προλίνης (PHD-prolyl hydroxylase domain). Οι PHD στα θηλαστικά περιλαμβάνουν τις εξής υποκατηγορίες: α) PHD1, οι οποίες βρίσκονται κυρίως στις γονάδες, β) PHD2, οι οποίες συναντούνται σε αφθονία σε όλα τα όργανα και γ) PHD3 που συγκεντρώνονται κυρίως στην καρδιά. Από τις παραπάνω υποκατηγορίες αυτή που μας ενδιαφέρει είναι η PHD2, αφού αυτές οι υδροξυλάσες δρουν στους οστεοβλάστες, όπως αποκαλύφθηκε σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Η κάθε μία υποκατηγορία υδρολύει περίπου 200-250 καρβοξυλικά άκρα και όλες μαζί θεωρούνται η ισχυρότερη ομάδα υδροξυλασών στα θηλαστικά. Σε καλλιέργειες οστεοβλαστών με τους γνωστούς αναστολείς των PHD και δη με την διμεθυλοξανίνη της γλυκίνης (DMOG) και την αιθυλ-3,4-διυδροξυβενζοάτη (EHDB) και μετά από χορήγηση ασκορβικού οξέος, η έκφραση του Osterix ήταν χαμηλή και οι οστεοβλάστες δεν διαφοροποιήθηκαν. Επίσης, αποκοπή της έκφρασης των PHD2 με τεχνική δέσμησης με Lentivirus-shRNA, ανέστειλε την ενεργοποίηση του Osterix από το ασκορβικό οξύ <sup>(29)</sup>. 3) Φαίνεται ότι υπάρχει και άλλο ένα μονοπάτι μέσω της ενεργοποίησης της ουβικουιτίνου-εξαρτώμενης πρωτεόλυσης στα πρωτεασώματα. Αυτό διαπιστώθηκε σε καλλιέργειες οστεοβλαστών με τον αναστολέα

MG115 των πρωτεασωμάτων, στις οποίες δεν παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης του Osterix μετά από χορήγηση ασκορβικού οξέος <sup>(29)</sup>.

Ένας άλλος τρόπος με τον οποίον το ασκορβικό οξύ επιδρά θετικά στους οστεοβλάστες είναι μέσω απευθείας δράσης στις PHD, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του μονοπατιού των παραγόντων HiFs (hypoxia inducible factors). Οι παράγοντες αυτοί ενεργοποιούν 60 και πλέον γονίδια σε κατάσταση χρόνιας υποξίας που σχετίζονται με αυξητικές διεργασίες των κυττάρων όπως ερυθροποίηση, μέσω αύξησης της παραγωγής ερυθροποιητίνης και αγγειογένεση, μέσω αύξησης του VEGF. Στους οστεοβλάστες δρουν με αρνητικό τρόπο. Ο σημαντικότερος εκπρόσωπός τους που σχετίζεται με τους οστεοβλάστες είναι ο HiF1α (hypoxia inducible factor 1α) <sup>(30)</sup>. Η PHD2 θεωρείται ο ισχυρότερος ρυθμιστής του HiF1α, αφού προάγει την προτεόλυσή του. Απενεργοποίηση του PHD2 οδηγεί σε αύξηση του HiF1α, αφού αναστέλλεται ο καταβολισμός του και ως συνέπεια αναστολή της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Υπάρχουν όμως αντικρουόμενες απόψεις για το εάν ο HiF1α δρα θετικά ή αρνητικά στους οστεοβλάστες, αφού πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι, ο HiF1α συμμετέχει θετικά στην κυτταρική ανακατασκευή του οστού στην μετατραυματική περίοδο <sup>(27)</sup>.

Επίσης, ένας άλλος τρόπος με τον οποίον το ασκορβικό οξύ επιδρά θετικά στους οστεοβλάστες είναι μέσω ρύθμισης διαφόρων κυτοκινών και παραγόντων όπως του TGFβ, του ERα και της οστεοποντίνης (OPN), οι οποίοι είναι ρυθμιστές της οστεογένεσης. Τέλος το ασκορβικό οξύ δρώντας στους PPAR-γ υποδοχείς, μειώνει την έκφρασή τους με αποτέλεσμα να επάγεται η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Αυτό διαπιστώθηκε σε μελέτη με Knockout SMP30 ποντίκια, στα οποία σε συνθήκες γονιδιακής ένδειας βιταμίνης C (σκορβούτο) παρατηρήθηκε υπερέκφραση των PPAR-γ υποδοχέων, χαμηλή διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και διαφοροποίηση τους σε λιποκύτταρα <sup>(31)</sup>.



**Εικόνα 3-3.** Συνοπτικά η δράση του ασκορβικού οξέος στους οστεοβλάστες. Το ρόλο του “κλειδιού” στην εν λόγω δράση παίζει ο παράγοντας Osterix, ο οποίος ενεργοποιείται από τα μονοπάτια των Nrf/ARE & PHD, αλλά και μέσω της ουβικουιτινο-εξαρτώμενης πρωτεόλυσης που επιτελείται στα πρωτεασώματα. Ακολουθούν, το μονοπάτι των HiFs και διάφοροι μεταγραφικοί παράγοντες (TGFβ, ERα και OPN).

### 3-2. Δράση στους οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες είναι τα μοναδικά κύτταρα στο ανθρώπινο οργανισμό που καταβολίζουν τον οστίτη ιστό. Είναι μεγάλου μεγέθους πολυπύρρηνα κύτταρα, προερχόμενα από αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Η αποστολή τους είναι ο πλήρης ανασχηματισμός και αναδιοργάνωση του σκελετού και λαμβάνουν ενεργά μέρος στην ομοιοστασία του ασβεστίου αλλά και στην ορθή ανατολή των δοντιών μας. Επίσης παίρνουν ενεργά μέρος σε διάφορες παθήσεις όπως οστεοπόρωση, ρευματοειδής αρθρίτιδα και οστεολυτικές μεταστάσεις. Η διαφοροποίηση σε ώριμα κύτταρα ονομάζεται οστεοκλαστογένεση και ελέγχεται από τους οστεοβλάστες μέσω των παραγόμενων από αυτούς δύο βασικών παραγόντων, του RANKL (Receptor activator of nuclear factor

