

## Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία στο σακχαρώδη διαβήτη

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής  
Γ. Τσάπας

Συμμετέχουν  
Ι. Μαγούλα, Κ. Παλέτας, Γ. Σκαραγκάς

Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία στο σακχαρώδη διαβήτη

Γ. Τσάπας

Οι αρχαίοι Έλληνες και Ρωμαίοι πίστευαν ότι η διαίτα αποτελεί μέρος αναπόσπαστο της θεραπείας των σωματικών και ψυχικών νοσημάτων<sup>1</sup>.

Σήμερα πολλοί επαναλαμβάνουν ότι η διατροφή είναι επιστήμη του 20ου αιώνα, αυτό δε βρίσκει την επιβεβαίωσή του στην ανακάλυψη και στην μελέτη των βιταμινών.

Μετά από κάποιες αβέβαιες αλλά διορατικές παρατηρήσεις που αρχίζουν το 1881 από τον Lunin<sup>2</sup> και μερικούς άλλους ερευνητές για «κάποιες ουσίες απαραίτητες στη διατροφή», το 1912 ο Πολωνός ερευνητής Funk του Ινστιτούτου Lister του Λονδίνου, χρησιμοποιεί για πρώτη φορά τον όρο *vitamine* (βιταμίνη) για να χαρακτηρίσει μια ουσία σωτήρια για τη ζωή (*vital to life*) ενός ασθενούς του, που έλασχε από *beriberi*<sup>3</sup>.

Έτσι καθιερώθηκε ο όρος βιταμίνη, με τον οποίο σήμερα χαρακτηρίζουμε οργανικές ουσίες, οι οποίες εντοσκόμενες σε ελάχιστη ποσότητα στη διαίτα του ανθρώπου (και πολλών ζώων), εί-

ναι απαραίτητες για την κατάλληλη ανάπτυξη και λειτουργία του οργανισμού.

Η απαιτούμενη ποσότητα κάθε βιταμίνης είναι ελάχιστη, αφού δρα καταλυτικά, καθιστώντας δυνατούς πολυάριθμους χημικούς μετασχηματισμούς των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών. Όσον αφορά τον τρόπο δράσεως των βιταμινών, γίνεται παραδεκτό ότι αποτελούν μέρος διαφόρων ενζυμικών συστημάτων, και δρουν καταλυτικά διευκολύνοντας τον μεταβολισμό θρεπτικών ουσιών οι οποίες χρησιμοποιούνται για τον πολλαπλασιασμό και τις άλλες ενεργειακές ανάγκες των κυττάρων.

Ο ανθρώπινο οργανισμός δεν έχει τη δυνατότητα (όπως κάποια ζώα) να συνθέτει βιταμίνες, γ' αυτό η εξωγενής πρόσληψή τους με την τροφή είναι απαραίτητη.

Ελαττωμένη πρόσληψη ή πλημμελής απορρόφηση των βιταμινών οδηγεί σε ένδεια. Κλινικά εμφανείς και μάλιστα βιοχημικά επιβεβαιωμένες καταστάσεις ένδειας σήμερα είναι σπάνιες. Επομένως η επισταμένη αναζήτηση και αναγνώριση των εκδηλώσεων ένδειας, σε κλινικές καταστάσεις που προδιαθέτουν, καθώς και η διαπίστωση της κλινικής βελτίωσης μετά τη θεραπεία

υποκαταστάσεως, αποτελούν τον καλύτερο τρόπο για επιβεβαίωση της διαγνώσεως.

Για τη διατροφή του ανθρώπου και των πειραματοζώων, εκτός από τα έξι «θεμελιώδη» στοιχεία C.H.N.O.S και P, από τα οποία συντίθενται οι υδατάνθρακες, τα λίπη, οι πρωτεΐνες και τα πυρηνικά οξέα, είναι απαραίτητα και πολλά άλλα στοιχεία<sup>4</sup>. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται και τα ιχνοστοιχεία, τα οποία ευρισκόμενα στα βιολογικά υγρά σε ελάχιστες ποσότητες (μικρότερες του 1 μg), μπορεί να διακριθούν σε δύο κατηγορίες: Στα απαραίτητα για τον άνθρωπο (Fe, Zn, Cu, Co, Mn, Mo, Se, Ni, Cr) και στα απαραίτητα για κάποια ζώα (σπονδυλωτά, συμπεριλαμβανόμενων και των θηλαστικών), τα οποία (Ni, Sn, Si, V) όμως ίσως χρειάζονται και στον άνθρωπο.

Είναι πιθανόν και άλλα ιχνοστοιχεία να αποδειχθεί στο μέλλον ότι είναι απαραίτητα για τον άνθρωπο, όταν με καλύτερες πειραματικές μεθόδους καταστεί δυνατή η μελέτη καταστάσεων ελλείψεως των, ή όταν αυξηθούν οι γνώσεις μας για τις ενεργές ομάδες διαφόρων ενζύμων<sup>5</sup>.

Καταστάσεις ένδειας των ιχνοστοιχείων, που συνήθως αναπτύσσονται είτε λόγω πλημμελούς απορροφήσεως (χρόνια διαρροϊκά σύνδρομα, χειρουργικές εκτομές του λεπτού εντέρου, σχηματισμός δυσαπορρόφητων συμπλεγμάτων με συστατικά των τροφών π.χ. Zn και phytate) είτε λόγω αυξημένης αποβολής (με τα ούρα, τα παγκρεατικά υγρά ή άλλες εκκρίσεις), ενώ παλιότερα ήταν σπάνιες, σήμερα, με την παρεντερική διατροφή γίνονται συχνότερες.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί, όπως είναι γνωστό, νόσημα με πλούσια συμπτωματολογία και πολλαπλές επιπλοκές απ' όλα σχεδόν τα συστήματα του ανθρώπινου σώματος. Είναι εύλογη επομένως η σκέψη ότι διαταραχές των βιταμινών και των ιχνοστοιχείων, δυνατόν να εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου.

Τη σχέση των ιχνοστοιχείων και των βιταμινών προς τον σακχαρώδη διαβήτη την αναζητήσαμε:

I. Σε μεταβολές των ουσιών αυτών σε διαβητικούς ασθενείς.

1. Χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου, απαραίτητου συστατικού πολλών ενζύμων, και αυξημένη αποβολή του με τα ούρα διαπιστώνονται σε ασθενείς με IDDM και NIDDM<sup>5,6</sup>.

2. Υπομαγνησιαιμία και αυξημένη αποβολή Mg στα ούρα αποτελούν σταθερό εύρημα του διαβητικού ασθενούς, παραλληλίζονται δε με το βαθμό κακής ρύθμισης<sup>7,8,9</sup>.

3. Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B<sub>6</sub>, A και D παρατηρούνται συχνά σε διαβητικούς ασθενείς<sup>10-13</sup>.

4. Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης C τόσο στον ορό όσο και στους ιστούς, έχουν αναφερθεί στον άνθρωπο, στον πειραματικό διαβήτη<sup>14-16</sup>.

5. Αμυεγόμενα ευρήματα αναφέρονται για τα επίπεδα της βιταμίνης E στους διαβητικούς ασθενείς<sup>17,18</sup>.

II. Στην εμφάνιση διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης ή διαβήτη, κατά την στέρηση ή δημιουργία ένδειας των ουσιών αυτών.

1. Η πρόκληση ένδειας χρωμίου στο πειραματοζώο ή και στον άνθρωπο (μετά παρατεταμένη παρεντερική διατροφή) προκαλεί διαβήτη ή επιδείνωση προϋπάρχοντος<sup>19</sup>.

2. Η ένδεια ψευδαργύρου στο πειραματοζώο οδηγεί σε μειωμένη κοκκίωση των β-κυττάρων του παγκρέατος και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη<sup>20</sup>.

3. Μειωμένη έκκριση ινσουλίνης μετά φόρτωση γλυκόζης σε ασθενείς με ένδεια βιταμίνης D<sup>21</sup>.

III. Στη βελτίωση διαταραχών του διαβητικού ασθενούς, μετά χορήγηση του ιχνοστοιχείου ή της βιταμίνης των οποίων υπάρχει ένδεια.

1. Βελτίωση της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης μετά χορήγηση Zn<sup>22</sup>, Mg<sup>23,24</sup> βιταμίνης B<sub>6</sub><sup>14</sup>.

2. Αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης μετά χορήγηση Mg<sup>25</sup> ή βιταμίνης D<sup>21</sup>, παράταση της δράσεώς της μετά χορήγηση Zn<sup>22</sup> ή μίμηση της δράσεώς της μετά χορήγηση βαναδίου<sup>26,27</sup>.

3) Βελτίωση των νευρολογικών εκδηλώσεων μετά χορήγηση βιταμίνης B<sub>6</sub><sup>28</sup>.

4) Βελτίωση της μικροαγγειοπάθειας μετά χορήγηση βιταμίνης C<sup>29,30</sup> και μαγνησίου<sup>31,32</sup>.

Από τα παραπάνω σε συντομία εκτεθέντα βιβλιογραφικά δεδομένα προκύπτει, ότι στον διαβητικό ασθενή συχνά διαπιστώνονται διαταραχές ορισμένων ιχνοστοιχείων και βιταμινών, χωρίς να έχει διευκρινισθεί σε όλες τις περιπτώσεις η ακριβής συσχέτισή τους με τη συμπτωματολογία και την εξέλιξη της νόσου.

#### Βιβλιογραφία

1. *Cosman MP*. A feast for Aesculapius: historical diets for asthma and sexual pleasure. *Ann Rev Nutr* 1983; 3: 1-33.
2. *Mc Collum EV*. A history of nutrition. Houghton Mifflin, Boston 1957: 204.
3. *Lehninger AL*. Principles of Biochemistry. 4th ed., Worth, NY, 1982: p. 749, 753.

4. Osborne TB, Mendel IB. The inorganic elements in nutrients. *J Biol Chem* 1918; 34: 131-40.
5. Bruin JF, Moynier I, Orsetti A. Increased zinc urinary excretion in type I diabetic patients with excessive microalbuminuria. *Horm Metab Res* 1988; 20: 307-9.
6. Sjogren A, Floren C, Nilsson A. Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1988; 224: 461-5.
7. Altura BC, Altura BT. New perspectives on the rate of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. *Magnesium* 1985; 4: 226-44.
8. Foster HD. Diabetes mellitus and low environmental magnesium levels. *Lancet* 1987; 2: 633.
9. Erasmus RT, Olucoga O, Bojuwoye B, Adenoye H. Fasting plasma magnesium concentrations and its relation to control in diabetic Nigerians. *Trop Geogr Med* 1987; 39: 557-60.
10. Chen MS, Hutchinson ML, Pecorato RE, Lee WY, Labbe RF. Hyperglycemia-induced intracellular depletion of ascorbic acid in human mononuclear leukocytes. *Diabetes* 1983; 32: 1078-81.
11. Μαρούλα Ι, Παπάςγιλου Ν, Μανές Χ, Κουντουράς Ι, Παπαδέλη Ε, Χατζηχαμέτ Α, Τσάπας Γ. Ιστικά αποθέματα της βιταμίνης C στους διαβητικούς ασθενείς: Παρατηρήσεις στην απορρόφησή της από τον γαστρεντερικό σωλήνα. *Ελλην Διαβ Χρονικά*. 1990; 3: 92-98.
12. Μπούρα Π, Τσάπας Γ, Κουντουράς Ι. Η μη ειδική ανοσία και το ασκορβικό οξύ στην 3η ηλικία. 1ο Παν Γερ Γηρ Συνέδριο 1989.
13. Mc Lennan S, Yue D, Fisher E, Capogreco G, Hefferman S, Ross G, Turtle J. Deficiency of ascorbic acid in experimental diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 359-61.
14. Hansfelt A, Soderhjelm L. Plasma pyridoxal phosphate in diabetes. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 841-2.
15. Mosenhal HO, Loughlin WC. Vitamins A, B and C in diabetic children. *Arch Intern Med* 1944; 73: 391-6.
16. Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988; 31: 892-5.
17. Karpen CV, Cataland S, O'Dorisio TM, Pangnamala RV. Interrelation of platelet vitamin E and thromboxane synthesis in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33: 239-43.
18. Vandewoude MG, Van Gaal LF, Vandewoude MF, De Leeuw III. Vitamin E status in normocholesterolemic and hypercholesterolemic diabetic patients. *Acta Diabetol* 1987; 24: 133-9.
19. Freund H, Atamian S, Fischer J. Chromium deficiency during total parenteral nutrition. *JAMA* 1979; 241: 496-8.
20. Boquist L, Lernmark K. Effects on the endocrine pancreas in Chinese hamsters fed zinc deficient diets. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1969; 76: 215-28.
21. Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986; 29: 142-5.
22. Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. Zinc nutrition in type I diabetes mellitus: relationship to measures and metabolic control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 577-84.
23. Paolisso G, Sgambato S, Pizza G. Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. *Diab Care* 1989; 12: 265-9.
24. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio FD, Lefebvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia* 1990; 33: 511-4.
25. Curry DL, Joy RM, Holley DC. Magnesium modulation of glucose-induced insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 1977; 101: 203-8.
26. Bendayan M, Gingras D. Effect of vanadate administration of blood glucose and insulin levels as well as on the exocrine pancreatic function in streptozocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1989; 32: 561-7.
27. Shechter Y. Insulin-mimetic effects of vanadate. *Diabetes* 1990; 39: 1-5.
28. Mc Cann VJ, Davis RE. Serum pyridoxal concentrations in patients with diabetic neuropathy. *Aust NZ J Med* 1978; 8: 259-61.
29. Crazy EJ, Smyrna G, Mc Carty MF. Potential clinical applications for high dose nutrition antioxidants. *Med Hypoth* 1984; 13: 77-98.
30. Mc Carty MF, Rubin EF. Rationales for micronutrient supplementation in diabetes. *Med Hypoth* 1984; 13: 139-51.
31. Cohen L, Laor A, Kitzes R. Reversible retinal vasospasm in magnesium-treated hypertension despite no significant change in blood pressure. *Magnesium* 1984; 3: 159-63.
32. Paolisso G, Tirelli A, Coppola L. Magnesium administration reduces platelet hyperaggregability in NIDDM. *Diab Care* 1989; 12: 167-8.

Υδατοδιαλυτές βιταμίνες και διαβήτης

### I. Μαγούλα

Σύμπλεγμα βιταμινών Β και διαβήτης

Οι βιταμίνες που ανήκουν στο σύμπλεγμα Β έχουν κοινά χαρακτηριστικά αλλά διακρίνονται μεταξύ τους με βάση τις ιδιαίτερες και μοναδικές λειτουργίες που κάθε μία ασκεί. Από το σύνολο του συμπλέγματος των βιταμινών Β θα αναφερθούν ιδιαίτερα εκείνες οι οποίες εμφανίζουν κάποια σχέση με το σακχαρώδη διαβήτη, είτε διότι επηρεάζουν την εξέλιξη των επιπλοκών κυρίως της νόσου, είτε διότι ο μεταβολισμός τους επηρεάζεται από τη νόσο ή τη θεραπεία της.