kappa-B ligand) και του M-CSF (Macrophage colony stimulator factor). Η οστεοκλαστογένεση, όπως πρόσφατα έχει αποδειχθεί, αφενός ενεργοποιείται σε περιβάλλον οξειδωτικού stress, αφετέρου οδηγεί σε παραγωγή οξειδωτικών προϊόντων (ROS) που την επιτείνουν μέσω του παράγοντα RANKL, επιδεινώνοντας την οστική απορρόφηση. Όμως η λίαν υψηλή συγκέντρωση των ROS δρά ανασταλτικά στην όλη διαδικασία. Έτσι όπως γίνεται αντιληπτό το οξειδοαναγωγικό περιβάλλον είναι πολύ σημαντικό στην διαφοροποίηση και λειτουργία των οστεοκλαστών. Η δράση του ασκορβικού οξέος που θεωρείται ισχυρότατος αντιοξειδωτικός παράγοντας, στην οστεοκλαστογένεση παραμένει αμφιλεγόμενη. Σε *in vitro* μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν καλλιέργειες συνδυασμού οστεοβλαστών και οστεοκλαστών φάνηκε ότι ενεργοποιείται μέσω του RANKL, ενώ σε αυτές που είχαν μόνο οστεοκλάστες κάποιες μελέτες έδειξαν καταστολή και κάποιες άλλες ενεργοποίησή της. Πάντως οι περισσότερες *in vivo* μελέτες συμφωνούν και δείχνουν ότι το ασκορβικό οξύ καταστέλλει την οστεοκλαστογένεση διατηρώντας την ακεραιότητα του οστού. Όπως φάνηκε σε μελέτες το ασκορβικό οξύ είναι απαραίτητο για την σωστή οστεοκλαστογένεση και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών <sup>(35)</sup>. Αξίζει να σημειωθεί, ότι στα αρχικά στάδια την επάγει αλλά στην συνέχεια την καταστέλλει οδηγώντας γρήγορα τους ώριμους οστεοκλάστες σε κυτταρικό θάνατο (εικόνα-4). Η επαγωγή ώριμων TRAP-θετικών οστεοκλαστών από αδιαφοροποίητα βλαστοκύτταρα διενεργείται υπό την επίδραση του ασκορβικού οξέος και μέσω αύξησης των υποδοχέων VEGFR-2 (KDR/Flk1), οι οποίοι ενεργοποιούνται από αυξητικούς παράγοντες όπως ο VEGF. Στην διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης παίζει ρόλο και η συγκέντρωση του ασκορβικού οξέος, με τις χαμηλές συγκεντρώσεις να την επάγουν και τις υψηλές να την σταματούν. Έτσι, όπως φαίνεται, έχει διπλό ρόλο το ασκορβικό οξύ στην οστεοκλαστογένεση και ουσιαστικά κρατώντας μια ισορροπία συμβάλει στην διατήρηση υγιούς οστού <sup>(32, 33)</sup>. Πολύ πιθανό η οστεοκλαστογένεση να αναστέλλεται και στο επίπεδο του υποδοχέα των RANKL, τον RANK. Μελέτη σε ώριμους αρουραίους Osteogenic Disorder Shionogi (ODS), οι οποίοι είναι μετάλλαξη των αρουραίων Wistar-Shionogi (WS) και πάσχουν από πλήρη ένδεια βιταμίνης C (σκορβούτο), έδειξε λίαν αυξημένη έκφραση των υποδοχέων RANK. Η ενεργοποίησή τους συντελείται απευθείας μέσω του συστήματος κινασών

MEK<sub>1,2</sub>(MAPK/ERK), mitogen extracellular kinases (mitogen activated protein kinases/extracellular signal activated kinases), οι οποίες μεταφέρουν μηνύματα από επιφανειακούς υποδοχείς στον πυρήνα του κυττάρου, αλλά και με έμμεσο τρόπο, αφού οι εν λόγω κινάσες ενεργοποιούν τον M-CSF<sup>(34)</sup>.

### 3-3. Δράση στα χονδροκύτταρα

Τα χονδροκύτταρα αποτελούν τα μοναδικά κύτταρα του χόνδρινου ιστού. Παράγουν την θεμέλια ουσία (matrix) του χόνδρου και είναι υπεύθυνα για την συντήρηση και διατήρησή του. Προέρχονται από τους χονδροβλάστες οι οποίοι με την σειρά τους προέρχονται από πρόδρομα μεσεγχυματικά κύτταρα. Η διαδικασία αυτή λέγεται χονδροκυτταρογέννηση και πραγματοποιείται υπό την επίδραση αυξητικών παραγόντων. Από αυτούς ξεχωρίζει η οικογένεια των TGF-β παραγόντων, από τους οποίους ο TGF-β1 ενεργοποιεί την εν λόγω διαδικασία, ενώ ο TGF-β3 είναι υπεύθυνος για την διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων. Επίσης όπως έχει δείχθει ο παράγοντας Sox9 διαδραματίζει ρόλο κλειδί στην διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων από τα πρόδρομα μεσεγχυματικά κύτταρα και είναι υπεύθυνος για την σύνθεση του κολλαγόνου τύπου 2 της θεμέλιας ουσίας. Να σημειωθεί ότι και micro-RNAs συμμετέχουν στην παραπάνω διαδικασία με κύριους εκπροσώπους τα micro-RNAs 140, 365, 638 και 663<sup>(36)</sup>. Μία άλλη οδός μέσω της οποίας επιτυγχάνεται ο έλεγχος της χονδροκυτταρογέννησης είναι του Runx2/Nell1 (Runt transcription factor2/Neural EGFL-like1), όπου η τελική ενεργοποίηση του παράγοντα Nell1 έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή της διαφοροποίησης και της ωρίμανσης των χονδροκυττάρων<sup>(37)</sup>. Το ασκορβικό οξύ όπως επάγει την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, των λιποκυττάρων και των μυοκυττάρων, επάγει την διαφοροποίηση και των χονδροκυττάρων και αυτό πραγματοποιείται αφενός μέσω καταστολής του οξειδωτικού stress<sup>(40,42)</sup>, αφετέρου μέσω του MAPK/ERK μονοπατιού. Αυτό αποκαλύπτεται από πειράματα σε καλλιέργειες κυττάρων ATDC5, τα οποία προέρχονται από εμβρυικά καρκινικά κύτταρα ποντικών και χρησιμοποιούνται ευρέως για την μελέτη της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των χονδροκυττάρων<sup>(38)</sup>. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι το ασκορβικό οξύ μπορεί να προλάβει την καταστροφή του χόνδρου στην

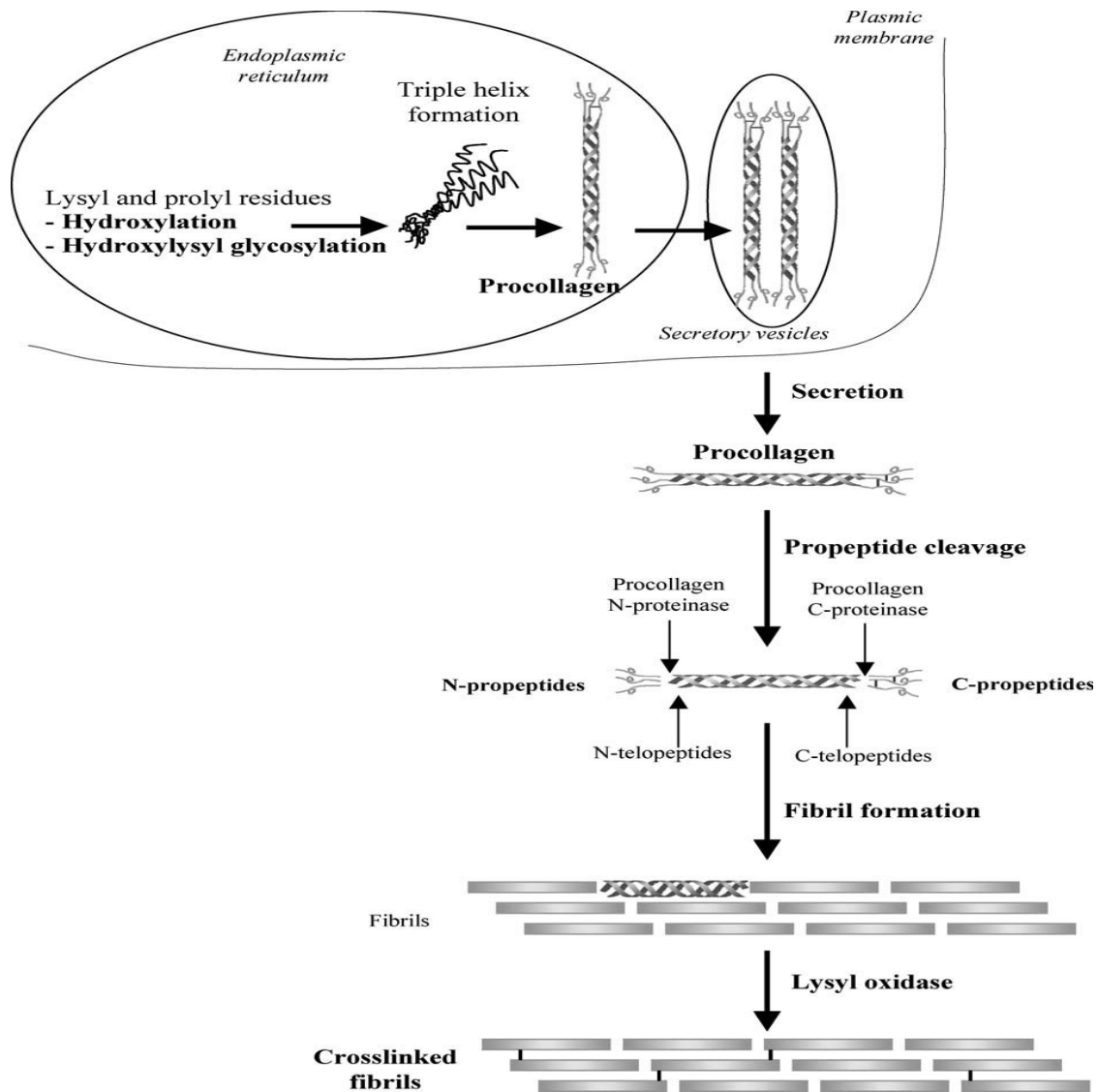
οστεοαρθρίτιδα, όπως φάνηκε σε πειράματα *in vitro* και *in vivo* σε καλλιέργειες κυττάρων SW1353 ανθρωπίνου χονδροσαρκώματος και αρουραίους αντίστοιχα. Και στα δύο αυτά μοντέλα χορηγήθηκε ο παράγοντας MIA (monosodium iodoacetate), ο οποίος προκαλεί κυτταρικό θάνατο των χονδροκυττάρων και διαπιστώθηκε ότι υπό την επιρροή του ασκορβικού οξέος δείκτες φλεγμονής όπως IL-6, IL-17a, TNF- $\alpha$ , MMP-1, MMP-3 και MMP-13 μειώθηκαν σημαντικά με παράλληλη πτώση των δεικτών του οξειδωτικού stress ROS, Bax και cyt-c καθώς και σημαντική βελτίωση των χόνδρινων ιστολογικών δειγμάτων<sup>(39)</sup>. Επίσης το ασκορβικό οξύ μπορεί να αναστείλει την τοξική δράση επί του χόνδρου αναλγητικών ουσιών όπως της λιδοκαΐνης, ροπιβακαΐνης και μπουπιβακαΐνης που χορηγούνται τοπικά στην θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας<sup>(41)</sup>.

#### 3-4. Δράση στο κολλαγόνο των οστών

Η θεμέλια ουσία του οστού είναι κατασκευασμένη με ιδιαίτερη σοφία, αφού αποτελεί ένα κράμα από το συνδυασμό του σκληρού βιολογικού άλατος του υδροξυαπατίτη με την βιολογική πρωτεΐνη κολλαγόνο. Ο υδροξυαπατίτης είναι υπεύθυνος για την μία ιδιότητα του οστού την ακαμψία του, ενώ το κολλαγόνο προσδίδοντας ελαστικότητα στο οστό είναι υπεύθυνο για την απορρόφηση ενέργειας με συνέπεια αδρανοποίηση των κραδασμών στις κινήσεις και στις μηχανικές κακώσεις. Ο συνδυασμός τους δε, κάνει τα οστά ανθεκτικά μειώνοντας την πιθανότητα καταγμάτων. Επομένως, το κολλαγόνο επιδρά στην αντοχή του οστού και οποιαδήποτε ποιοτική ή ποσοτική μεταβολή του έχει σαν αποτέλεσμα την αλλαγή των μηχανικών ιδιοτήτων του οστού και την αύξηση της πιθανότητας κατάγματος, γεγονός που έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες. Περισσότεροι από 27 τύποι κολλαγόνου έχουν ταυτοποιηθεί σε ζωικούς ιστούς, με τους τύπους I, II, III, V και VI να εδρεύουν σε ιστούς που αντιστέκονται σε δυνάμεις εφελκυσμού, διάτμησης και συμπίεσης όπως οστά, τένοντες, χόνδροι και δέρμα. Το κολλαγόνο των οστών, το οποίο παράγεται από τους οστεοβλάστες, αποτελείται από τύπου I στο 95% ενώ το υπόλοιπο είναι τύπου III και V. Κάθε μόριο του αποτελείται από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Σε κάθε πεπτιδική αλυσίδα ακολουθείται συγκεκριμένη αλληλουχία

αμινοξέων και δη Gly-X-Y, όπου Gly είναι η γλυκίνη, η X συνήθως η προλίνη και η Y η υδροξυπρολίνη. Οι τρεις πεπτιδικές αλυσίδες με την βοήθεια ενζύμων ενώνονται σχηματίζοντας μια τριπλή έλικα το προκολλαγόνο, από το οποίο μετά την αποκοπή των αμινοτελικών και καρβοξυτελικών άκρων σχηματίζεται το τροποκολλαγόνο. Τελικά, μόρια τροποκολλαγόνου αθροίζονται σχηματίζοντας αρχικά μικροινίδια κολλαγόνου και εν συνεχεία ίνες κολλαγόνου οι οποίες ενισχύονται με διαμοριακές συνδέσεις με την βοήθεια του ενζύμου οξειδάση της λυσίνης (LOX) και οπότε το κολλαγόνο λαμβάνει την τελική του μορφή. Θέση κλειδί στην όλη διαδικασία κατέχει ο αρχικός σχηματισμός των πολυπεπτιδικών αλυσίδων και το περιτύλιγμά τους σε προκαλλογόνο που επιτυγχάνεται με την βοήθεια της υδροξυλίωσης και της γλυκοζυλίωσης της λυσίνης και της προλίνης υπό την δράση υδροξυλασών (υδροξυλάση της προλίνης -3 και -4 και υδροξυλάση της λυσίνης) και τρανσφερασών αντίστοιχα <sup>(43)</sup> (Εικόνα 3-4).





**Εικόνα 3-4.** Αναλυτικά τα στάδια σχηματισμού του κολλαγόνου. Αρχικά υδροξυλίωση και γλυκοξυλίωση της λυσίνης και της προλίνης με την βοήθεια υδροξυλασών και τρανσφερασών στο κυτταρόπλασμα και δημιουργία των πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Περιτύλιγμα σε τριπλή έλικα και σχηματισμός του προκαλλαγόνου στα εκκριτικά κυστίδια. Ενζυμική αποκοπή των αμινοτελικών και καρβοξυτελικών άκρων και σχηματισμός του τροποκολλαγόνου εξωκυττάρια. Τελικά άθροιση μορίων τροποκολλαγόνου σε μικροίνες και εν συνεχεία σε ίνες κολλαγόνου και υπό την επίδραση της οξειδάσης της λυσίνης (LOX) ενίσχυση του κολλαγόνου με διαμοριακές συνδέσεις. Τροποποιημένο από S. Viguier-Carrin & P. Garnero & P.D. Delmas (2006) <sup>(43)</sup>.