Η θειαμίνη, μολονότι αποτελεί μέρος συνενζύμων σημαντικών για την οξείδωση της γλυκόζης ή τη σύνθεση της ριβόζης, δεν φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο ιδιαίτερο στο σακχαρώδη διαβήτη. Ακόμη παρά την διαπίστωση ότι είναι απαραίτητη για την ομαλή λειτουργία του νευρικού συστήματος, εν τούτοις νευρολογικές διαταραχές από έλλειψη της δεν έχουν περιγραφεί σε διαβητικά άτομα.

Σχετικά με τη νιασίνη (νικοτινικό οξύ) υπάρχουν παρατηρήσεις που αναφέρονται στην ύπαρξη ενός ειδικού οργανικού συμπλέγματος παράγόμενου από την ζυθοζύμη, το οποίο αποτελείται από χρώμιο, νικοτινικό, αμινοξέα, και καλείται «παράγοντας ανοχής γλυκόζης» (glucose tolerance factor) διότι ενισχύει τη δράση της ινσουλίνης *in vitro*.

### Βιταμίνη Β<sub>6</sub> και διαβήτης

Η πυριδοξίνη (Β<sub>6</sub>) ή σύμπλεγμα Β<sub>6</sub> αποτελείται από τρεις χημικές ουσίες με μεταβολικές ομοιότητες στα ζώα, αλλά διαφορετική δραστηριότητα στους διάφορους μικροοργανισμούς. Η μορφή με την οποία ανευρίσκεται στις φυτικές τροφές είναι η πυριδοξίνη, ενώ στις ζωϊκές τροφές ανευρίσκονται οι άλλες δύο μορφές, η πυριδοξάλη (PL) και η πυριδοξαμίνη. Δραστική μορφή της πυριδοξίνης αποτελεί η φωσφορική πυριδοξάλη (PPL). Η (PL) και (PPL) συνδέονται με την αιμοσφαιρίνη (Hb) και άλλες πρωτεΐνες στις θέσεις της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης την οποία και αναστέλλουν<sup>1,2</sup>. Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση συνεπάγεται αλλοίωση της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και ελάττωση της συγγένειας Hb-O<sub>2</sub><sup>3,4</sup>.

Διαταραχές του μεταβολισμού των ερυθροκυττάρων και της μεταφοράς O<sub>2</sub> αποτελούν συχνό εύρημα σε διαβητικούς ασθενείς<sup>5</sup>, με ποικίλα

ευρήματα όσον αφορά τη συγγένεια Hb-O<sub>2</sub>, τα επίπεδα αδενοσινοτριφωσφορικού (ATP) και 2,3 διφωσφορογλυκερινικού (2-3 - DPG) οξέος<sup>7-10</sup>. Ελάττωμένα, φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα 2,3 - DPG, φυσιολογική ή αυξημένη συγγένεια Hb-O<sub>2</sub>, καθώς και αυξημένα επίπεδα ATP ερυθροκυττάρων έχουν αναφερθεί σε μη οξεωτικούς διαβητικούς ασθενείς<sup>11-15</sup>. Μολονότι οι αναφερθείσες μεταβολές των επιπέδων ATP και 2,3 - DPG στους διαβητικούς ασθενείς θα μπορούσαν να αποδοθούν στην αυξημένη δραστηριότητα της μεταβολικής οδού της σορβιτόλης, η οποία συνεπάγεται ελάττωση των επιπέδων του συνενζύμου I (NAD) και II (NADPH), ο ρόλος της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης είναι επίσης πιθανός<sup>16,17</sup>. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν την επίδραση της πυριδοξίνης στη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα ATP και 2,3 - DPG των ερυθροκυττάρων είναι αντιστρόφως ανάλογα της HbA<sub>1c</sub>. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει μια επίδραση της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης στη σύνθεση και/ή αποικοδόμηση των οργανοφωσφορικών ενώσεων των ερυθροκυττάρων, χωρίς εν τούτοις να διευκρινισθεί ο (οι) μηχανισμός (οι) της σχέσης αυτής<sup>19</sup>.

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης συνδέεται με τη βιταμίνη Β<sub>6</sub> δεδομένου ότι: α) χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Β<sub>6</sub> παρατηρούνται συχνά στους διαβητικούς ασθενείς, β) η φόρτωση με γλυκόζη ελαττώνει τα επίπεδα PPL πλάσματος στον πειραματικό διαβήτη, γ) η χορήγηση βιταμίνης Β<sub>6</sub> βελτιώνει τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και την απάντηση στην ινσουλίνη<sup>20,21</sup>. Έχει αναφερθεί επίσης ότι σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Β<sub>6</sub> η χορήγηση πυριδοξίνης βελτιώνει τα νευρολογικά συμπτώματα<sup>24</sup>.

Νεώτερες μελέτες ενώ δεν επιβεβαιώνουν τη βελτίωση των νευρολογικών συμπτωμάτων, αποδεικνύουν την επίδραση της πυριδοξίνης στη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση και τονίζουν την ανάγκη να εκτιμηθεί επαρκώς ο πιθανός θεραπευτικός ρόλος φαρμακολογικών δόσεων<sup>19</sup>.

### Βιταμίνη Β<sup>12</sup> και διαβήτης

Από τις γνωστές δράσεις της βιταμίνης Β<sup>12</sup> ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει η συμμετοχή της στη σύνθεση της μελίνης. Η μεθυλική ομάδα της μεκοβαλαμίνης μεταφερόμενη στην ομοκυστεΐνη συμβάλλει στο σχηματισμό S-αδενοσυλμεθειονίνης (Adomet). Η σύνθεση της φωσφατιδυλοχολίνης (PC) καταλύεται από το ένζυμο

φωσφατιδυλαιθανολαμινική μεθυλτρανσφεράση (PEMT) με την παρουσία της Adomei ως δότη της μεθυλικής ομάδας.

Έχει αναφερθεί ότι η δραστηριότητα της PEMT είναι αυξημένη στον εγκέφαλο διαβητικών ποντικών, είτε πρόκειται για συγγενή, είτε για πειραματικό διαβήτη, και πιθανολογείται ότι αυτή η αύξηση υποδηλώνει αυξημένη σύνθεση της PC προκειμένου να αντικατασταθεί η μυελίνη που καταστρέφεται<sup>25</sup>.

Σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν διγουανίδες (φαινορμίνη, μετφορμίνη) παρατηρείται συχνά (30%) δυσσκορρόφηση της βιταμίνης B<sub>12</sub>, μολονότι συμπτώματα ένδειας είναι σπάνια.

Βιταμίνη C και διαβήτης

Γενικά

Η βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ (ΑΟ) είναι μια κετολακτόνη (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>) ΜΒ 176,1 η οποία στους ζωικούς οργανισμούς σχηματίζεται από D-γλυκόζη (κυρίως) και D-γαλακτόζη. Είναι ενδιαφέρον ότι, ο άνθρωπος καθώς επίσης ο πίθηκος, το ινδικό χοιρίδιο, ένα είδος ψυκτερίδων (*pteropus medius*) και το πτηνό *rycnonotus cafer*, δεν συνθέτουν ΑΟ διότι στερούνται του ενζύμου (οξειδάση της L-γουλονολακτόνης) που μετατρέπει την L-γουλονολακτόνη σε ΑΟ<sup>26</sup>.

Το ΑΟ ασκεί πολλές σημαντικές επιδράσεις και αποτελεί ουσία απαραίτητη για τη διατήρηση της υγείας. Η βιοχημική σημασία του δεν έχει ακόμη απόλυτα διευκρινισθεί και αποτελεί, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, αντικείμενο έρευνας. Μαζί με την οξειδωθείσα μορφή του το δεϋδροασκορβικό (ΔΥΑΟ) και το ενδιάμεσο δραστικό προϊόν το μονοδεϋδροασκορβικό (ΜΔΥΑΟ) αποτελούν ένα οξειδοαναγωγικό σύστημα, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις διεργασίες οξειδωσης-αναγωγής και κυτταρικής αναπνοής<sup>27</sup>. Η κύρια δράση του συνίσταται στην επιτάχυνση των αντιδράσεων υδροξυλίωσης σε πολλές βιοσυνθετικές οδούς. Στις περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις το ΑΟ άμεσα ή έμμεσα αποτελεί δότη ηλεκτρονίων σε ένζυμα που απαιτούν πρόσθετα ιόντα σε αναχθείσα μορφή προκειμένου να ενεργοποιηθούν<sup>28</sup>.

Η περισσότερο γνωστή και ειδική δράση του ΑΟ είναι η υδροξυλίωση της προλίνης και της λυσίνης κατά τη βιοσύνθεση του προκολλαγόνου και του κολλαγόνου. Δρα ως συνένζυμο στην ενεργοποίηση της υδροξυλάσης της προλίνης και προάγει την έκκριση προκολλαγόνου που περιέχει υδροξυπρολίνη, ένα αμινοξύ ειδικό και απα-

ραίτητο για την σταθερότητα του μορίου του κολλαγόνου<sup>29,30</sup>. Έχει αναφερθεί ότι η δραστηριότητα της υδροξυλάσης της προλίνης είναι ελαττωμένη σε διαβητικά ζώα, και ότι με τη συμπληρωματική χορήγηση ΑΟ διορθώνεται η διαταραχή αυτή<sup>31</sup>. Συνεπώς μια ένδεια ΑΟ πιθανόν να είναι υπεύθυνη για ορισμένες από τις διαταραχές του κολλαγόνου στο διαβήτη όπως: α) κακή επούλωση τραυμάτων<sup>32</sup>, β) ελαττωμένη παραγωγή κοκκιωματώδους ιστού<sup>33</sup>, και γ) μειωμένη δραστηριότητα της υδροξυλάσης της προλίνης<sup>34</sup>.

Επίσης το ΑΟ ενεργοποιεί δύο αντιδράσεις υδροξυλίωσης στη βιοσυνθετική οδό της καρνιτίνης, η οποία είναι σημαντική για τη μεταφορά της μακράς αλύσου των λιπαρών οξέων από το κυτόπλασμα στα μιτοχόνδρια, όπου λαμβάνει χώρα η β-οξείδωση<sup>35</sup>. Ακόμη συμμετέχει στη βιοσύνθεση των κατεχολαμινών (υδροξυλίωση ντοπαμίνης και σχηματισμός νορεπινεφρίνης)<sup>36</sup>, καθώς επίσης και στο μεταβολισμό της τυροσίνης (υδροξυλίωση 4-υδροξυφαινυλπυροουβικού οξέος και σχηματισμός ομογεντισινικού οξέος)<sup>37</sup>.

Δεδομένου ότι το ΑΟ αποτελεί ισχυρή αναγωγική ουσία ενεργοποιεί επίσης ένζυμα αμίνωσης πεπτιδικών ορμονών, όπως η ωκυτοκίνη, η βαζοπρεσσίνη, η χολοκυστοκίνη και η α-μελανοτροπίνη<sup>38</sup>. Με την αντιοξειδωτική της δράση συνδέεται η κατανάλωση NADPH παρουσία γλουταθειόνης με αποτέλεσμα να διατίθεται μικρότερη ποσότητα NADPH για το σχηματισμό της σορβιτόλης από γλυκόζη, γεγονός ιδιαίτερης σημασίας στην παθογένεια ορισμένων επιπλοκών του διαβήτη, όπως ο καταρράκτης<sup>39-41</sup>.

Ο ρόλος του ΑΟ στην ανακύκλωση του τετραϋδροφολλικού οξέος παραμένει αδιευκρίνιστος<sup>42</sup>.

Συμπερασματικά το ΑΟ είναι απαραίτητο για την μέγιστη ενεργοποίηση πολλών ενζύμων, τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*. Η αντικατάστασή του από άλλες αναγωγικές ουσίες συνεπάγεται τη διατήρηση μερικής αλλά όχι άριστης δραστηριότητας των ενζύμων<sup>29,30,38</sup>.

Κατά τα τελευταία χρόνια η σχέση του ΑΟ και του σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί αντικείμενο έρευνας, ιδιαίτερο δε ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση ορισμένων ιδιοτήτων του ΑΟ, (λ.χ. η δέσμευση των ελευθέρων ριζών του οξυγόνου) με διάφορες επιπλοκές του διαβήτη, όπως η μικροαγγειοπάθεια. Επίσης η οξειδοαναγωγική του δράση πιθανότατα σχετίζεται με το σχηματισμό της σορβιτόλης, της μυοϊνσιτόλης και συνακόλουθα με επιπλοκές όπως ο καταρράκτης η νευ-

ροπάθεια και η νεφροπάθεια.

*Ο ρόλος της βιταμίνης C στη διαβητική μικροαγγειοπάθεια*

Το ασκορβικό οξύ ως αντιοξειδωτική ουσία ανάγει τις δραστικές ρίζες, όπως αυτές του υδροξυλίου, οι οποίες έχουν πρόσφατα ενοχοποιηθεί στην παθογένεια της μικροαγγειοπάθειας<sup>43</sup>, και συνεπώς μια τοπική ένδεια ΑΟ ενδέχεται να συμμετέχει στην ανάπτυξη της<sup>44,45</sup>. Πράγματι, έχουν διαπιστωθεί ομοιότητες των διαταραχών του κολλαγόνου της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών τόσο στις αγγειακές βλάβες του σκορβούτου, όσο και του διαβήτη<sup>46,47</sup>.

Η αναγωγή του ΔΥΑΟ σε ΑΟ συνδέεται με την αναχθείσα γλουταθειόνη, τη γλυκοζο-6-φωσφορική δεϋδρογενάση και την αναγωγή της γλουταθειόνης, έχει δε βρεθεί ότι τα επίπεδα της αναχθείσας γλουταθειόνης είναι ελαττωμένα στο πλάσμα, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια διαβητικών ασθενών, ενώ παράλληλα η δραστικότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης βρέθηκε υψηλή στο πλάσμα και φυσιολογική στα ερυθροκύτταρα<sup>48-51</sup>. Οι μεταβολές του ολικού ΑΟ ή της σχέσης ΔΥΑΟ/ΑΟ ενδεχομένως αυξάνουν την ευαισθησία στο οξειδωτικό stress που επισυμβαίνει σε ισχαιμικούς ή υποξαιμικούς ιστούς μετά την επαναιμάτωσή<sup>52</sup>.