Το ασκορβικό οξύ προάγει την σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I στα οστά με δύο βασικούς τρόπους, οδηγώντας έτσι στην δημιουργία ενός υγιούς οστού. Επιδρά ως συνένζυμο ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα της δράσης των υδροξυλασών της προλίνης και της λυσίνης, ενζύμων με την βοήθεια των οποίων πραγματοποιείται με την καλύτερη απόδοση το περιτύλιγμα των τριών

πεπτιδικών ελίκων και έτσι σχηματίζονται σταθερά μόρια προκαλλογόνου τόσο κατά την ανάπτυξη του σκελετού όσο και στην διάρκεια της ενήλικου ζωής. Από την άλλη το ασκορβικό οξύ αναστέλλει την δράση της κολλαγενάσης, ενζύμου που διασπά το κολλαγόνο και οδηγεί στον γρήγορο καταβολισμό του, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη διατήρηση του κολλαγόνου στα οστά <sup>(44)</sup>. Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες in vitro και in vivo παραγωγής βασικής θρεπτικής ουσίας η οποία θα μπορούσε να ενισχύσει την οστεογένεση και να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά σε περιπτώσεις οστικής ανάπτυξης. Ο ρόλος του ασκορβικού οξέος φαίνεται ότι είναι καθοριστικός στην αποτελεσματικότητα αυτής της ουσίας και αφορά σε μεγάλο βαθμό την παραγωγή κολλαγόνου τύπου I. Ειδικά, δημιουργία θρεπτικής ουσίας που περιέχει συνδυασμό β-γλυκεροφωσφατιδίου, δεξαμεθαζόνης και ασκορβικού οξέος είναι πολλά υποσχόμενος <sup>(45)</sup>. Επίσης φαίνεται, συμπληρώνοντας τις παραπάνω δράσεις, ότι το ασκορβικό οξύ ενισχύει την συνοχή των ινών κολλαγόνου στο εξωκυττάριο περιβάλλον, εμμέσως δια της προαγωγής της παραγωγής της φιβρονεκτίνης. Η γλυκοπρωτεΐνη αυτή παράγεται από τους οστεοβλάστες ανήκει στις μη κολλαγονικές πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας και παίζει σημαντικότερο ρόλο στην δόμηση της θεμέλιας ουσίας. Ένας από τους ρόλους της είναι να δεσμεύσει και να ταξινομήσει σε τακτικές ομάδες τις ίνες του κολλαγόνου στα οστά προσδίδοντάς τους συνοχή και σταθερότητα <sup>(46)</sup>.

### 3-5. Δράση σε άλλες μη κολλαγονικές πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας.

Έχουν περιγραφεί περίπου 200 μη κολλαγονικές πρωτεΐνες (οστεοκαλσίνη, οστεοποντίνη, οστεονεκτίνη, οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες κτλ). Άλλες έχουν δομικό και μηχανοστατικό ρόλο και άλλες ρυθμιστικό. Παίζουν σημαντικότερο ρόλο στην διαμόρφωση της ποιότητας του οστού αφού, όπως αποδεικνύεται, συμμετέχουν ενεργά στην διαδικασία επιμετάλλωσης του οστού και παραγωγής του υδροξυαπατίτη. Επίσης, αλληλεπιδρούν με το κολλαγόνο με σκοπό την ακεραιότητα του οστικού μεταβολισμού. Οποιαδήποτε διαταραχή αυτής της σχέσης μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του οστικού μεταβολισμού και κακή ποιότητα του οστού <sup>(47,48)</sup>. Φαίνεται ότι το

ασκορβικό οξύ δρα θετικά στην παραγωγή πολλών μη κολλαγονικών πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, όπως της οστεοκαλσίνης, αφού ποντίκια με μεταλλάξεις του γονιδίου Gulo (L-gulonο-γ-lactone oxidase), που κωδικοποιεί την de novo σύνθεση του ασκορβικού οξέος από την γλυκόζη, παρουσίασαν δραματική μείωση στην συγκέντρωση της οστεοκαλσίνης, δυσλειτουργία των οστεοβλαστών και πολλαπλά κατάγματα <sup>(49)</sup>. Επίσης, καλλιέργειες κυττάρων MC3T3-E1 ποντικών παρουσίασαν υψηλές συγκεντρώσεις δύο μη κολλαγονικών πρωτεϊνών, της οστεοποντίνης και του TGF-β (tumor growth factor, beta) μετά από εμπλουτισμό με ασκορβικό οξύ, β-γλυκεροφωσφορικό οξύ και δεξαμεθαζόνη <sup>(50)</sup>.

#### **4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**

Η οστεοπόρωση είναι μια προοδευτική συστηματική σκελετική νόσος που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και διαταραχή στην μικροαρχιτεκτονική του οστίτη ιστού, με επακόλουθη αύξηση στην ευθραυστότητα των οστών και οδηγεί σε κάταγμα. Όπως εκτιμάται πάσχουν περίπου 75 εκατομμύρια άτομα στην Ευρώπη, την Ιαπωνία και τις ΗΠΑ. Υπολογίζονται περίπου 8-9 εκατομμύρια οστεοπορωτικά κατάγματα παγκοσμίως σε ετήσια βάση. Έχοντας υπόψη ότι ο παγκόσμιος πληθυσμός ηλικίας 60 έως 80 ετών, όπως εκτιμάται, θα αυξηθεί από τρία έως επτά φορές έως το 2100, η οστεοπόρωση και τα σχετικά κατάγματα θα επιβαρύνουν ιδιαίτερα την υγεία του πληθυσμού <sup>(51)</sup>.

Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη για τη βιταμίνη C σε υγιή άτομα είναι 90 mg/ημέρα για τους άνδρες και 75 mg/ημέρα για τις γυναίκες, 15-65 mg/ημέρα για παιδιά ανάλογα με την ηλικία και το φύλο και 40-50 mg/ημέρα για τα βρέφη. Σε ενήλικες, συνιστάται πρόσληψη πάνω από την συνιστώμενη ημερήσια δόση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του θηλασμού και στους καπνιστές (επιπλέον 15, 50 και 35 mg/ημέρα, αντίστοιχα) <sup>(52)</sup>.

Έως σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες που ερευνούν την σχέση του ασκορβικού οξέος με την οστική

πυκνότητα. Όμως όλες αυτές οι μελέτες δεν καταλήγουν σε σαφή, οριστικά συμπεράσματα σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης C στην πρόληψη του κατάγματος ή στην βελτίωση της οστικής πυκνότητας. Και αυτό λόγω της μεγάλης διαφορετικότητας και ποικιλίας των μελετών. Πάντως γενικά φαίνεται ότι το ασκορβικό οξύ ενισχύει την οστική πυκνότητα.

#### 4-1. Τυχαιοποιημένες μελέτες

Μελετήθηκε η προληπτική επίδραση της βιταμίνης C στην οστεοπόρωση. Φάνηκε ότι οι ομάδες ατόμων με την μεγαλύτερη πρόσληψη ασκορβικού οξέος παρουσίασαν μικρότερη απώλεια οστικής μάζας, αλλά μόνο στο ισχίο. Η οστική πυκνότητα στην ΟΜΣΣ δεν μεταβλήθηκε. Οι μελέτες αυτές όμως, δεν ήταν σωστά ομογενοποιημένες, είχαν μικρή χρονική διάρκεια και είχαν μικρό αριθμό συμμετεχόντων. Παραθέτονται οι πιο αξιόλογες μελέτες (Πίνακας 4-1) (53).

<u>Μελέτη</u>	<u>Άτομα</u>	<u>Διάρκεια</u>	<u>Ηλικία</u>	<u>Δείκτες</u>	<u>Παρέμβαση</u>	<u>Αποτέλεσμα</u>	<u>Σχόλια</u>
Maimoun 2008 France	13 (4Α, 9Γ)	2 μήνες	69-79	BALP, CTX, OSC	Όλοι έλαβαν 500 mg Vit C	Μείτριας συμπερασματικό τητας	Μείωση BALP 14,5%
Chuin 2009 Canada/France	34 (34Γ)	6 μήνες	61-73	FN BMD, LS BMD	4ομάδες: Placebo,placebo/άσκηση,1000 mgVitC, VitC/άσκηση	Μείτριας συμπερασματικό τητας	Μείωση LS BMD στην Placebo, σταθερή στις άλλες (P<0.05)
Ruiz-Ramos 2010 Mexico	90 (25Α, 65Γ)	12 μήνες	68	TH BMD, LS BMD	3ομάδες: Placebo, 500mg VitC, 1000mg VitC	Μείτριας συμπερασματικό τητας	Λιγότερη απώλεια TH BMD στην 1000mg

**Πίνακας 4-1.** Τυχαιοποιημένες Μελέτες. Α:άνδρες, Γ:γυναίκες, BALP:οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης, CTX:καρβοξυλικά τελοπεπτιδικά άκρα, OSC:οστεοκαλσίνη, FN BMD:οστική πυκνότητα κεφαλής μηριαίου οστού, LS BMD:οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ, TH BMD:οστική πυκνότητα ολικού ισχίου.Όλες οι ομάδες σε όλες τις μελέτες έλαβαν παράλληλα και Vit E 100-600 mg/d. Τροποποιημένο από Henriette Finck, Andrew R. Hart, Amy Jennings and Ailsa A. Welch (2014).

#### 4-2. Προοπτικές μελέτες κοορτής

Υπάρχουν μόνο 3 προοπτικές μελέτες κοορτής που συσχέτισαν την βιταμίνη C με την οστική πυκνότητα. Φάνηκε ότι η ομάδα των ατόμων με την μεγαλύτερη πρόσληψη ασκορβικού οξέος παρουσίασαν σε ποσοστό πάνω από 50% αύξηση της οστικής πυκνότητας στο ισχίο και στα δύο φύλα καθώς και στην ΟΜΣΣ μόνο στους άνδρες. Επίσης έδειξε ότι προλαμβάνεται το κάταγμα ισχίου σε ποσοστό 44%. Όμως οι μελέτες αυτές δεν ήταν επαρκώς ομογενοποιημένες και έτσι χρειάζονται περισσότερες μελλοντικές παρόμοιες μελέτες που θα χωριστούν σε κατάλληλες ομάδες με βάση την ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα, για να ενισχύσουν τα παραπάνω ενθαρρυντικά συμπεράσματα (Πίνακα 4-2) <sup>(53)</sup>.

Μελέτη	Διάρκεια	Ατομα	Ηλικία	Δίαιτα	Vit-C (mg/d)	Μετρήσεις	Αποτελέσματα	Σχόλια
Kartoge 2003 UK	2-5 έτη	944 (470Α, 474Γ)	67-79	Εβδ/αία Καταγ/φή	3ομάδες : 73,78, 132 mg/d	ΤΗ BMD	Μέτρια υπό Δίαιτα	Απώλεια ΟΠ 52%- 54% λιγότερο (P<0.015)
Sahni 2008 USA	4 έτη	606 (213Α, 393Γ)	75	FFQ	Α:223 mg/d Γ:253 mg/d (μ.ο.)	ΤΗ BMD FN BMD, LS BMD, RS BMD	Μέτρια υπό Δίαιτα Μη σημαντικά με Συμπλ/ματα	Σημαντική λιγότερη απώλεια ΟΠ ΟΜΣΣ άνδρες (P<0.05)
Sahni 2009 USA	15-17 έτη	918 (39%Α,61%Γ)	75	FFQ	3ομάδες : 94-95, (-), 308-313 mg/d	Κίνδυνος κατάγματος ισχίου	Μέτρια με Συμπλ/ματα Μη σημαντικά υπό Δίαιτα	Πρόληψη κατάγματος ισχίου σε 44% (P<0.04)

**Πίνακας 4-2.** Προοπτικές μελέτες κοορτής. Α:άνδρες, Γ:γυναίκες, FFQ:κοινό ερωτηματολόγιο διατροφής FN BMD:οστική πυκνότητα κεφαλής μηριαίου οστού, LS BMD:οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ, ΤΗ BMD:οστική πυκνότητα ολικού ισχίου, RS BMD:οστική πυκνότητα κερκίδας. Τροποποιημένο από Henriette Finck, Andrew R. Hart, Amy Jennings and Ailsa A. Welch (2014).

#### 4-3. Μελέτες ελέγχου περιπτώσεων

Στις μελέτες αυτές φάνηκε ότι οι οστεοπορωτικοί ασθενείς καθώς και οι ασθενείς που έχουν υποστεί οστεοπορωτικό κάταγμα είχαν χαμηλές

συγκεντρώσεις βιταμίνης C στο αίμα, ενώ η ημερησία τους διατροφική πρόσληψη ασκορβικού οξέος ήταν φυσιολογική. Επίσης διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης C μειώνει τον κίνδυνο επιδείνωσης της οστεοπόρωσης και της εμφάνισης νέου κατάγματος. Ο αριθμός όμως των συμμετεχόντων ήταν μικρός και για αυτό χρειάζονται περισσότερες μελλοντικές μελέτες να γίνουν για την επιβεβαίωση αυτών των συμπερασμάτων (Πίνακας 4-3) <sup>(53)</sup>.

Μελέτες	Άτομα	Ηλικία	Δίαιτα	Vit-C (μmol/l)	Μετρήσεις	Αποτέλεσμα	Σχόλια
Falch 1998 Norway	40 με κατάγματα ισχίου, 102 controls (Α,Γ)	83	(-)	CA 34 μmol/l CO 54 μmol/l	Vit-C πλάσματος	Σημαντικό	Vit-C πλάσματος σημαντικά χαμηλή στην CA από CO (P<0.01)
Lumbers 2001 UK	75 με κατάγματα ισχίου, 50 controls (Γ)	80	3ήμερη καταγραφή	CA 43 μmol/l CO 21 μmol/l	Vit-C πλάσματος	Σημαντικό	Vit-C πλάσματος σημαντικά υψηλή στην CA από CO (P<0.001)
Maggio 2003 Italy	75 με οστεοπόρωση, 75 controls (Γ)	65+	(-)	CA 30 μmol/l CO 55 μmol/l	Vit-C πλάσματος	Σημαντικό	Vit-C πλάσματος σημαντικά χαμηλή στην CA από CO (P<0.001)
Martinez-Ramirez 2007 Spain	167 με κατάγματα ισχίου, 167 controls (Α20%,Γ80%)	60+	FFQ	CA 18 μmol/l CO 24 μmol/l	Vit-C πλάσματος Κίνδυνος κατάγματος	Σημαντικό	Vit-C πλάσματος σημαντικά χαμηλή στην CA από CO (P<0.012), χαμηλός κίνδυνος κατάγματος
Park 2011 South Korea	72 με οστεοπόρωση, 72 controls (Γ)	50-70	FFQ	Διαιτητική πρόσληψη Vit-C (mg/d) 91-176	Κίνδυνος οστεοπόρωσης	Σημαντικό	Χαμηλός κίνδυνος οστεοπόρωσης

**Πίνακας 4-3.** Μελέτες ελέγχου περιπτώσεων.. Α:άνδρες, Γ:γυναίκες, FFQ:κοινό ερωτηματολόγιο διατροφής, CA:ομάδα έρευνας, CO:ομάδα ελέγχου. Τροποποιημένο από Henriette Finck, Andrew R. Hart, Amy Jennings and Ailsa A. Welch (2014).