Φυσιολογικά το ΔΥΑΟ προσλαμβάνεται από τους ιστούς και αμέσως ανάγεται σε ΑΟ<sup>53</sup>. Στο σακχαρώδη διαβήτη έχει βρεθεί ελαττωμένη η πρόσληψη του ΔΥΑΟ από τα κοκκιοκύτταρα<sup>54</sup>. Το εύρημα αυτό αποδίδεται στον ανταγωνισμό όσον αφορά την πρόσληψη από τα κύτταρα μεταξύ γλυκόζης και ΔΥΑΟ<sup>55</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι ο ανταγωνισμός αυτός εξαρτάται από την πυκνότητα της γλυκόζης, όπως προκύπτει τόσο από μελέτες *in vitro* σε ινοβλάστες φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων<sup>55</sup>, όσο και από μελέτες *in vivo* σε διαβητικά άτομα<sup>56</sup>. Η αύξηση του λόγου ΔΥΑΟ/ΑΟ σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα ΑΟ στους διαβητικούς ασθενείς, υποδηλώνει την πλημμελή εξουδέτερωση των ελευθέρων ριζών<sup>44,51,57,58</sup>. Δεδομένου ότι η βιταμίνη C αποτελεί μείζονα αντιοξειδωτικό παράγοντα έχει προταθεί η συμπληρωματική χορήγησή της στο διαιτολόγιο των διαβητικών με σκοπό να προληφθεί ή να ανασταλεί η εξέλιξη της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας<sup>59,60</sup>.

*Σχέση βιταμίνης C και μεταβολικής οδού πολυολών (polyol pathway) στο διαβήτη*

Η διατήρηση υψηλών πυκνοτήτων γλυκόζης

στους μη ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς αποτελεί μια από τις προϋποθέσεις για την ενεργοποίηση της οδού των πολυολών είτε λόγω αύξησεως του υποστρώματος (υπεργλυκαιμία), είτε/και διαμέσου μεταβολών της δραστηριότητας των υπευθύνων ενζύμων<sup>61,62</sup>. Μια θεμελιώδης ερώτηση σχετικά με την παθογένεια των διαβητικών επιπλοκών σε μοριακό επίπεδο είναι η συσχέτιση της δραστηριότητας της οδού των πολυολών (σορβιτόλης, φρουκτόζης) και των ενδοκυτταρίων πυκνοτήτων μυοϊνοσιτόλης<sup>61</sup>. Έχουν αναφερθεί σε διαβητικά άτομα, αφενός αυξημένα επίπεδα σορβιτόλης και φρουκτόζης, αφετέρου ελαττωμένα επίπεδα μυοϊνοσιτόλης, αναχθείσας γλουταθειόνης, ATP και  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$ <sup>63,64</sup>. Η αύξηση της σορβιτόλης στο νευρικό ιστό, στον αμφιβληστροειδή και στο νεφρό συνοδεύεται σταθερά από ελάττωση κατά 25-30% των επιπέδων της μυοϊνοσιτόλης<sup>65-67</sup>. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί σχετικά με τις μεταβολές αυτές και την εξέλιξη των διαβητικών επιπλοκών είναι: α) Μηχανισμός ωσμωτικός. Η συσσώρευση της σορβιτόλης συνεπάγεται ενδοκυτταριο οίδημα και ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης. Υπέρ αυτού συνηγορεί το γεγονός ότι οι αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης, όχι μόνο προλαμβάνουν την εμφάνιση του διαβητικού καταρράκτη, αλλά επίσης προλαμβάνουν ή αναστρέφουν πλείστες από τις βιοχημικές και λειτουργικές διαταραχές στα νεύρα, το νεφρό και τον αμφιβληστροειδή των διαβητικών ποντικών<sup>63,64</sup>. β) Σχετικά με τη διαβητική νευροπάθεια υποστηρίζεται ότι προκύπτει από το ενδοκυτταριο έλλειμμα μυοϊνοσιτόλης<sup>63</sup>, το οποίο προκάλει διαταραχή του μεταβολισμού των φωσφοϊνοσιτιδίων και μεταβάλλει τις ανατομικές και λειτουργικές ιδιότητες της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου. Η χορήγηση μυοϊνοσιτόλης διορθώνει τις διαταραχές αυτές στα διαβητικά ζώα και επί πλέον προλαμβάνει τις λειτουργικές και μεταβολικές διαταραχές σε άλλους ιστούς όπως φακό, νεφρό και αμφιβληστροειδή<sup>64</sup>. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι η ελάττωση της μυοϊνοσιτόλης προκαλεί μείωση των επιπέδων της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  που ευθύνεται για τις λειτουργικές διαταραχές των νεύρων<sup>68</sup>.

Το γεγονός ότι οι αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης παρεμποδίζουν την ελάττωση της μυοϊνοσιτόλης στο νευρικό ιστό υποδηλώνει τη σχέση αυτής και της σορβιτόλης<sup>63</sup>. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η σορβιτόλη αυτή καθ' εαυτή αναστέλλει την πρόσληψη της μυοϊνοσιτόλης από τα κύτταρα<sup>69</sup>.

Στο διαβήτη η νεφρική αποβολή του ΑΟ είναι αυξημένη, και ελαττώνεται εν μέρει κατόπιν θεραπείας με αναστολείς της αναγωγάσης της αλδόξης ή μετά τη χορήγηση μυοϊνσιτόλης. Οι πιθανοί μηχανισμοί είναι οι εξής: α) ελάττωση των αυξημένων επιπέδων σορβιτόλης της μυελώδους μοίρας του νεφρού, β) πρόληψη της ελάττωσης της ενδοκυττάριας πυκνότητας της μυοϊνσιτόλης και της δραστηριότητας της  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPάσης}$  στο ουροφόρο σωληνάριο όπου λαμβάνει χώρα η επαναρρόφηση του ΑΟ η οποία εξαρτάται από την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ . Επίσης η χορήγηση μυοϊνσιτόλης και αναστολέων της αναγωγάσης της αλδόξης βελτιώνει την υπερδιήθηση στον πειραματικό διαβήτη<sup>62,70</sup>.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η προσθήκη ΑΟ ελαττώνει τα επίπεδα σορβιτόλης στα ερυθροκύτταρα, τα οποία είναι αντιστρόφως ανάλογα εκείνων του ΑΟ. Η ελάττωση αυτή παρατηρείται τόσο σε φυσιολογικά (56,1%) όσο και σε διαβητικά άτομα (44,5%). Ο προτεινόμενος μηχανισμός της ελάττωσης των επιπέδων της σορβιτόλης είναι η κατανάλωση  $\text{NADPH}$  παρουσία γλουταθειόνης κατά την οξείδωση του ΑΟ σε ΔΥΑΟ με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη<sup>71</sup>. Η χορήγηση του ΑΟ δυνατόν να αποδειχθεί χρήσιμη για την πρόληψη και θεραπεία του καταρράκτη και της διαβητικής νευροπάθειας. Ήδη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική η χορήγηση ΑΟ στην επιβράδυνση της εξέλιξης και στη βελτίωση του καταρράκτη από γαλακτόζη στον ποντικό<sup>72</sup>.

#### Ο μεταβολισμός της βιταμίνης C στο διαβήτη

Χαμηλά επίπεδα ΑΟ πλάσματος και ιστικών αποθεμάτων έχουν αναφερθεί τόσο στον άνθρωπο όσο και στον πειραματικό διαβήτη<sup>31,73-75</sup>. Οι μηχανισμοί της ένδειας του ΑΟ στο διαβήτη, καθώς και η σημασία αυτής αποτελούν αντικείμενο μελέτης κατά τα τελευταία χρόνια<sup>31,54,56,76</sup>. Λεγόμενου ότι το σιαθερότερο εύρημα είναι η ιστική ένδεια, ενώ τα επίπεδα του πλάσματος κυμαίνονται<sup>56,73,76,77</sup>, φαίνεται ότι η υπεργλυκαιμία αποτελεί τον κύριο παράγοντα μολονότι και αυξημένη νεφρική αποβολή του ΑΟ έχει επίσης ενοχοποιηθεί<sup>31</sup>.

Μελέτες σχετικές με την κατανομή του ΑΟ στους ιστούς έδειξαν ότι ο εγκέφαλος διαθέτει μεγάλη ικανότητα πρόσληψης ΑΟ<sup>78</sup>. Το ΔΥΑΟ μοιράζεται τον μεταφορέα της γλυκόζης (glucose-

transport carrier), η δε πρόσληψή του από τα ουδετερόφιλα και τους ινοβλάστες (όπως και της γλυκόζης) εξαρτάται από την ινσουλίνη<sup>79</sup>. Το ΔΥΑΟ αναστέλλει *in vivo* την πρόσληψη της γλυκόζης από τον εγκέφαλο, γεγονός που υπόδηλώνει κοινό σύστημα μεταφοράς των δύο ουσιών διαμέσου του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού<sup>80</sup>. Η D-γλυκόζη αναστέλλει την πρόσληψη του ΑΟ από τα λεμφοκύτταρα, η πρόσληψη δε αυτή επιτυγχάνεται με τη βοήθεια μεταφορέων, απαιτεί κατανάλωση ενέργειας και δεν εξαρτάται από την ινσουλίνη<sup>81</sup>. Εν τούτοις, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την *in vivo* αναστολή της μεταφοράς της γλυκόζης στους ιστούς από το ΑΟ ή το ΔΥΑΟ.

Η ακριβής φύση και ο χαρακτήρας των διαταραχών του μεταβολισμού του ΑΟ στο σακχαρώδη διαβήτη δεν έχουν ακόμη απόλυτα διευκρινισθεί. Εφ' όσον ο άνθρωπος δεν διαθέτει την ικανότητα σύνθεσης ΑΟ παράγοντες των διαταραχών αυτών θα μπορούσαν να είναι: α) ισορροπία μεταξύ ΑΟ και ΔΥΑΟ, β) νεφρική αποβολή (βρέθηκε ότι είναι αντιστρόφως ανάλογη των επιπέδων της  $\text{HbA}_{1c}$ <sup>62</sup>), γ) ημιδιάρκεια ζωής, δ) αναστολή της κυτταρικής πρόσληψης παρουσία υψηλών πυκνοτήτων γλυκόζης, ε) διαίτα.

Η σημασία των διαταραχών του μεταβολισμού του ΑΟ στα διαβητικά άτομα δυνατόν να είναι μεγάλης σπουδαιότητας. Εκτός από την προαναφερθείσα σχέση του ΑΟ με τις επιπλοκές του διαβήτη, ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η δράση του στο ανοσολογικό σύστημα, όπου διεγείρει τη βλαστογένεση και την κινητικότητα των πολυμορφοπύρηνων<sup>27,82,83</sup>, καθώς και η επίδρασή του στο μεταβολισμό της χοληστερόλης (αναστολή της  $\text{HMGCoA}$  αναγωγάσης) και στη σύνθεση των χολικών αλάτων (διέγερση του συστήματος κυτόχρωμα P450-7α υδροξυλάση)<sup>84-87</sup>. Αξίζει να αναφερθεί ότι παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του ΑΟ των λευκοκυττάρων και της χοληστερόλης του ορού σε διαβητικούς ασθενείς ιδιαίτερα με στεφανιαία νόσο<sup>88</sup>. Επίσης διαπιστώθηκαν ελαττωμένα επίπεδα ΑΟ στα μονοπύρηνια ασθενών με διαβήτη τύπου I, χωρίς όμως η ένδεια αυτή να συσχετίζεται με την χημειοκίνηση και την χημειοσταξία<sup>89</sup>.

Όπωςδήποτε, παραπέρα μελέτες απαιτούνται προκειμένου να καθορισθεί η ακριβής φύση των διαταραχών του ΑΟ στο διαβήτη καθώς επίσης και η σημασία τους στον άνθρωπο.

## Βιβλιογραφία

1. Kark JA, Bongiovanni R, Hicks CU, Tarassoff PG, Hannh JS, Yoshida GY. Modification of intracellular hemoglobin with pyridoxal and pyridoxal 5'-phosphate. *Blood Cells* 1983; 8: 299-314. π
2. Shepard DC, Hitz JB, Dain JA. Pyridoxal 5'-phosphate inhibits nonenzymatic glycosylation of proteins. *Biochem Arch* 1985; 1: 143-151.
3. Ditzel J, Anderson H, Daugaard-Peters N. Increased HbA<sub>1c</sub> and 2,3-DPG in diabetes and their effects on red cell oxygen-releasing capacity. *Lancet* 1973; 2: 1034.
4. Miller JA, Gravallesse E, Bunn FH. Nonenzymatic glycosylation of erythrocyte membrane proteins: relevance to diabetes. *J Clin Invest* 1980; 65: 896-901.
5. Bunn FH, Briehl RW. The interaction of 2,3-DPG with various hemoglobins. *J Clin Invest* 1970; 49: 1088-1095.
6. Jones RL, Peterson CM. Hematologic alterations in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981; 70: 339-352.
7. Alberti KG, Darlet JH, Emerson PM, Hockaday TDR. 2,3-DPG and tissue oxygenation in uncontrolled diabetes mellitus. *Lancet* 1972; 2: 391-395.
8. Ditzel J, Standl E. Plasma phosphate and erythrocyte 2,3-DPG concentrations of non-acidotic diabetics in various degrees of metabolic control. *Clin Chem* 1976; 22: 550-551.
9. Ditzel J, Standl E. The oxygen transport system of red blood cells during diabetic ketoacidosis and recovery. *Diabetologia* 1975; 11: 255-260.
10. Gibby OM, Veale KEA, Hayes TM, Gones JG, Wardrop CAJ. Oxygen availability from the blood and the effect of phosphate replacement on erythrocyte 2,3-DPG and HB-O<sub>2</sub> affinity in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1973; 15: 381-385.
11. Tillman W, Merten A, Lakomek M, Guhr M, Fiechtl J, Schroter W. Flexibility of erythrocytes in juvenile diabetes mellitus. *Blut* 1981; 43: 125-128.
12. Goebel KM, Lanser KG. Biorheological and metabolic dysfunctions of density-fractionated erythrocytes in diabetics with peripheral vascular disease. *Biomed Biochim Acta* 1983; 42: 5102-5106.
13. Tegos C, Beutler E. Red cell glycolytic intermediates in diabetic patients. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 85-89.
14. Alberti KG, Emerson PM, Darley JH, Hockaday TDR. Red cell 2,3-DPG in diabetes. *Lancet* 1972; 1: 843-844.
15. Roberts AP, Story CJ, Ryall RG. Erythrocyte 2,3-DPG concentration in normoxic type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 26: 389-391.
16. Travis SF, Morrison AD, Clements RS, Winegard AI, Oski FA. Metabolic alterations in the human erythrocyte produced by increases in glucose concentration: the role of the polyol pathway. *J Clin Invest* 1971; 50: 2104-2112.
17. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis in diabetic complications. *Ann Intern Med* 1984; 101: 527-537.
18. Cohen KL, Gorecki GA, Silverstein SB, Ebersole JS, Solomon LR. Effect of pyridoxine on diabetic patients with peripheral neuropathy. *J Am Ped Assoc* 1984; 74: 394-397.
19. Solomon LR, Kohen K. Erythrocyte O<sub>2</sub> transport and metabolism and effects of vitamin B<sub>6</sub> therapy in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35: 881-886.
20. Davis RE, Carder JS, Curnow DH. Serum pyridoxal and folate concentrations in diabetes. *Pathology* 1976; 8: 151-156.
21. Harnfelt A, Soderhjelm L. Plasma pyridoxal phosphate in diabetes. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 841-842.
22. Ruo RH. Glucose tolerance in subclinical pyridoxine deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 440-444.
23. Huber AM, Gershoff SN, Hegsted DM. Carbohydrate and fat metabolism and response to insulin in vitamin B<sub>6</sub> deficient rats. *J Nutr* 1964; 82: 371-378.
24. McCann VJ, Davis RE. Serum pyridoxal concentrations in patients with diabetic neuropathy. *Aust NZ J Med* 1978; 8: 259-261.
25. Tashiro S, Sydou K, Imoh A, Koide M, Akazawa Y. Phosphatidylethanolamine methyltransferase activity in developing, demyelinating and diabetic mouse brain. *Tohoku J Exp Med* 1983; 141: 485-490.
26. Chatterjee IB. Evolution and the biosynthesis of ascorbic acid. *Science* 1973; 182: 1271-1272.
27. Levine N. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med* 1986; 314: 892-902.
28. Mapson LW. Ascorbic acid: IX Biochemistry systems. *The Vitamins* 1967; 1: 386-389.
29. Levene CI, Aleo JJ, Prynne CJ, Bates CJ. The activation of procollagen proline hydroxylase by ascorbic acid in cultured 3T6 fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1974; 333: 29-36.
30. Myllyla R, Kautti-Savolainen ER, Kivirikko KI. The role of ascorbate in the prolyl hydroxylase reaction. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 83: 441-448.
31. McLennan S, Yue DK, Fisher E, Capogreco C, et al. Deficiency of ascorbic acid in experimental diabetes: relationship with collagen and polyol pathway abnormalities. *Diabetes* 1988; 37: 359-361.
32. Yue DK, McLennan S, Marsh M, Mai YM, et al. Effects of experimental diabetes, uremia, and malnutrition on wound healing. *Diabetes* 1987; 36: 295-299.
33. Yue DK, Swanson S, McLennan S, Marsh M, et al. Abnormalities of granulation tissue and collagen formation in experimental diabetes, uremia and malnutrition. *Diabetic Med* 1986; 3: 221-225.
34. Yue DK, McLennan SV, Dunwoodie SL, Turtle JR. Prolyl hydroxylase deficiency in diabetic collagen (Abstract). *Diabetes* 1987; 36 (Suppl 1): 101A.
35. Hlse JD, Ellis SR, Henderson LM. Carnitine biosynthesis:  $\beta$ -hydroxylation of trimethyllysine by an  $\alpha$ -ketoglutarate-dependent mitochondrial dioxygenase. *J Biol Chem* 1973; 248: 1654-1659.
36. Friedman S, Kaufman S. 3,4-Dihydroxyphenylethylamine  $\beta$ -hydroxylase. *J Biol Chem* 1965; 240: 4763-4773.



37. LaDu BN, Zannoni VG. The role of ascorbic acid in tyrosine metabolism. *Ann NY Acad Sci* 1961; 92: 175-191.
38. May V, Eipper BA. Regulation of peptide amidation in cultured pituitary cells. *J Biol Chem* 1985; 260: 1624-1631.
39. Bendlich A, Machlin LJ, Scandiana O, Burion GW. The antioxidant role of vitamin C. *Free Radical Biol Med* 1986; 2: 419-444.
40. Varma SD, Kumar S, Richards RD. Light-induced damage to ocular lens cation pump: prevention by vitamin C. *Proc Nat Acad Sci USA* 1979; 76: 3504-3506.
41. Organisciak DT, Wang HM, Li ZY, Mark OMT. The protective effect of ascorbate in retinal light damage of rats. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1985; 26: 1580-1587.
42. Stone KI, Townsley III. The effect of L-ascorbate on catecholamine biosynthesis. *Biochem J* 1973; 131: 611-613.
43. Jennings PE, Jones AF, Florkowski CM, Lunec J, Barnett AH. Increased diene conjugates in diabetic subjects with microangiopathy. *Diabetic Med* 1987; 4: 452-456.
44. Procter PH, Reynolds ES. Free radicals and disease in man. *Physiol Chem Phys* 1984; 16: 175-195.
45. Mann GV. Hypothesis: The role of vitamin C in diabetic angiopathy. *Persp Biol Med* 1974; 17: 210-217.
46. Gore I, Wada M, Goodman L. Capillary haemorrhage in ascorbic acid deficient guinea pigs. *Arch Pathol* 1968; 85: 493-502.
47. Siperstein MD, Unger RH, Madison LL. Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and pre-diabetic patients. *J Clin Invest* 1968; 47: 1973-1990.
48. Basu S, Som S, Bed S, Mukherjee D, Chatterjee IB. Dehydro ascorbic acid reduction in human erythrocyte. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 90: 1335-1340.
49. Chari SW, Nath N, Rathi AB. Glutathione and its redox system in diabetic polymorphonuclear leucocytes. *Am J Med Sci* 1984; 287: 14-15.
50. Thomas G, Skrinska V, Lucas FV, Schumacher OP. Platelet glutathione and thromboxane synthesis in diabetes. *Diabetes* 1985; 34: 951-954.
51. Kaji H, Kusayuki M, Ito K, Saito T, et al. Increased lipoperoxide value and glutathione peroxidase activity in blood plasma of type 2 diabetic women. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 765-768.
52. McCord JM. Oxygen derived free radicals in post ischaemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-163.
53. Mann G, Newton P. The membrane transport of ascorbic acid. *Ann NY Acad Sci* 1975; 258: 243-252.
54. Stankova L, Riddle M, Larned J, Barry K, et al. Plasma ascorbate concentrations and blood cell dehydro ascorbate transport in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1989; 33: 247-53.
55. Padh H, Subramonian A, Aleo JJ. Glucose inhibits cellular ascorbic acid uptake by fibroblasts in vitro. *Cell Biol Int Rep* 1985; 9: 531-538.
56. Μαρούλα Ι, Παπάζογλου Ν, Μανιές Χρ., Σκαρτσάκης Γ, Χατζηαχμέτ Α, Τζούνας Κ, Τσάπας Γ. Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην είσοδο του ασκορβικού οξέος (ΑΟ) στα λευκοκύτταρα διαβητικών ασθενών. *Ελλ. Διαβητολογικά Χρονικά* 1991; 4: 52-57.
57. Nishigaki I, Hagihara M, Tsunekawa H, Maseki M, Yagi K. Lipid peroxide levels of serum lipoprotein fractions of diabetic patients. *Biochem Med* 1981; 25: 373-378.
58. Jennings PE, Chirico S, Jones AF, Lunec J, Barnett AH. Vitamin C metabolites and microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1987; 6: 151-154.
59. Crazy EJ, Smyrna G, McCarty MF. Potential clinical applications for high dose nutrition antioxidants. *Med Hypoth* 1984; 13: 77-98.
60. McCarty MF, Rubin EJ. Rationales for micronutrient supplementation in diabetes. *Med Hypoth* 1984; 13: 139-151.
61. Sussman I, Matschinsky FM. Diabetes affects sorbitol and myo-inositol levels of neuroectodermal tissue during embryogenesis in rat. *Diabetes* 1988; 37: 974-981.
62. Yue DK, McLennan S, Fisher E, Hefferman S, et al. Ascorbic acid metabolism and polyol pathway in diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 257-261.
63. Greene DA, Lattimer SA. Action of sorbinil in diabetic peripheral nerve: relationship of polyol (sorbitol) pathway inhibition to a myo-inositol-mediated defect in sodium-potassium ATPase activity. *Diabetes* 1984; 33: 712-716.
64. Yeh L, Rafford CE, Goddu KJ, Ashton MA, et al. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase pumping activity is not directly linked to myo-inositol levels after sorbinil treatment in lenses of diabetic rats. *Diabetes* 1987; 36: 1414-1419.
65. Winegrad AI. Does a common mechanism induce the diverse complications of diabetes? *Diabetes* 1986; 36: 396-406.
66. Greene DA. Metabolic abnormalities in diabetic peripheral nerve: relation to impaired function. *Metabolism* 1986; 35 (Suppl 1): 60-65.
67. MacGregor LC, Matschinsky FM. Experimental diabetes impairs the function of the retinal pigmented epithelium. *Metabolism* 1986; 35 (Suppl 1): 28-34.
68. Greene DA, Lattimer SA. Aldose reductase inhibition normalizes nerve Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase in the streptozotocin diabetic rat. *Clin Res* 1984; 32: 396A.
69. Yorek MA, Dunlap JA, Ginsberg BH. The effect of increased glucose and sorbitol levels on myo-inositol metabolism in cultured neuroblastoma cells. *Diabetes* 1986; 35 (Suppl 1): 195A.
70. Goldfarb S, Simmonds DA, Kern E. Amelioration of glomerular hyperfiltration in acute experimental diabetes by dietary myo-inositol and by an aldose reductase inhibitor. *Clin Res* 1986; 34: 725A.
71. Vinson JA, Staretz ME, Bose P, Kassin HM, Basalyga BS. In vitro and in vivo reduction of erythrocyte sorbitol by ascorbic acid. *Diabetes* 1989; 38: 1036-1041.
72. Vinson JA, Possanza CJ, Drack AV. The effect of ascor-

- bic on galactose-induced cataracts. Nutr Rep Int 1986; 33: 665-669.
73. Som S, Basu D, Mukherjee S, Deb S, et al. Ascorbic acid metabolism in diabetes mellitus. Metabolism 1981; 30: 572-577.
  74. Yew MS. Effect of streptozotocin diabetes on tissue ascorbic acid and dehydro-ascorbic acid. Horm Metab Res 1983; 15: 158.
  75. Chen MS, Hutchinson ML, Pecorato RE, Lee WYL, Labbé RF. Hyperglycemia-induced intracellular depletion of ascorbic acid in human mononuclear leukocytes. Diabetes 1983; 32: 1078-1081.
  76. Μαγούλα Ι, Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Κουντουράς Ι, Παπαδόλη Ε, Χατζημαχίτη Α, Τσάπας Γ. Ιστικά αποθέματα της βιταμίνης C στους διαβητικούς ασθενείς: παρατηρήσεις στην απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σωλήνα. Ελλην. Διαβ. Χρονικά 1990; 3: 92-98.
  77. Banerjee A. Blood dehydro ascorbic acid and diabetes mellitus in human beings. Ann Clin Biochem 1982; 19: 65-70.
  78. Hornig D. Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. Ann NY Acad Sci 1975; 258: 103-118.
  79. Bigley R, Wirth M, Layman D, Riddle M, Stankova L. Interaction between glucose and dehydroascorbate transport in human neutrophils and fibroblasts. Diabetes 1983; 32: 545-548.
  80. Mooradian AD. Effect of ascorbate and dehydroascorbate on tissue uptake of glucose. Diabetes 1987; 36: 1001-1004.
  81. Davis KA, Lee WYL, Labbé RF. Energy dependent transport of ascorbic acid into lymphocytes. Fed Proc 1983; 42: 2011.
  82. Βούρα Ρ, Τσάπας Γ, Παπαδοπούλου Α, Μαγούλα Ι, Κουντουράς Ι. Μονοκυτταρική locomotion in anergic chronic brucellosis patients: the in vivo effect of ascorbic acid. Immunopharmacol Immunotoxicol 1989; 11(1): 119-129.
  83. Μπούρα Π, Τσάπας Γ, Κουντουράς Ι. Η μη ειδική ανοσία και το ασκορβικό οξύ στην 3η ηλικία. 1ο Παν Γερ Γηρ Συνέδριο 1989.
  84. Ginter E, Cerna O, Budlovsky J, et al. Effect of ascorbic acid on plasma cholesterol in humans in a long-term experiment. Int J Vitam Nutr Res 1977; 47: 123-134.
  85. Ginter E. Cholesterol: vitamin C controls its transformation to bile acids. Science 1973; 179: 702-704.
  86. Κουντουράς Ι, Μαγούλα Ι, Γουβιάς Α, Τσάπας Γ. Επίδραση ασκορβικού οξέος (ΑΟ) στη στάθμη των χολικών αλάτων (SBS) και λιπιδίων ορού ασθενών μετά χολοκυστεκτομή. Ιατρ Επιθ Εν Δυν 1988; 22: 277-281.
  87. Κουντουράς Ι, Μαγούλα Ι, Γουβιάς Α, Σταυρίδης Ν, Τσάπας Γ. Επίδραση ασκορβικού οξέος (ΑΟ) στη στάθμη των χολικών αλάτων (SBS) και λιπιδίων ορού ασθενών με χολολιθίαση. Ιατρ Επιθ Εν Δυν 1987; 21: 13-17.
  88. Mayet FHG, Sewdarsen M, Reinach SG. Ascorbic acid and cholesterol levels in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. Afr Med J 1986; 70: (11)611-664.
  89. Μπούρα Π, Παπάζογλου Ν, Παπαδοπούλου Α, Μανές Χ, Μαγούλα Ι. Η κινητικότητα των περιφερικών μονοκυττάρων (ΠΜ) ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τύπου Ι (IDDM1) και η in vitro επίδραση του ασκορβικού οξέος. Ελλ. Διαβητ Χρ 1989; 2,1: 55-59.

## Λιποδιαλυτές βιταμίνες και διαβήτης

Κ. Παλέτας

Στις λιποδιαλυτές βιταμίνες περιλαμβάνονται ως γνωστόν, οι Α, D, E και Κ. Στην εισήγηση αυτή θα αναφερθούν με λίγα λόγια οι ιδιότητες της κάθε μιας αναφορικά με το μεταβολισμό, τον τρόπο δράσης τους και τις φυσιολογικές τους επιδράσεις και θα σχολιαστούν εκτενέστερα οι επιπτώσεις του διαβήτη επ' αυτών καθώς και η επίδραση τους στην δημιουργία του διαβητικού συνδρόμου γενικότερα.

## Βιταμίνη Α

Ανακαλύφθηκε από τους Osborn και Mendel το 1913. Συσχετίστηκε με τη φυσική χρωστική καροτένη το 1920 από τους Rosenheim και Drummond, ενώ οι Moore και Cambridge το 1957 απέδειξαν ότι η καροτένη είναι η προβιταμίνη Α<sup>1,2,3</sup>.

Υπάρχουν 100 περίπου φυτικές χρωστικές που παρουσιάζουν δομή ανάλογη της β-καροτένης. Με την επίδραση του ενζύμου β-καροτένη -15-15'-οξυγενάση διασπάται η β-καροτένη σε δύο μόρια ρετινόλης (βιταμίνη Α<sub>1</sub>), μια διαδικασία που λαμβάνει χώρα στον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου. Με οξείδωση η ρετινόλη μετατρέπεται στην ρετινάλη, η οποία μπορεί να καρβοξυλιωθεί σε ρετινοϊκό οξύ. Στις τροφές η ρετινόλη είναι συνήθως εστεροποιημένη με λιπαρά οξέα.