#### 4-4. Διατομιακές μελέτες ομάδων

Οι μελέτες αυτές έδειξαν θετική συσχέτιση της οστικής πυκνότητας με την πρόσληψη βιταμίνης C και δή αύξησή της κατά 3-5%. Μάλιστα παρατηρήθηκε ότι για κάθε προσλαμβανόμενου 100 mg ασκορβικού οξέος η οστική πυκνότητα αυξάνεται 0,01-0,02 g/cm<sup>2</sup>. Επίσης όταν η προσλαμβανόμενη δόση

του ασκορβικού οξέος αυξήθηκε πάνω από >1000 mg ημερησίως, η οστική πυκνότητα αυξήθηκε σε ποσοστό 14%. Ακολουθούν οι πιο σημαντικές μελέτες (Πίνακας 4-4) <sup>(53)</sup>.

Μελέτες	Άτομα	Ηλικία	Δίαιτα	Vit-C	Μετρήσεις	Αποτέλεσμα	Σχόλια
Morton 2001 USA	994 (Γ)	72 (50-98)	(-)	Πρόσληψη 745 mg/d (μ.ο.)	TH BMD FN BMD, LS BMD, RS BMD	Μέτριας συμπερα- σματικότητας	Αύξηση FN BMD 4.1% κατά μ.ο. (P=0.02),R S BMD 14% σε δόσης >1000mg/d (P<0.05)
New 1997 UK	994 (Γ)	47 (44-50)	FFQ	Πρόσληψη 126 mg/d (μ.ο.)	TH BMD FN BMD, LS BMD,	Σημαντικό	Αύξηση FN BMD 3% (P<0.01),LS BMD 4-5% (P<0.001)
Sugiura 2011 Japan	293 (Γ)	60	FFQ	Πρόσληψη 170 mg/d (μ.ο.)	RS BMD	Σημαντικό	Χαμηλός κίνδυνος απώλειας RS BMD
Sahni 2008 USA	874 (334A, 540Γ)	75	FFQ	Πρόσληψη 223-253 mg/d	TH BMD FN BMD, LS BMD, RS BMD	Μέτριας συμπερα- σματικότητας	Θετική συσχέτιση FN BMD στους μη καπν/ες Α
Hall 1998 USA	775 (Γ)	56 (45-64)	FFQ	Πρόσληψη 140 mg/d (μ.ο.)	TH BMD FN BMD, LS BMD,	Μέτριας συμπερα- σματικότητας	Για κάθε 100mg vitC αύξηση TH, FN και LS BMD 0,0172- 0,0199 g/cm <sup>2</sup> (P=0.002)

**Πίνακας 4-4.** Διατομιακές μελέτες ομάδων. Α:άνδρες, Γ:γυναίκες, FFQ:κοινό ερωτηματολόγιο διατροφής FN BMD:οστική πυκνότητα κεφαλής μηριαίου οστού, LS BMD:οστική πυκνότητα ΟΜΣΣ, TH BMD:οστική πυκνότητα ολικού ισχίου, RS BMD:οστική πυκνότητα κερκίδας Τροποποιημένο από Henriette Finck, Andrew R. Hart, Amy Jennings and Ailsa A. Welch (2014).

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Όπως διαπιστώνεται από τα παραπάνω, παρόλο που τα στοιχεία που έχουμε στα χέρια μας έως σήμερα δεν είναι απόλυτα αποδεικτικά της θετικής δράσης του ασκορβικού οξέος στον οστικό μεταβολισμό, κατέχει μια ιδιαίτερη θέση δρώντας ευεργετικά στον οστικό μεταβολισμό. Δρά ουσιαστικά σε όλα τα επίπεδα του οστικού μεταβολισμού (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, χονδροκύτταρα, κολλαγόνο και μη κολλαγονικές πρωτεΐνες των οστών) σκοπεύοντας στην βελτίωση και στην ενίσχυση του οστού. Οι έως σήμερα υπάρχουσες μελέτες δείχνουν ότι προφανώς το ασκορβικό οξύ μπορεί να προλάβει αλλά και να θεραπεύσει την οστεοπόρωση όταν χρησιμοποιείται σε μεγάλες δόσεις 500-1000 mg ημερησίως. Επίσης, να σημειώσουμε εδώ, ότι το ασκορβικό οξύ μπορεί να βελτιώσει την επούλωση των καταγμάτων και να φανεί χρήσιμο στην αντιμετώπιση του μετατραυματικού επώδυνου συνδρόμου (CRPS, complex regional pain syndrome). Σε ότι αφορά την οστεοαρθρίτιδα τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα <sup>(54)</sup>.

## **ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Η οστεοπόρωση είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, εξαπλώνεται με γρήγορους ρυθμούς και θα αποτελέσει “επιδημία” τα επόμενα 20 – 30 έτη. Το ασκορβικό οξύ με τις πλειοτροπικές του δράσεις όπως αποκαλύπτεται σιγά – σιγά, κατέχει και μια ιδιαίτερη θέση στον μεταβολισμό των οστών. Τα επιστημονικά δεδομένα που αφορούν την πρόληψη και την θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι αρκετά ενθαρρυντικά, γεγονός που θα πρέπει η διεθνής ιατρική κοινότητα να υιοθετήσει για την καταπολέμηση της οστεοπόρωσης. Βέβαια χρειάζονται ακόμη περισσότερες μελέτες πιο σωστά σχεδιασμένες και δομημένες για να ενισχυθούν τα συμπεράσματα αυτά.