## Απορρόφηση - Μεταβολισμός

Η ρετινόλη μεταφέρεται από το έντερο, στα χυλόμικρά ως ρετινυλοπαλμιτικός εστέρας και εναποτίθεται στο ήπαρ. Από το ήπαρ απελευθερώνεται ως ρετινόλη συνδεδεμένη με μια μικρού μοριακού βάρους πρωτεΐνη φορέα, την Retinol-Binding Protein (RBP), που επίσης παράγεται στο ήπαρ. Καθώς το σύμπλεγμα εισέρχεται στην κυκλοφορία συνδέεται με μια προπλβουμίνη την Transthyretin. Το μεγαλομόριο που σχηματίζεται την προφυλάσσει από την διήθηση στους νεφρούς και διευκολύνει τη μεταφορά της στα κύτταρα στόχους.

Όταν η βιταμίνη Α απελευθερώνεται στα κύτταρα συνδέεται με ειδικές ενδοκυττάριας πρωτεΐνες φορείς, είτε της ρετινόλης (Cellular Retinol-Binding Protein, (CRBP) είτε του ρετινοϊκού οξέος (Cellular Retinoic - Acid-Binding Protein, (CRABP).

## Βιολογικές δράσεις

*Όραση:* Είναι πλέον γνωστός ο μηχανισμός

μέσω του οποίου η ρετινόλη μετατρέπόμενη σε ρετινάλη συνδέεται με την οψίνη για το σχηματισμό της ροδοψίνης στον αμφιβληστροειδή. Η ροδοψίνη αποτελεί την ουσία υποδοχής του φωτός στον αμφιβληστροειδή για την παραγωγή του ερεθίσματος που θα μεταφερθεί στον εγκέφαλο μέσω των ινών του οπτικού νεύρου. Επί ελλείψεως βιταμίνης Α, παρατηρείται αδυναμία οράσεως στο αμυδρό φως και αδυναμία προσαρμογής στο σκοτάδι.

*Επιθηλιακά κύτταρα:* Επί ελλείψεως βιταμίνης Α, τα επιθηλιακά κύτταρα υφίστανται πιακώδη μεταπλασία και κερατινοποιούνται. Η κατάσταση αυτή από ορισμένους συγγραφείς θεωρείται προκαρκινωματώδης. Η διαδικασία αυτή στον επιπεφυκότα του σκληρού και του κερατοειδούς ονομάζεται ξηροφθαλμία και είναι δυνατόν να οδηγήσει σε τύφλωση. Επίσης επί αποφράξεως των σημηματάζων αδένων προκαλείται φολιδωτική κερατινοποίηση.

*Αναπαραγωγή:* Είναι απαραίτητη η βιταμίνη Α για τη φυσιολογική αναπαραγωγή και επί ελλείψεως στα μεν αρρενα πειραματόζωα προκαλείται μείωση παραγωγής σπερματοκυττάρων, στα δε θήλεα συχνές αποβολές του εμβρύου.

*Ανάπτυξη:* Παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης στα πειραματόζωα επί ενδείας της βιταμίνης Α, που αποκαταστάθηκε μετά τη χορήγησή της.

*Ερυθροποιία:* Η βιταμίνη Α συμβάλλει στον μεταβολισμό του σιδήρου και στην ευχερή χρησιμοποίηση του από τους ερυθροβλάστες του μυελού.

*Επιθηλιακά κύτταρα αισθητηρίων οργάνων:* Η έλλειψη της βιταμίνης Α προκαλεί μείωση της γένεσης και της όσφρησης και αυξάνει την ευαισθησία του έσω ωτός στο θόρυβο και τα ωτοτοξικά φάρμακα.

## Διαβήτης και βιταμίνη Α

Οι πρώτες παρατηρήσεις για την επίδραση του διαβήτη στην βιταμίνη Α, έγιναν από τους Mosenthal και Loughlin το 1944, όταν περιγράψαν χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης σε παιδιά με διαβήτη<sup>4</sup>. Πρόσφατη κλινική μελέτη αποκάλυψε ότι οι μη ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί είχαν χαμηλότερα επίπεδα ρετινόλης στο πλάσμα και υψηλότερα επίπεδα ρετινυλικών εστέρων σε σύγκριση με μάρτυρες<sup>5</sup>. Το γεγονός δείχνει αυξημένη ηπατική εναπόθεση της βιταμίνης Α. Η αυξημένη ηπατική εναπόθεση επιβεβαιώθηκε σε διαβητικά πειραματόζωα. Μετά χορή-

γηση ινσουλίνης, τα αποθέματα της βιταμίνης μειώθηκαν<sup>6</sup>.

Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α που παρατηρούνται στους διαβητικούς σε συνδυασμό με τις δερματικές εκδηλώσεις της καροτιναιμίας και των υψηλών επιπέδων καροτένης πιθανολογούν το ενδεχόμενο, ο διαβήτης να παρεμβαίνει στην ενζυματική διάσπαση της καροτένης προς βιταμίνη Α<sup>7,8,9</sup>.

Σε μια πρόσφατη μελέτη εξάλλου, σε ασθενείς με ινσουλινο-εξαρτώμενο διαβήτη<sup>10</sup> διαπιστώθηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα πλάσματος της βιταμίνης Α και της πρωτεΐνης-φορέα της ρετινόλης (RBP), σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων συγκρίσιμης ηλικίας. Στην ίδια μελέτη τα επίπεδα πλάσματος μιας άλλης λιποδιαλυτής βιταμίνης, της Ε ήταν φυσιολογικά. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι δεν υπάρχει διαταραχή στην απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών. Επιπλέον είναι γνωστό ότι η βιταμίνη Ε, προάγει την απορρόφηση της βιταμίνης Α από το έντερο και την προφυλάσσει από οξείδωση. Εάν τα δεδομένα αυτά έχουν κάποια κλινική σημασία στους διαβητικούς που βρίσκονται ήδη, λόγω διαιτολογίου, σε οριακά επίπεδα πρόσληψης βιταμίνης Α, μένει να αξιολογηθεί περαιτέρω.

Συμπερασματικά θα μπορούσε να επισημάνει κάποιος, ότι τα επίπεδα της βιταμίνης Α στο πλάσμα των διαβητικών είναι χαμηλά χωρίς να υπάρχει διαταραχή στην απορρόφηση. Οι πιθανότεροι μηχανισμοί είναι η αυξημένη εναπόθεση εστέρων της βιταμίνης στο ήπαρ και η διαταραγμένη ενζυματική διάσπαση της καροτένης σε βιταμίνη Α.

#### Βιταμίνη Α και διαβήτης

Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν με ανοσοϊστοχημικές και ραδιοανοσολογικές μεθόδους, την ύπαρξη σχετικά υψηλών επιπέδων των ενδοκυττάρων δεσμευτικών πρωτεϊνών της ρετινόλης (Cellular Retinoid Binding Protein, (CRBP) και του ρετινοϊκού οξέος (Cellular Retinoic - Acid - Binding Protein), (CRABP), σε νησιδία παγκρέατος ποντικών<sup>11</sup>. Επιπλέον αποδείχθηκε σε πειραματικά μοντέλα ποντικών με έλλειψη ρετινόλης, ότι η ρετινόλη είναι απαραίτητη για την έκκριση ινσουλίνης, και ότι το ρετινοϊκό οξύ αντικαθιστά τη ρετινόλη σ' αυτή τη λειτουργία<sup>12</sup>. Η ίδια ερευνητική ομάδα διαπίστωσε την ύπαρξη CRBP και CRABP μέσα σε β-κύτταρα, σε καλλιέργειες των κυττάρων αυτών, προερχόμενες από ινσουλίνομα ποντικού. Επίσης παρατήρη-

σαν αυξημένη απελευθέρωση ινσουλίνης μετά προσθήκη στις καλλιέργειες ρετινόλης του ρετινοϊκού οξέος<sup>13</sup>.

Τα γεγονότα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι η ρετινόλη διαδραματίζει ένα λειτουργικό ρόλο στα β-κύτταρα και για την έκκριση της ινσουλίνης.

#### Βιταμίνη D

Ο Mellanby το 1918 διαπίστωσε ότι η ραχίτιδα ήταν νόσος κακής διατροφής και θεραπευόνταν με ηπατικό εκχύλισμα βακαλάου<sup>14</sup>. Η βιταμίνη D<sub>3</sub> είναι ο βιολογικά δραστικός μεταβολίτης της βιταμίνης D<sup>15</sup>.

#### Απορρόφηση - Μεταβολισμός

Η βιταμίνη D<sub>3</sub> είτε προσλαμβάνεται από τις τροφές είτε συντίθεται στο δέρμα από την 7-δεϋδροχοληκαλτσiferόλη με την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας. Περαιτέρω επεξεργασία λαμβάνει χώρα στο ήπαρ, όπου υφίσταται υδροξυλίωση στη θέση 25 και μετατρέπεται στην 25-υδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>). Το μεταβολικό αυτό βήμα δεν υπόκειται σε καμμία ρύθμιση, εκτός ίσως από την 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Η δεύτερη σημαντική θέση μετασχηματισμού της βιταμίνης D είναι ο νεφρός, όπου το ένζυμο 25(OH)D<sub>3</sub>-1α-υδροξυλάση εισάγει μια υδροξυλική ομάδα στη θέση 1α του δακτυλίου Α. Η δράση της 1α-υδροξυλάσης λαμβάνει χώρα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Η αντίδραση παράγει το δραστικό μεταβολίτη 1α, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> του οποίου η βιολογική δραστηριότητα είναι 500-1000 φορές μεγαλύτερη της πρόδρομης μορφής 25(OH)D<sub>3</sub>. Ο νεφρός μπορεί να παράγει επίσης, ένα δεύτερο δυσυδροξυλιωμένο παράγωγο, την 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Υπό συνθήκες σχετικής έλλειψης της βιταμίνης D, ο νεφρός παράγει μόνο 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> αντίθετα όταν υπάρχει επαρκής προσφορά βιταμίνης D, ο νεφρός παράγει και τα δύο μεταβολικά προϊόντα.

Η νεφρική παραγωγή της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> βρίσκεται υπό αυστηρό έλεγχο, και σχετίζεται απόλυτα με τις ανάγκες του ατόμου σε ασβέστιο. Εκτός της υπασβαισιαιμίας άλλοι ρυθμιστές της παραγωγής της είναι η παραθορμόνη, η υποφωσφαταιμία, ο υποθυρεοειδισμός και οι υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων που αυξάνουν τη σύνθεσή της, ενώ ανασταλτικά δρουν οι υψηλές συγκεντρώσεις της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Εξωτερική σύνθεση της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> συμβαίνει στον άνθρωπο κάτω από ειδικές συνθήκες όπως στους κοκκιω-

ματώδεις ιστούς της σαρκοειδωσης και της φυματίωσης, καθώς και στην κήση από τον πλακούντα. Εξωνεφρική 1,α, υδροξυλάση έχει ανευρεθεί στα μακροφάγα των κοκκιωματωδών ιστών (σαρκοειδωση, φυματίωση). στα διεγερμένα μακροφάγα με ιντερφερόνη-γ' και στα μακροφάγα του περιτοναίου ασθενών που υποβάλλονται σε CAPD μετά φλεγμονές του περιτοναίου.

#### Βιολογικές δράσεις

Οι βιολογικές δράσεις της βιταμίνης D μπορούν να διακριθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: 1) μεταβολισμός του ασβεστίου και 2) Ανάπτυξη και διαφοροποίηση διαφόρων κυττάρων.

#### 1. Μεταβολισμός ασβεστίου

α) Προάγει την απορρόφηση του ασβεστίου στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου, προκαλώντας τη σύνθεση μιας ειδικής πρωτεΐνης - φορέα - ασβεστίου στο επιθηλιακό κύτταρο. Φαίνεται ότι εισχωρεί στον πυρήνα του κυττάρου και διεγείρει την παραγωγή ενός αγγελιοφόρου-RNA.

β) Κινητοποιεί ασβέστιο από τα οστά προς την κυκλοφορία παρουσία της παραθορμόνης. Δρα και στις δύο διαδικασίες του οστού, την οστεοπλαστική και την οστεοκλαστική.

γ) Ρυθμίζει την αποβολή ασβεστίου και φωσφόρου από τους νεφρούς, αναστέλλει τη δράση της 1α-υδροξυλάσης και διεγείρει την 24-υδροξυλάση.

#### 2) Ανάπτυξη και διαφοροποίηση κυττάρων

α) Επί ελλείψεως βιταμίνης D παρατηρήθηκαν εκτός από ραχίτιδα αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων και μειωμένη φαγοκυττάρωση των ουδετεροφίλων<sup>16</sup>. Επίσης παρατηρήθηκε αναιμία, ελατωμένη κυτταροβρίθεια του μυελού και εξωμυελική αιμοποίηση<sup>17</sup>. Οι διαταραχές αυτές διορθώθηκαν με τη χορήγηση βιταμίνης D<sub>3</sub>. Σε in vivo μελέτες έλλειψη βιταμίνης D ή ανωμαλίες των υποδοχέων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> δεν προκάλεσαν ξεκάθαρους διαταραχές<sup>18</sup> αιμοποιητικού-ανοσολογικού συστήματος, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βιταμίνη D δεν είναι ο μοναδικός ρυθμιστής της λειτουργίας των συστημάτων αυτών.

β) Η χρησιμοποίηση της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> σε in vitro μελέτες με καλλιέργειες λευχαιμικών κυττάρων και κυττάρων της μυελοειδούς σειράς προήγαγε τη διαφοροποίηση των προδρόμων κυττάρων της μυελοειδούς σειράς σε ώριμα μακροφάγα<sup>18</sup>. Η ιδιότητα αυτή είναι πιθανό να είναι χρήσιμη στο μέλλον στην αντιμετώπιση ασθε-

νών με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή μυελογενή λευχαιμία.

γ) Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη υποδοχέων της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> στα ενεργοποιημένα Β και Τ λεμφοκύτταρα ενώ δεν ανιχνεύθηκαν στα σιωπηλά λεμφοκύτταρα. Επίσης βρέθηκε ότι αναστέλλει τη σύνθεση DNA και την παραγωγή λεμφοκυττάρων μέσω ενεργοποίησης διαφόρων λεμφοκινών<sup>19,20</sup>.

δ) Έχουν επίσης διαπιστωθεί υποδοχείς της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> σε διάφορα, μη λευχαιμικά, καρκινικά κύτταρα όπως του μελανώματος, του πνεύμονος, του παχέος εντέρου και του μαστού. Υπάρχει ενδεχομένως μια ανασταλτική δράση της βιταμίνης στην εξέλιξη των κυττάρων αυτών<sup>21,22</sup>.

ε) Το δέρμα τέλος αποτελεί έναν άλλο ιστό όπου η 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> εξασκεί δράση, εφόσον βρέθηκαν πυρηνικοί υποδοχείς της στα κύτταρά του. Βρέθηκε ότι ασκεί ανασταλτική δράση στην παραγωγή και τη διαφοροποίηση των δερματικών κυττάρων. Χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικά σε κάλσχοιτες από ψωρίαση με ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>23,24</sup>.

#### Διαβήτης και βιταμίνη D

Έχει παρατηρηθεί μειωμένη παραγωγή 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> στους τύπου 2, μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς<sup>25,26</sup>, ενώ για τους τύπου 1, ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς τα ευρήματα είναι αντιφατικά<sup>25</sup>. Η μειωμένη παραγωγή της βιταμίνης D<sub>3</sub> στους διαβητικούς ενοχοποιήθηκε για την οστεοπενία που παρατηρείται. Φαίνεται όμως ότι δεν είναι και η μόνη αιτία για την δημιουργία της οστεοπενίας, και τούτο επειδή στους τύπου 1, ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς, ενώ παρατηρείται σχεδόν πάντοτε σημαντικό βαθμό μείωση του μεταλλικού στοιχείου του οστού, δεν συνυπάρχει και μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D.

#### Βιταμίνη D και διαβήτης

Αποδείχθηκε σε αρκετές πειραματικές μελέτες η ύπαρξη ειδικού υποδοχέα της 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> στα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος<sup>27,28,29,30</sup>, καθώς επίσης και η ύπαρξη ειδικής πρωτεΐνης φορέα στο κυτταρόπλασμα των ιδίων κυττάρων<sup>31</sup>. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου οι υποδοχείς αυτοί επηρεάζουν την παγκρεατική λειτουργία παραμένει ακόμη άγνωστος.

Γεγονός είναι ότι η ένδεια βιταμίνης D οδηγεί σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Πράγματι

οι Νορμαν και συν.<sup>32</sup> σε εκχύλισμα παγκρέατος διαπίστωσαν μικρότερη έκκριση ινσουλίνης σε ποντίκια με ένδεια βιταμίνης D που αποκαταστάθηκε στο φυσιολογικό μετά την αναπλήρωσή της. Πλέον πρόσφατα αποδείχθηκε ότι τα μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης λόγω ένδειας βιταμίνης D, αποκαθίσταντο στα φυσιολογικά επίπεδα μετά χορήγηση φυσιολογικών δόσεων βιταμίνης D, ενώ αντίθετα οι πολύ υψηλές δόσεις βιταμίνης D δρούσαν ανασταλτικά στην έκκριση ινσουλίνης<sup>33</sup>.

Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ανθρώπους με ένδεια βιταμίνης D, διαπιστώθηκε επηρεασμένη παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης ως απάντηση στο φόρτωση γλυκόζης, που αποκαταστάθηκε στα φυσιολογικά μετά χορήγηση από του στόματος βιταμίνης D<sub>3</sub> επί 6μηνο<sup>34</sup>. Οι συγγραφείς διατύπωσαν την άποψη ότι η βιταμίνη D επηρεάζει την έκκριση ινσουλίνης και αμέσως δι' απ' ευθείας δράσεως στα β-κύτταρα και εμμέσως μέσω διορθώσεως της υπασβεσπαιμίας, γνωστού όντος ότι τα χαμηλά επίπεδα ιοντισμένου ασβεστίου πλάσματος επηρεάζουν αρνητικά την έκκριση ινσουλίνης.

Στο ερώτημα που φυσιολογικά ανακύπτει, αν δηλαδή η χορήγηση βιταμίνης D θα βελτιώνει την έκκριση της ινσουλίνης, οι απαντήσεις που υπάρχουν μέχρι σήμερα είναι αρνητικές<sup>35,36</sup>. Επομένως είναι φανερό ότι η 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> αποτελεί έναν από τους παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκριση της ινσουλίνης.

### Βιταμίνη E

Μεταξύ των λιποδιαλυτών βιταμινών η βιταμίνη E, είναι η πλέον δημοφιλής και ευρέως χρησιμοποιούμενη. Αναγνωρίστηκε το 1923 από τους Evans και Bishop<sup>36</sup> ως ένας φυτικός διαιτητικός παράγων απαραίτητος για την αναπαραγωγή. Ταυτοποιήθηκε το 1933 ως μια ομάδα ουσιών γνωστών ως τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες.

Έχουν απομονωθεί οκτώ τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον αριθμό και τη θέση των μεθυλικών ομάδων, στο μόριο τους. Όλες έχουν ίδιες φυσιολογικές ιδιότητες με ισχυρότερη την α-τοκοφερόλη. Είναι κίτρινα ελαιώδη υγρά, διαλύονται στα λίπη και είναι σταθερές στο βρασμό ακόμη και πάνω από 100° C.

### Απορρόφηση - Μεταβολισμός

Η βιταμίνη E απορροφάται καλύτερα παρουσία λιπών, ενσωματώνεται στα χυλομικρά και

μεταφέρεται στη λέμφο. Στο πλάσμα συνδέεται με τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) και ανταλλάσσεται ταχέως με τα λιπίδια των μεμβρανών, ιδιαίτερα των ερυθροκυττάρων. Υπάρχουν τεράστια αποθέματα στον λιπώδη ιστό και απαιτείται διάστημα πολλών μηνών στέρσης για να εξαντληθούν.

### Δράσεις

Καθόσον ένδεια της τοκοφερόλης παρατηρείται σπανιότητα (δυσαιμορροφηση λιπών, πρόωρα νεογνά) όλες οι γνώσεις μας προέρχονται από μελέτες σε πειραματόζωα.

Η κύρια δράση της βιταμίνης E είναι αντιοξειδωτική. Δρα συλλέγοντας τις ελεύθερες ρίζες που είτε εισέρχονται στον οργανισμό από την ατμόσφαιρα (οξόνες και διοξειδίο του αζώτου) είτε σχηματίζονται στον οργανισμό κατά τις διάφορες μεταβολικές διαδικασίες. Επίσης προφυλάσσει τις κυτταρικές μεμβράνες, ιδιαίτερα των ερυθρών και των πνευμόνων, από την οξειδωτική δράση των ελεύθερων ριζών. Τέλος η βιταμίνη E διαδραματίζει σημαντικό προστατευτικό ρόλο στις βιταμίνες A και C τις οποίες προφυλάσσει από την οξειδωση.

### Διαβήτης και βιταμίνη E

Υπάρχουν αμφιλεγόμενες πληροφορίες για την επίδραση του διαβήτη στα επίπεδα της βιταμίνης E, του πλάσματος. Ορισμένοι ερευνητές διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης E στο πλάσμα των διαβητικών<sup>37,38</sup> σε σύγκριση με αντίστοιχους μάρτυρες, ενώ άλλοι δεν επιβεβαίωσαν αυτήν την αύξηση<sup>39,40</sup>. Σε μια εμπειριστατομένη μελέτη των Vandewoude και συν.<sup>41</sup> δεν διαπιστώθηκε μεταβολή της βιταμίνης E στο πλάσμα των διαβητικών, ενώ υπήρχε συσχέτιση με τα επίπεδα της χοληστερόλης του πλάσματος. Επίσης συμπεραίνεται ότι ο προσδιορισμός της βιταμίνης E του πλάσματος υποδηλώνει την ικανότητα μεταφοράς της από το πλάσμα και δεν είναι δείκτης ιστικού κορεσμού.

Σε μια άλλη όμως σειρά μελετών διαπιστώθηκαν αντίθετα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης E στα αιμοπετάλια διαβητικών πειραματόζωων<sup>42</sup> και σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς (IDDM)<sup>39</sup>.

### Βιταμίνη E και διαβήτης

Από πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι τα αιμοπετάλια των διαβητικών παρουσιάζουν αυξημένη τάση συγκολλησεως<sup>43,44,45</sup>. Επίσης παρά-

γουν αυξημένα ποσά θρομβοξάνης  $A_2$  ( $JXA_2$ ), μιας αγγειοσυσπαστικής ουσίας που είναι και πιθανός διεγερτικός παράγοντας της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων<sup>46,47,48</sup>. Θεωρείται εξάλλου πιθανό, ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της διαβητικής μακρο- και μικροαγγειοπάθειας<sup>49,50</sup>.

Με δεδομένο ότι τα αιμοπετάλια των διαβητικών περιέχουν μειωμένα ποσά βιταμίνης Ε, οι Kagren και συν. χορήγησαν από του στόματος συμπληρωματική ποσότητα βιταμίνης Ε και παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων της στα αιμοπετάλια και μείωση της παραγωγής της θρομβοξάνης  $A_2$  στα φυσιολογικά επίπεδα<sup>42</sup>. Οι ίδιοι ερευνητές διαπίστωσαν και σε ασθενείς με τύπου Ι διαβήτη παρόμοια αρνητική συσχέτιση της βιταμίνης Ε των αιμοπεταλίων και της παραγωγής θρομβοξάνης  $A_2$ <sup>39</sup>. Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη<sup>51</sup> καταδείχθηκε εμφανώς ότι η χορήγηση βιταμίνης Ε προκάλεσε σημαντική μείωση της παραγωγής θρομβοξάνης  $A_2$  των αιμοπεταλίων σε διαβητικούς ασθενείς τύπου Ι. Ο προτεινόμενος πιθανός μηχανισμός της ανασταλτικής δράσης της βιταμίνης Ε στην παραγωγή θρομβοξάνης  $A_2$  φαίνεται ότι είναι η αναστολή της απελευθέρωσης αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης, μέσω αναστολής της δράσης της φωσφολιπάσης  $A_2$ .

Στη μελέτη τέλος των Colette και συν.<sup>52</sup> παρόλο ότι δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, εν τούτοις η χορήγηση βιταμίνης Ε προκάλεσε μικρή αλλά σημαντική στατιστικά μείωση της μέσω ADP-προκαλούμενης συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στους τύπου Ι διαβητικούς. Αντίθετα δεν προκλήθηκε καμία επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων φυσιολογικών μαρτύρων.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο διαβήτης επηρεάζει τα επίπεδα της βιταμίνης Ε των αιμοπεταλίων και προκαλεί αυξημένη συγκόλλησή τους. Δεδομένου ότι η αυξημένη συγκόλληση των αιμοπεταλίων θεωρείται ως ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία μικρο- και μακροαγγειοπάθειας των διαβητικών, ίσως αποδειχθεί στο μέλλον χρήσιμη η χορήγηση συμπληρωματικά βιταμίνης Ε.

#### Βιταμίνη Κ

Η βιταμίνη Κ ανακαλύφθηκε από τον Dam το 1934, που την αναγνώρισε ως ένα λιποδιαλυτό παράγοντα απαραίτητο για την πήξη του αίματος. Ως βιταμίνη Κ σήμερα εννοούμε διάφορες ουσίες

που ανήκουν στην ίδια χημική ομάδα με την ονομασία κινόνες. Σ' αυτές περιλαμβάνονται οι απαντώμενες στην φύση φυλλοκινόνη (φυτικές τροφές), η μενακινόνη (ιστοί ζώων, συντίθεται από βακτήρια) και οι συνθετικές μεναδιόνη, σπκαγγίτε και Ηυκίνονη, γνωστές ως  $K_1$ ,  $K_2$  και  $K_3$  αντίστοιχα. Οι τρεις πρώτες είναι λιποδιαλυτές ενώ οι δύο τελευταίες είναι και υδατοδιαλυτές.

Οι υπάρχουσες στη φύση λιποδιαλυτές βιταμίνες, αποθηκεύονται κυρίως στο ήπαρ, αν και τα αποθέματα είναι σχετικά μικρά και εξαντλούνται ταχέως. Η βιταμίνη Κ είναι σταθερή στο βρασμό και την οξείδωση, αλλά καταστρέφεται από το φως, τα οξέα, τα αλκάλια και την αλκοόλη.

#### Δράσεις

Η σημαντικότερη λειτουργία της βιταμίνης Κ είναι η χρησιμοποίησή της από το ήπαρ για το σχηματισμό διαφόρων πρωτεϊνών απαραίτητων για την πήξη του αίματος. Μεταξύ αυτών είναι η προθρομβίνη (παράγων ΙΙ) και οι παράγοντες VII, IX και X. Η βιταμίνη Κ φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για να καταλύσει την μετατροπή της πρόδρομης προθρομβίνης σε θρομβίνη στο ήπαρ.

#### Απορρόφηση - Αποβολή

Όπως όλες οι λιποδιαλυτές βιταμίνες η απορρόφηση της βιταμίνης Κ επηρεάζεται από τους ίδιους παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση των λιπών. Για την απορρόφηση της από το λεπτό έντερο είναι απαραίτητη η παρουσία χολής και παγκρεατικών εκκρίσεων.

Οι λιποδιαλυτές μορφές της βιταμίνης Κ απεκκρίνονται και από τη χολή και από τα ούρα, ενώ οι υδατοδιαλυτές απεκκρίνονται ταχέως από τα ούρα. Τα αποθέματά της στον οργανισμό είναι πολύ μικρά και αντικαθίστανται ταχύτατα.

#### Έλλειψη

Επί ελλείψεως παρατηρείται επιμήκυνση του χρόνου προθρομβίνης και αύξηση αιμορραγιών.

Δεν έχει διαπιστωθεί μέχρι σήμερα από την προσιτή σε μας βιβλιογραφία καμία συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης και του διαβήτη.

#### Βιβλιογραφία

1. Mandel G. Fat-soluble vitamins in the Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman LS and Gilman A Eds. McMillan Publishers New York, 1975: 1570-1578.
2. Guthrie HA. Fat-soluble Vitamins in Human Nutrition and Dietetics. In Introductory Nutrition. Time-Mirror/Mosby college Publ. 1989; pp. 339-380.