### **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:**

1. Seung K. Lee, Adel A. Kader. Preharvest and postharvest factors influencing vitamin C content of horticultural crops. Department of Pomology, University of California, Davis, CA 95616, USA. *Postharvest Biology and Technology* 20 (2000) 207–220.
2. Khalid Iqbal, Alam Khan and M. Muzaffar Ali Khan Khattak. Department of Human Nutrition, NWFP Agricultural University, Peshawar, Pakistan. *Biological Significance of Ascorbic Acid (Vitamin C) in Human Health – A Review*. © Asian Network for Scientific Information 2004. *Pakistan Journal of Nutrition* 3 (1): 5-13, 2004.
3. Figueroa-Méndez R and Rivas-Arancibia S (2015) Vitamin C in Health and Disease: Its Role in the Metabolism of Cells and Redox State in the Brain. *Front. Physiol.* 6:397.
4. Sadanand Fulzele, Paresh Chothe, Rajnikumar Sangani et al (2013) Sodium-dependent vitamin C transporter SVCT2: Expression and Function in bone marrow stromal cells and in Osteogenesis Georgia health Science University, Augusta, GA 30912, 4School of Dentistry, Georgia health Science University, Augusta, GA 30912 *Stem Cell Res.* 2013 January ; 10(1): 36–47.
5. Rajnikumar Sangani, Sudharsan Periyasamy-Thandavan, Rajneesh Pathania et al (2015), The crucial role of vitamin C and its transporter (SVCT2) in bone marrow stromal cell autophagy and apoptosis, Georgia Regents University, Augusta, GA, 30912, *Stem Cell Res.* 2015 September ; 15(2): 312–321.
6. Weirong Xing,<sup>1,2</sup> Sheila Pourteymoor,<sup>1</sup> and Subburaman Mohan<sup>1,2,3,4</sup> (2011) Ascorbic acid regulates osterix expression in osteoblasts by activation of prolyl hydroxylase and ubiquitination-mediated proteosomal degradation pathway <sup>1</sup>Musculoskeletal Disease Center, Jerry L. Pettis VA Medical Center; and Departments of <sup>2</sup>Medicine, <sup>3</sup>Biochemistry, and <sup>4</sup>Physiology, Loma Linda University, Loma Linda, California. *Physiol Genomics* 43: 749–757, 2011.
7. James M. May and Fiona E. Harrison (2013). Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING*. Volume 19, Number 17, 2013.
8. Marc P. McRae (2008). Vitamin C supplementation lowers serum low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. Assistant Professor, Department of Physiology and Biochemistry, National University of Health Sciences, Lombard, IL 60148. *Journal of Chiropractic Medicine* (2008) 7, 48–58.

9. Hao Wang<sup>1†</sup>, Ning Xia<sup>2†</sup>, Yang Yang<sup>1</sup> and Dao-Quan Peng<sup>1</sup> (2012). Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: A meta-analysis of randomized controlled trials, review. Wang et al. *Lipids in Health and Disease* 2012, 11:42.
10. Melissa A. Moser and Ock K. Chun (2016). Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings from Epidemiologic Studies. Department of Nutritional Sciences, University of Connecticut, Storrs, CT 06269, USA;. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1328.
11. Adriana Covarrubias-Pinto <sup>1,2</sup>, Aníbal Ignacio Acuña <sup>1,2</sup>, Felipe Andrés Beltrán <sup>1,2</sup>, Leandro Torres-Díaz <sup>1,2</sup> and Maite Aintzane Castro <sup>1,2,\*</sup> (2015). Old Things New View: Ascorbic Acid Protects the Brain in Neurodegenerative Disorders,review. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 28194–28217
12. Burkhard Gess,<sup>1</sup> Dominik Röhr,<sup>1,2</sup> Robert Fledrich,<sup>3</sup> Michael W. Sereda,<sup>3,4</sup> Ilka Kleffner,<sup>1</sup> Anne Humberg,<sup>1</sup> Johanna Nowitzki,<sup>1</sup> Jan-Kolja Strecker,<sup>1</sup> Hartmut Halfter,<sup>1</sup> and Peter Young<sup>1</sup> (2011). Sodium-Dependent Vitamin C Transporter 2 Deficiency Causes Hypomyelination and Extracellular Matrix Defects in the Peripheral Nervous System. *The Journal of Neuroscience*, November 23, 2011 31(47):17180–17192
13. Min Sung Kim, Dong Jin Kim, Chan Ho Na, Bong Seok Shin (2016). A Study of Intravenous Administration of Vitamin C in the Treatment of Acute Herpetic Pain and Postherpetic Neuralgia. Department of Dermatology, Chosun University School of Medicine, Gwangju, Korea. *Ann Dermatol* Vol. 28, No. 6, 2016, 677-683.
14. Catani MV, Savini I, Rossi A, Melino G, Avigliano L. Biological role of vitamin C in keratinocytes. *Nutr Rev.* 2005;63(3):81–90.
15. Karen H. C. Lim, Lynn J. Riddell, Caryl A. Nowson, Alison O. Booth and Ewa A. Szymlek-Gay (2013). Iron and Zinc Nutrition in the Economically-Developed World: A Review. *Nutrients* 2013, 5, 3184-3211;
16. William Jubiz and Marcela Ramirez (2014). Effect of Vitamin C on the Absorption of Levothyroxine in Patients With Hypothyroidism and Gastritis. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):E1031–E1034.
17. Okon UA, Utuk II (2016). Ascorbic acid treatment elevates follicle stimulating hormone and testosterone plasma levels and enhances sperm quality in albino Wistar rats. *Niger Med J.* 2016 Jan-Feb;57(1):31-6.
18. Bahare Rafiee, Mohammad Hossein Morowvat, Nasrin Rahimi-Ghalati (2016). Comparing the Effectiveness of Dietary Vitamin C and Exercise Interventions on Fertility Parameters in Normal Obese Men Sexual Dysfunction and Infertility Vol 13 No 02 March-April 2016 2635-2639.
19. Abbas Yavari <sup>1</sup>; Maryam Javadi <sup>2</sup>; Parvin Mirmiran <sup>3,\*</sup>; Zahra Bahadoran (2015). Exercise-Induced Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. Review. *Asian J Sports Med.* 2015 March; 6(1): e24898.
20. Heleen M Oudemans-van Straaten\*, Angelique ME Spoelstra-de Man and Monique C de Waard. (2014). Vitamin C revisited. Review. *Critical Care* 2014, 18:460
21. Sarah E. Bohndiek, Mikko I. Kettunen, De-en Hu, Brett W. C. Kennedy, Joan Boren, Ferdia A. Gallagher and Kevin M. Brindle (2011). Hyperpolarized [1-<sup>13</sup>C]-Ascorbic and Dehydroascorbic Acid: Vitamin C as a Probe for Imaging Redox Status in Vivo. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 11795–11801.
22. Angela Sorice, Eliana Guerriero, Francesca Capone, Giovanni Colonna, Giuseppe Castello and Susan Costantini (2014). Ascorbic Acid: Its Role in Immune System and Chronic Inflammation Diseases. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2014, Vol. 14, No. 5. 1-9.