3. *Fleck H.* Fat-soluble Vitamins in Basic Principles of Nutrition, McMillan Publ 1981; pp. 141-159.
4. *Mosesenthal HO, Loughlin WC.* Vitamins A, B and C in diabetic children. Arch Intern Med 1944; 73: 391-396.
5. *Wako Y, Suzuki K, Goto Y, Kimura S.* Vitamin A transport in plasma of diabetic patients. Tohoku J Exp Med 1986; 133-143.
6. *Bowles WH.* Influence of insulin on liver vitamin A in rats. Diabetes 1967; 16: 704-707.
7. *Couterman IH, Sibrack LA.* Cutaneous manifestations of diabetes. Cutis 1980; 25: 45-54.
8. *Cohen H.* Observations of acroinemia. Ann Intern Med 1958; 48: 219-227.
9. *Jelinek JE.* The skin in diabetes mellitus: cutaneous manifestations, complications and associations. Year book of dermatology. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, 1970.
10. *Basu TK, Tze WJ, Leichter J.* Serum vitamin A and retinol-binding protein in patients with insulin dependent diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 1989; 50: 329-331.
11. *Kato M, Kato K, Blaner WS, Chertow BS, Goodman DS.* Plasma and cellular retinoid-binding proteins and transthyretin (prealbumin) are all localized in the islets of Langerhans in the rat. Proc Natl Acad Sci USA, 1985; 82: 2488-2492.
12. *Chertow BS, Blaner WS, Baranetsky NG, Sivits WI, Cordle MB, Thomson D, Meda P.* Effects of vitamin A deficiency and repletion in rat insulin secretion in vivo and in vitro from isolated islets. J Clin Invest, 1987; 79: 163-169.
13. *Chertow BS, Moore MR, Blamer WS, Wilford MR, Cordle MB.* Cytoplasmic Retinoid-Binding Proteins and Retinoid Effects of Insulin Release in RINm5 F b-cells. Diabetes, 1989; 38: 1544-1548.
14. *Mellanby E.* The part played by an accessory factor in the production of experimental rickets. J Physiol London 1913; 52: XI.
15. *Reichel H, Koessler P, Norman AW.* The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. N Engl J Med 1989; 320: 980-991.
16. *Stroeder J.* Immunity in vitamin D deficient rickets. In Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG, von Herrath D, Ritz E, eds. Vitamin D and problems related to uremic bone disease. Berlin: Walter de Gruyter, 1975; 675-87.
17. *Yetgin S, Ozsoylus.* Myeloid metaplasia in vitamin C deficiency rickets. Scand J Haematol 1982; 28: 180-185.
18. *Munker R, Norman A, Koessler HP.* Vitamin D compounds: effect on clonal proliferation and differentiation of human myeloid cells. J Clin Invest 1986; 78: 424-430.
19. *Tsoukas CD, Prouvedini DM, Manolagas SC.* 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: a novel immunoregulatory hormone. Science 1984; 224: 1438-1440.
20. *Iho S, Takahashi T, Kura F, Sugiyama H, Hoshino T.* The effect of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on in vitro immunoglobulin production in human B cells. J Immunol 1986; 236: 4427-31.
21. *Frampton RJ, Omond SL, Eisman JA.* Inhibition of human cancer cell growth by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> metabolites. Cancer Res 1983; 43: 4443-7.
22. *Eisman JA, Barkla DH, Tutton PJ.* Suppression of in vivo growth of human cancer solid tumor xenografts by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Cancer Res 1987; 47: 21-25.
23. *Morimoto S, Onishi T, Imanaka S, et al.* Topical administration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> for psoriasis: report of five cases. Calcif. Tissue Int 1986; 38: 119-122.
24. *Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T, et al.* Treatment of psoriasis vulgaris by oral administration of 1,25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-open design study. Calcif Tissue Int 1986; 39: 209-212.
25. *Nyomba BL, Auwerx I, Bormans V, et al.* Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. Diabetologia 1986; 29: 34-38.
26. *Pietschmann P, Scherthaner G, Wolozczuk W.* Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. Diabetologia 1988; 31: 892-895.
27. *Christakos S, Norman AW.* Studies of the mode of calciferol XVII. Evidence for a specific high affinity binding protein for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in chick kidney and pancreas. Biochem Biophys Res Commun 1979; 89: 56-63.
28. *Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuka HF.* Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary gland and parathyroid. Science 1979; 206: 1088-1090.
29. *Clark SA, Stumpf WE, Sar M, DeLuka HF, Tanaka Y.* Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in pancreas. Cell Tiss Res 1980; 209: 515-520.
30. *Clark SA, Stumpf WE, Sar M.* Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in insulin secretion. Diabetes 1981; 30: 382-389.
31. *Roth J, Bonner-Weir S, Norman AW, Orci L.* Immunocytochemistry of vitamin D-binding protein in chick pancreas: exclusive localization in B-cells. Endocrinology 1982; 110: 2216-2218.
32. *Norman AW, Frankel BJ, Helt AM, Grodsky GM.* Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science 1980; 209: 823-825.
33. *Chertow BS, Sivits WI, Baranetsky NG, et al.* Cellular mechanism of insulin release; the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. Endocrinology 1983; 113: 1511-1518.
34. *Gedik O, Akalin S.* Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. Diabetologia 1986; 29: 143-145.
35. *Lind L, Pollare T, Hvarfner H, et al.* Longterm treatment with active vitamin D in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. Diabetes Research 1989; 11: 141-147.



36. *Evans HM, Bishop KS.* Existence of a hitherto unknown dietary factor essential for reproduction. *JAMA* 1923; 81: 889-892.
37. *McMasters V, Howard T, Kinsell LW, et al.* Tocopherol storage and depletion in adipose tissue and plasma of normal and diabetic human subjects. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 622.
38. *Vatassery GT, Morley JE, Kuskowski MA.* Vitamin E in plasma and platelets of human diabetic patients and control subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 641.
39. *Karpen CW, Cataland S, O'Dorisio TM, Panganamala RV.* Interrelation of platelet vitamin E and thromboxane synthesis in type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33: 239-243.
40. *Lewis JS, Plan AK, Baer MT, Acosta PB, Emerson GA.* Effect of long-term ingestion of polyunsaturated fat, age, plasma cholesterol, diabetes mellitus and supplemental tocopherol upon plasma tocopherol. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 136.
41. *Vandewoude MG, van Gaal LF, Vandewoude MF, De Leeuw IH.* Vitamin E status in normocholesterolemic and hypercholesterolemic diabetic patients. *Acta Diabetol* 1987; 24: 133-139.
42. *Karpen CW, Pritchard KA Jr, Arnold DG, et al.* Restoration of prostacyclin thromboxane A<sub>2</sub> balance in the diabetic rat: influence of dietary vitamin E. *Diabetes* 1982; 31: 947-951.
43. *Sagel J, Golwell JA, Gook L, Laimins M.* Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1975; 82: 733-738.
44. *Colwell JA, Halushka PW, Sarji K, et al.* Altered platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes* 1976; 25 (suppl 2): 826-831.
45. *Davis TME, Bown T, Turner RC.* Platelet sensitivity, in vitro to adenosine-5'-diphosphate and prostacyclin and diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1985; 28: 274-276.
46. *Halushka PW, Lurie D, Colwell JA.* Increased synthesis of prostaglandin-E-like material by platelets from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1977; 297: 1306-1310.
47. *Stuart MJ, Elrad H, Graeber JE, et al.* Increased synthesis of prostaglandin endoperoxides and platelet hyperfunction in infants of mothers with diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1979; 94: 12-17.
48. *Halushka PW, Rogers RC, Loadholt CB, Colwell JA.* Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1981; 97: 87-96.
49. *Colwell JA, Winocour PD, Halushka PW.* Do platelets have anything to do with diabetic microvascular disease? *Diabetes* 1983; 32(Suppl 2): 14-19.
50. *Mustard JF, Packham MA.* Platelets and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; 311: 665-667.
51. *Gisinger C, Jeremy J, Speiser P, et al.* Effect of Vitamin E supplementation on Platelet Thromboxane A<sub>2</sub> production, in type I diabetic patients. *Diabetes* 1988; 37: 1260-1264.
52. *Colette C, Pares-Herbute N, Monnier LH, Carthy E.* Platelet function in type I diabetes: effects of supplementation with large doses of vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 256-261.

## Ιχνοστοιχεία και διαβήτης

Γ. Σκαρλκάς

Από τα 90 γνωστά στοιχεία που απαντούν στη φύση, τα 26 θεωρούνται απαραίτητα για τον ανθρώπινο οργανισμό. Από αυτά, 11 χαρακτηρίζονται σαν «κύρια στοιχεία» και βρίσκονται σε σχετικά μεγάλες ποσότητες και λέγονται «μακροστοιχεία». Τα υπόλοιπα 15, υπάρχουν σε μικρές συγκεντρώσεις και λέγονται «ιχνοστοιχεία». Αυτά είναι ο σίδηρος (Fe), ο ψευδάργυρος (Zn), ο χαλκός (Cu), το μαγγάνιο (Mn), το νικέλιο (Ni), το κοβάλτιο (Co), το μολυβδαίνιο (Mb), το σελήνιο (Se), το χρώμιο (Cr), το ιώδιο (I), το φθόριο (F), ο κασσίτερος (Sn), το πυρίτιο (Si), το βανάδιο (V) και το αρσενικό (As). Η συνολική ποσότητα των ιχνοστοιχείων ανέρχεται σε 0,01% Β.Σ.

Η έλλειψη γνώσεων που αφορούσε την σπανιότητα των ιχνοστοιχείων και η φτωχή τεχνολογία των διαγνωστικών μέσων, είχαν σαν αποτέλεσμα, να δοθεί μικρή προσοχή στις διαταραχές των ιχνοστοιχείων.

Ο κλινικός γιατρός οφείλει να γνωρίζει την κλινική εικόνα της διαταραχής του συγκεκριμένου ιχνοστοιχείου, τους προδιαθεσικούς παράγοντες που οδηγούν σε αυτήν και να διαθέτει εργαστηριακές μεθόδους αξιόπιστες που θα βοηθήσουν στην αποκάλυψη της διαταραχής του ιχνοστοιχείου.

Το πιο σπουδαίο όμως συνίσταται στη διατήρηση υψηλού δείκτη υποψίας για τις διαταραχές αυτές.

Η δραστηριότητα των ιχνοστοιχείων εξαρτάται από την διαθεσιμότητά τους. Για την μέτρηση των ιχνοστοιχείων που παίρνουν μέρος στον ενδιάμεσο μεταβολισμό, χρησιμοποιούνται ειδικά ένζυμα σαν βιοχημικοί δείκτες π.χ. η αλκαλική φωσφατάση και η καρβοξυπεπτικάση Α για τον Zn, η κυανοπλασμίνη για τον Cu, κ.λ.π.

Ο τομέας της έρευνας των ιχνοστοιχείων προωθήθηκε χάρη στην ανάπτυξη μεθόδων που επέτρεψαν την αξιόπιστη μέτρηση των ιχνοστοιχείων στους διάφορους ιστούς. Τέτοιοι μέθοδοι είναι:

1. Η άφλογος φασματομετρία ατομικής απορρόφησης (flameless atomic absorption spectrophotometry).
2. Αέριος υγρά χρωματογραφία (gas liquid chromatography).
3. Φθορισμός ακτίνων Χ (x-ray fluorescence).

4. Φασματοσκοπία μάζης (mass spectroscopy).

Ο καλύτερος τρόπος μέτρησης ιχνοστοιχείων είναι η φασματομετρία ατομικής απορρόφησης.

Μερικά στοιχεία όμως προσδιορίζονται και με το απλό φωτόμετρο όπως π.χ. Fe, Cu, Zn.

Σημαντικά προβλήματα που ακόμη παραμένουν αφορούν στην έλλειψη μεθόδων χειρισμού των δειγμάτων, στο κόστος των οργάνων και στην επιμόλυνση των δειγμάτων.

Από το σύνολο των ιχνοστοιχείων άλλα έχουν συγκεκριμένη βιολογική δράση και ασχολούν ειδικά κεφάλαια της παθολογίας όπως π.χ. ο σίδηρος, το ιώδιο, άλλα στηρίζουν την σημαντικότητά τους στις τοξικές δράσεις που εμφανίζουν στον ανθρώπινο οργανισμό π.χ. αρσενικό, άλλων η βιολογική σημασία δεν είναι διευκρινισμένη για τον άνθρωπο. Υπάρχουν σήμερα συσσωρευμένες μαρτυρίες ότι μερικά ιχνοστοιχεία διαδραματίζουν ειδικό ρόλο στην παθογένεση και στην πρόοδο του ΣΔ ενώ σαφώς άλλα όπως ο σίδηρος, το ιώδιο, το μαγγάνιο, το κοβάλτιο, το νικέλιο, το φθόριο, το μολυβδαίνιο και ο κασσίτερος δεν εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία του ΣΔ<sup>1</sup>.

Μελετώντας τα ιχνοστοιχεία σε σχέση με τον ΣΔ ένα πλαίσιο προσέγγισης του θέματος θα μπορούσε να περιλαμβάνει τους εξής άξονες:

1. Γενικές γνώσεις για το ιχνοστοιχείο - Περίσσεια - Έλλειψη
2. Μεταβολές των ιχνοστοιχείων εξ αιτίας του ΣΔ
3. Παρέμβαση των ιχνοστοιχείων στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και στη δράση της ινσουλίνης.
4. Συνεισφορά του ιχνοστοιχείου στις επιπλοκές του ΣΔ.

### Μαγγάνιο

Αν και το Mg ανήκει στα μακροστοιχεία, η σημαντικότητά του και η εμπλοκή του με τον ΣΔ μας δίνει αυθαίρετα το δικαίωμα να το περιγράψουμε μαζί με τα ιχνοστοιχεία. Η υπομαγνησαιμία είναι η πιο τεκμηριωμένη διαταραχή του μεταβολισμού των ιχνοστοιχείων στον ΣΔ.

Το Mg είναι ένα ενδιαφέρον ιόν όλων των ζώων κυττάρων, γιατί είναι συμπάραγων πολλών ενζύμων ειδικά εκείνων που χρησιμοποιούν φωσφορικούς δεσμούς υψηλής ενέργειας<sup>2</sup>. Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχει απόθεμα 1 mol δηλαδή 24 gr και κατανέμεται στο σκελετό

(65%), στον ενδοκυττάριο χώρο 34% και στο πλάσμα 1%<sup>3</sup>. Τα επίπεδα του μαγνησίου στο πλάσμα υγιών ανθρώπων είναι σταθερά 60 mg% (0,85 mmol/l) με μια παρέκκλιση μικρότερη απ' 15% περίπου. Το 1/3 περίπου του μαγνησίου του πλάσματος συνδέεται με πρωτεΐνες, ενώ τα υπόλοιπα 2/3 αποτελούν το βιολογικώς δραστικό μαγνήσιο. Πολλά κύτταρα, όπως και τα μιτοχόνδρια διατηρούν το μαγνήσιο σταθερό κάτω από την επίδραση ενός μηχανισμού μεταφοράς<sup>4</sup>. Σήμερα πιστεύεται ότι υπάρχει ξεχωριστή αντλία<sup>5</sup> Mg και ότι η έξοδος Mg συνοδεύεται στα νευρικά και μυϊκά κύτταρα από είσοδο Na στα μιτοχόνδρια από H και στα συναπτοσώματα και τα β-κύτταρα του παγκρέατος από K.

Η ημερήσια πρόσληψη Mg είναι 240-480 mg ανάλογα με τις ανάγκες και την ηλικία. Η απορρόφηση γίνεται από το έντερο, ενώ η κύρια οδός αποβολής είναι οι νεφροί.