23. Rade Grbic, Dijana JMiric, Bojana Kisic, Ljiljana Popovic, Vojkan Nestorovic, and Aleksandar Vasic (2014). Sequential Analysis of Oxidative Stress Markers and Vitamin C Status in Acute Bacterial Osteomyelitis. Research article. *Mediators of Inflammation*. Volume 2014, 1-7 pages.
24. Chuan Wang E, Haiqing Liao A, Zhengguo Cao (2016). Role of Osterix and MicroRNAs in Bone Formation and Tooth Development. Review. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 2934-2942.
25. Kazuhisa Nakashima, Xin Zhou, Gary Kunkel, Zhaoping Zhang, Jian Min Deng, Richard R. Behringer, Benoit Crombrughe (2002). The Novel Zinc Finger-Containing Transcription Factor Osterix Is Required for Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Cell*, Vol. 108, 17–29.
26. Chi Zhang, Kyucheol Cho, Yehong Huang, Jon P. Lyons, Xin Zhou, Krishna Sinha, Pierre D. McCrea, Benoit Crombrughe (2008). Inhibition of Wnt signaling by the osteoblast-specific transcription factor Osterix. *PNAS* vol. 105, N19, 6936–6941.
27. Patrick Aghajanian, Susan Hall, Montri D. Wongworawat, Subburaman Mohan (2015). The Roles and Mechanisms of Actions of Vitamin C in Bone: New Developments. Review. *J Bone Miner Res*. 2015 November ; 30(11): 1945–1955.
28. Truyen Nguyen, Paul Nioi, and Cecil B. Pickett (2009). The Nrf2-Antioxidant Response Element Signaling Pathway and Its Activation by Oxidative Stress. *The journal of biological chemistry* vol. 284, N. 20, pp. 13291–13295.
29. Weirong Xing, Sheila Pourteymoor and Subburaman Mohan (2011). Ascorbic acid regulates osterix expression in osteoblasts by activation of prolyl hydroxylase and ubiquitination-mediated proteosomal degradation pathway. *Physiol Genomics* 43: 749–757, 2011.
30. Anna Takei, Malena Ekström, Parviz Mammadzada, Monica Aronsson, Ma Yu, Anders Kvanta & Helder André (2017). Gene Transfer of Prolyl Hydroxylase Domain 2 Inhibits Hypoxiainducible Angiogenesis in a Model of Choroidal Neovascularization. *Scientific Reports*, 1-2017, 7:425-46.
31. Jin-Kyu Park, Eun-Mi Lee, Ah-Young Kim, Eun-Joo Lee et al (2012). Vitamin C deficiency accelerates bone loss inducing an increase in PPAR-c expression in SMP30 knockout mice. *Int. J. Exp. Path.* (2012), 93, 332–340.
32. Damien Le Nihouannen, Jake E. Barralet, Jenna E. Fong, Svetlana V. Komarova (2010) Ascorbic acid accelerates osteoclast formation and death. *Bone* 46 (2010) 1336–1343.
33. Motokazu Tsuneto, Hidetoshi Yamazaki, Miya Yoshino, Takayuki Yamada, Shin-Ichi Hayashi (2005). Ascorbic acid promotes osteoclastogenesis from embryonic stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 335 (2005) 1239–1246
34. Mamiko Hie, Ikuyo Tsukamoto (2011). Vitamin C-deficiency stimulates osteoclastogenesis with an increase in RANK expression. *Journal of Nutritional Biochemistry* 22 (2011) 164–171.
35. ASHRAF A. RAGAB, SANDRA A. LAVISH, MICHAEL A. BANKS, VICTOR M. GOLDBERG, EDWARD M. GREENFIELD (1998). Osteoclast Differentiation Requires Ascorbic Acid. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH*. Volume 13, Number 6, 1998. 970-977.
36. Navid Saidia, Majdedin Ghalavand, Mohammad Sadegh Hashemzadeh, Ruhollah Dorostkar, Hamed Mohammadic, Ahmad Mahdian-shakibe (2017). Review. Dynamic changes of epigenetic signatures during chondrogenic and adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 89 (2017) 719–731.
37. Chenshuang Li, y Jie Jiang, z Zhong Zheng, Kevin S. Lee, Yanheng Zhou, y Eric Chen, Cymbeline T. Culiati, x Yiqiang Qiao, Xuepeng Chen, k Kang Ting, z Xinli Zhang and Chia Sooz (2017). Neural EGFL-Like 1 Is a Downstream Regulator of Runt-Related Transcription

- Factor 2 in Chondrogenic Differentiation and Maturation. *The American Journal of Pathology*, Vol. 1, No. 1,2/2017.1-9.
38. Tecla M. Temu, Ke-Ying Wu, Philip A. Gruppuso, and Chanika Phornphutkul (2010). The mechanism of ascorbic acid-induced differentiation of ATDC5 chondrogenic cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299: E325–E334, 2010.
  39. Pu-Rong Chiu, Yu-Chen Hu, Tzu-Ching Huang, Bau-Shan Hsieh, Jou-Pei Yeh, Hsiao-Ling Cheng, Li-Wen Huang and Kee-Lung Chang (2016). Vitamin C Protects Chondrocytes against Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis by Multiple Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 38;
  40. ZHIQIANG CHANG, LIFENG HUO, PENGFEI LI, YIMIN WU and PEI ZHANG (2015). Ascorbic acid provides protection for human chondrocytes against oxidative stress. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 12: 7086-7092, 2015.
  41. Jun Tian, Yan Li (2015). Comparative effects of vitamin C on the effects of local anesthetics ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine on human chondrocytes. *Rev Bras Anesthesiol.* 2015.
  42. Masato Koike, Hidetoshi Nojiri, Yusuke Ozawa<sup>1</sup>, Kenji Watanabe, Yuta Muramatsu, Haruka Kaneko, Daichi Morikawa, Keiji Kobayashi, Yoshitomo Saita, Takahisa Sashv, Takuji Shirasawa, Koutaro Yokote, Kazuo Kaneko & Takahiko Shimizu (2015). Mechanical overloading causes mitochondrial superoxide and SOD2 imbalance in chondrocytes resulting in cartilage degeneration. *Scientific Reports*, 5:117-122.
  43. S. Viguet-Carrin & P. Garnero & P.D. Delmas (2006). The role of collagen in bone strength. *Review. Osteoporos Int* (2006) 17: 319–336.
  44. Sejin Han, Yuk Yin Li and Barbara Pui Chan (2015). Protease inhibitors enhance extracellular collagen fibril deposition in human mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research & Therapy* (2015) 6:197.
  45. Chao Wang, Xuecheng Cao, Yongxian Zhang (2017). A novel bioactive osteogenesis scaffold delivers ascorbic acid,  $\beta$ -glycerophosphate, and dexamethasone in vivo to promote bone regeneration. *Oncotarget* 2/2017, 1-14.
  46. Kristopher E. Kubow, Radmila Vukmirovic<sup>2</sup>, Lin Zhe, Enrico Klotzsch, Michael L. Smith, Delphine Gourdon, Sheila Luna & Viola Vogel (2015). Mechanical forces regulate the interactions of fibronectin and collagen I in extracellular matrix. *Nature communications*, 8/2015,1-11.
  47. Jeffrey Paul Gorski (2015). Biomineralization of bone: a fresh view of the roles of non-collagenous proteins. *PMC* 5/2015, 16: 2598–2621.
  48. Stacyann Morgan, Atharva A. Poundarik, Deepak Vashishth (2016). Do Non-Collagenous Proteins Affect Skeletal Mechanical Properties? *PMC* 9/2016, 97(3): 281–291.
  49. Won Kim, Seyeon Bae, Hyemin Kim et al (2013). Ascorbic acid insufficiency induces the severe defect on bone formation via the down-regulation of osteocalcin production. *Anat Cell Biol* 2013;46:254-261.
  50. Jun-Beom Park (2010). The Effects of Dexamethasone, Ascorbic Acid, and  $\beta$ -Glycerophosphate on Osteoblastic Differentiation by Regulating Estrogen Receptor and Osteopontin Expression. *Journal of Surgical Research* 173, 99–104 (2012).
  51. Johnell O & Kanis JA (2006). An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17, 1726–1733.
  52. Monsen ER (2000). Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *Journal of the American Dietetic Association.* 2000; 100(6):637–640.
  53. Henriette Finck, Andrew R. Hart, Amy Jennings and Ailsa A. Welch (2014). Is there a role for vitamin C in preventing osteoporosis and fractures? A review of the potential

underlying mechanisms and current epidemiological evidence. *Nutrition Research Reviews* (2014), 27, 268–283.

54. Adam Hart, Adam Cota (2015). The Role of Vitamin C in Orthopedic Trauma and Bone Health. *The American Journal of Orthopedics* 7/15; 306-311.