Ορμόνες που ρυθμίζουν το ισοζύγιο Mg είναι η καλσιτονίνη, η παραθορμόνη, η νοραδρεναλίνη και αδρεναλίνη (αυξάνουν την είσοδο Mg στο λιποκύτταρο, ενώ μειώνουν την είσοδο στα κύτταρα του καρδιακού μυός) και η ινσουλίνη. Ο μηχανισμός με τον οποίο η ινσουλίνη ρυθμίζει την είσοδο Mg στο κύτταρο δεν είναι απόλυτα γνωστός. Πιθανολογείται ένας μηχανισμός ΑΤΡάσης μετά τη δράση της στον υποδοχέα<sup>6</sup> ή κάποιος άλλος ανεξάρτητος της ΑΤΡάσης μηχανισμός. Πράγματι κατά την δοκιμασία από του στόματος ανοχής γλυκόζης έχουμε μια σημαντική μείωση στο μαγνήσιο του πλάσματος με ταυτόχρονη σημαντική αύξηση του μαγνησίου των ερυθρών<sup>7</sup>.

Σήμερα η βαρεία υπομαγνησαιμία αναγνωρίζεται σαν ένα σύνδρομο με (1) συμπτώματα από τους μυς (τρόμος, σπασμοί, αταξία, τετανία), (2) ψυχικές διαταραχές (ταραχή, σίγχυση, παραισθήσεις), και (3) μεταβολές στο ΗΚΓγράφημα (χαμηλό voltage, T-κύματα). Η εργαστηριακή διάγνωση συνίσταται στην ανεύρεση χαμηλού μαγνησίου στον ορό με φυσιολογικό ασβέστιο και pH. Τα επίπεδα όμως του μαγνησίου του ορού αποτελούν έναν κακό δείκτη του μεταβολισμού του αφού αντιπροσωπεύουν περίπου το 1% του συνολικού μαγνησίου, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται άλλοι δείκτες όπως τα ερυθρά ή τα λεμφοκύτταρα και βέβαια το Mg των μυών που αποτελεί τον πιο ευαίσθητο δείκτη αλλά και που σπάνια χρησιμοποιείται<sup>8</sup>.

Κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με υπομαγνησαιμία είναι η παρατεταμένη νηστεία,

οι υπερβολικές απώλειες από τον ΓΕΣ, το χειρουργικό stress, ο οξύς αλκοολισμός, η κίρρωση και ο ΣΔ.

Οι μεταβολές του Mg των ερυθρών αφορούν περισσότερο τον NIDDM διαβήτη και λιγώτερο τον IDDM<sup>9,10</sup>.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 υπήρξε μεγάλο ενδιαφέρον για το ρόλο του Mg όσον αφορά τη δράση της ινσουλίνης. Φαίνεται ότι η ενδοκυττάρια έλλειψη Mg αυξάνει την μικρογλοιοτητα της κυτταρικής μεμβράνης γεγονός που έχει να κάνει με την διαταραχή στη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της<sup>11</sup>.

Οι Moles και McMullen το 1982 ανέφεραν ότι η υπομαγνησαιμία κατά την διάρκεια της διαβητικής κετοξέωσης συμμετέχει στην αντίσταση της ινσουλίνης<sup>12</sup>.

Δύο κλασσικές καταστάσεις η ιδιοπαθής υπέρταση και το γήρας, που συνδέονται με αντίσταση στην ινσουλίνη βρέθηκε να έχουν σχέση και με χαμηλό Mg ερυθρών<sup>13,14</sup>.

Φαίνεται ότι οι διαταραχές στην μικρογλοιοτητα της κυτταρικής μεμβράνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη ευθύνονται για το χαμηλό ενδοκυττάριο Mg. Έτσι το χαμηλό ενδοκυττάριο Mg μπορεί να είναι συγχρόνως αιτία και συνέπεια της αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη αφού η κυτταρική έλλειψη Mg έχει σαν αποτέλεσμα την ανεπαρκή δράση πολλών ενζύμων απαραίτητων για τον μεταβολισμό της γλυκόζης.

Η νίνο η πρώτη συσχέτιση ΣΔ και υπομαγνησαιμίας διαπιστώθηκε όταν παρατηρήθηκε πτώση στα επίπεδα Mg και Ca του αίματος μετά από ένεση γλουκαγόνου<sup>15</sup>.

Στην συνέχεια στα επόμενα 20 χρόνια από μια ολόκληρη σειρά μελετών διαπιστώθηκαν τα εξής:

1. Υπάρχει τεκμηριωμένη υπομαγνησαιμία σε ασθενείς με NIDDM.

2. Όσο κακή είναι η ρύθμιση του σακχάρου τόσο μεγαλύτερο είναι το έλλειμα Mg και η αποβολή Mg από τα ούρα. Η υπομαγνησαιμία στον ΣΔ οφείλεται σε αυξημένη απώλεια από τα ούρα εξαιτίας μειωμένης απορρόφησης Mg που είναι ανάλογη με την υπεργλυκαιμία<sup>16</sup>.

3. Υπάρχει διαταραχή μεταφοράς Mg στο κύτταρο σαν αποτέλεσμα διαταραχής της δράσεως της ινσουλίνης στο επίπεδο μετά τον υποδοχέα στον NIDDM<sup>17</sup>.

4. Οι διαταραχές του Mg εμφανίζονται σε πρώιμο στάδιο κατά τη διάρκεια ανάπτυξης του ΣΔ<sup>18</sup>.

5. Παιδιά με IDDM βρίσκονται σε κίνδυνο έλλειψης Mg<sup>19</sup>.

6. Βελτιώνεται η ευαισθησία της ινσουλίνης μετά από χρόνια χορήγηση Mg<sup>20</sup>.

7. Υπάρχουν αναφορές ότι η θνητότητα στον ΣΔ είναι μεγαλύτερη όπου το Mg του περιβάλλοντος είναι μικρότερο<sup>21</sup>.

8. Πιθανόν να υπάρχει άμεση δράση του Mg στην έκκριση ινσουλίνης, αφού διαπιστώθηκε ότι η μεταβολή του εξωκυττάριου Mg μεταβάλλει το ενδοκυττάριο κάλιο και την ανταπόκριση των β-κυττάρων του παγκρέατος στη γλυκόζη<sup>22</sup>.

9. Μειωμένα επίπεδα Mg συνεισφέρουν σε αυτόματες αποβολές και δυσπλασίες σε IDDM έγκυες γυναίκες.

Ιδιαίτερη σημασία αποδόθηκε στον πιθανό ρόλο του Mg στη δημιουργία μικρο και μακροαγγειοπάθειας, όπου τα συμπεράσματα μπορούν να συνοψισθούν στα παρακάτω.

1. Υπάρχει μια σχέση ανάμεσα στο χαμηλό επίπεδο Mg ερυθρών και της βαρύτητας της μακροαγγειοπάθειας. Η υπομαγνησαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της ισχαιμικής νόσου.

2. Η υπομαγνησαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αμφιβληστροειδοπάθειας στον ΣΔ<sup>23</sup>.

3. Η χορήγηση Mg βελτιώνει τον αγγειόσπασμο στον αμφιβληστροειδή<sup>24</sup>.

4. Η χορήγηση Mg βελτιώνει την συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το κολλαγόνο και ADP σε NIDDM<sup>25</sup>.

Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί που ενέχονται στην ανάπτυξη της αγγειοπάθειας από έλλειψη Mg στον ΣΔ έχουν σχέση με τον ανταγωνισμό του Mg έναντι του υπερβολικού ενδοκυττάριου Ca και την σταθερότητα της μεμβράνης και των κυτταρικών δομών<sup>26</sup>.

Συμπερασματικά πρέπει να τονισθεί η σημαντικότητα του Mg στον ΣΔ η ανάγκη ελέγχου για διαπίστωση τυχόν υπομαγνησαιμίας και η αντικατάσταση του, γιατί έχει να κάνει με την έκκριση της ινσουλίνης, την δραστηριότητά της και τις επιπλοκές στον ΣΔ.

#### Ψευδάργυρος (Zn)

Οι πρώτες ανακοινώσεις για την παρουσία ψευδαργύρου σε ζώντες οργανισμούς έγιναν τον προηγούμενο αιώνα<sup>27</sup>. Το 1940 έγινε μια από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις όταν βρέθηκε ότι ο ψευδάργυρος αποτελεί συστατικό της καρβονικής ανυδράσης των ερυθρών, ενζύμου που επεμβαίνει καταλυτικά στη μεταφορά του Co στο αίμα<sup>28</sup>.

Σήμερα είναι γνωστό ότι ο ψευδάργυρος αποτελεί ουσιαστικό ιχνοστοιχείο για την δομή και λειτουργία δεκάδων ενζύμων όπως είναι αφυδρογονάσες, αλδολάσες, πεπτιδάσες, φωσφατάσες κλπ. Τα ένζυμα αυτά παίρνουν μέρος σε μία τεράστια ποικιλία μεταβολικών διεργασιών όπως είναι η σύνθεση και αποικοδόμηση υδατανθράκων, λιπιδίων, πρωτεϊνών και πυρηνικών οξέων.

Το απαραίτητο του ψευδαργύρου σχετίζεται με την θέση που κατέχει στο περιοδικό σύστημα των στοιχείων και την ικανότητά του να σχηματίζει σύμπλοκα άλατα.

Καταστάσεις που σχετίζονται με έλλειψη ψευδαργύρου είναι:

1. Υπογοναδικός νανισμός (Αίγυπτος, Ιράν, κ.ά.).

2. Τερατογένεση σε πειραματόζωα. Συγγενείς δυσπλασίες του ΚΝΣ στον άνθρωπο.

3. Επιβράδυνση επουλώσης τραυμάτων.

4. Απώλεια γεύσης και όσφρησης.

5. Αύξηση ιντερλευκίνης I (IL-1)<sup>29</sup>. Η ελευθέρωσή της φαίνεται να εξηγεί τα χαμηλά επίπεδα της στον ορό πασχόντων από λοιμώδη και φλεγμονώδη νοσήματα.

Ο Zn επιδρά στα κύτταρα και τις βιολογικές μεμβράνες με δράσεις που ενδιαφέρουν και τον ΣΔ. Έτσι:

1. Στα λεμφοκύτταρα ο ψευδάργυρος δρα σε μη ειδικό μιτογόνο<sup>30</sup>.

2. Αναστέλλει διάφορες λειτουργίες του κυττάρου (μαστοκύτταρα, αιμοπετάλια, μακροφάγα, πολυμορφοπύρρηνα, σπερματοζώαρια).

i. Όσον αφορά τη δράση του ψευδαργύρου στα μακροκύτταρα, έχει αποδειχθεί η ανασταλτική δράση των ιόντων ψευδαργύρου στη ρήξη των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση των περιεχομένων ουσιών (ισταμίνη, ηπαρίνη, σεροτονίνη)<sup>31</sup>. Βρέθηκε ότι παρόμοια δράση έχουν και τα ιόντα Pb και Cu αλλά σε μεγάλες συγκεντρώσεις, γεγονός που έχει μεγάλη βιολογική σημασία γιατί ο ψευδάργυρος μπορεί να χορηγηθεί in vivo χωρίς κίνδυνο τοξικών παρενεργειών.

ii. Όσον αφορά στα αιμοπετάλια, βρέθηκε ότι τα ιόντα ψευδαργύρου αναστέλλουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το κολλαγόνο και την ελευθέρωση C-σεροτονίνης που προκαλείται από το κολλαγόνο ή την αδρεναλίνη. Είναι δε ενδιαφέρον ότι η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου στα ζώα ελαττώνει δραστικά τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων. Φαίνεται ότι ο ψευδάργυρος δρα μέσω του Ca γιατί αποδείχθηκε ότι μειώνεται η

πρόσληψη Ca από τα αιμοπετάλια παρουσία ιόντων ψευδαργύρου<sup>32</sup>. Η δράση αυτή του Zn επί των αιμοπεταλίων έχει σημαντική αξία για τον ΣΔ γιατί τα αιμοπετάλια των διαβητικών εμφανίζουν αυξημένη συγκολλητικότητα που συμβετέχει στην αγγειοπάθεια των διαβητικών.

iii. Όσον αφορά στη δράση του ψευδαργύρου μια ενδιαφέρουσα άποψη είναι ότι η συμπληρωματική χορήγηση ψευδαργύρου έχει ως αποτέλεσμα *in vivo* και *in vitro* την αναστολή διαφόρων λειτουργιών του συστήματος M/M και ότι τα ιόντα ψευδαργύρου αποτελούν έναν από τους παράγοντες που ρυθμίζουν τη λειτουργική δραστηριότητα των κυττάρων αυτών<sup>33</sup>. Μηχανισμοί που προτείνονται για την ερμηνεία αυτών των δράσεων του Zn είναι οι ακόλουθοι:

α. Αλληλεπίδραση του ψευδαργύρου με λειτουργικές ομάδες δομικών στοιχείων της πλασματικής μεμβράνης.

β. Αναστολή διαφόρων ενζύμων της κυτταρικής επιφάνειας (ΑΤΡάση, φωσφολιπάση Α).

γ. Δράση σε υποδοχείς της πλασματικής μεμβράνης.

δ. Αναστολή της οξειδωσης NADPH.

ε. Αναστολή πρόσληψης Ca με αποτέλεσμα και διαταραχή του κυτταρικού μικροσκελετού.

στ. Ελάττωση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων της μεμβράνης.

Οι πρώτες παρατηρήσεις που αφορούσαν τον ψευδάργυρο σε σχέση με τον ΣΔ αφορούσαν την μεγάλη συγκέντρωση του ψευδαργύρου στα νησίδια του Langerhans. Αργότερα αποδείχθηκε η παράταση της δράσεως της ινσουλίνης παρουσία ψευδαργύρου. Τα δύο αυτά γεγονότα έδωσαν αφορμή για την πιθανή σχέση ψευδαργύρου και ΣΔ. Έτσι βρέθηκε ότι πειραματόζωα με έλλειψη ψευδαργύρου είχαν μια μειωμένη κοκκίωση των β-κυττάρων των νησιδίων και μειωμένη ανοχή γλυκόζης<sup>34</sup>.

Σε αρρώστους με ΣΔ (NIDDM και IDDM) έχουν βρεθεί χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου στο πλάσμα και τον όρκο ενώ παρατηρήθηκε αυξημένη απέκκριση ψευδαργύρου από τα ούρα<sup>35-40</sup>.

Η έλλειψη Zn μπορεί να οφείλεται είτε στην μεγάλη απέκκριση από τα ούρα ή στην μειωμένη απορρόφηση από το έντερο ιδίως σε NIDDM διαβητικούς. Η ερμηνεία της μεγάλης απέκκρισης από τα ούρα είναι πολύ φτωχή. Ο Kinlaw και συν. προτείνουν ότι στον NIDDM η μεγάλη απέκκριση από τα ούρα μπορεί να οφείλεται στην δράση της γλυκόζης που όμως δεν είναι οσμωτική ή να σχετίζεται με ορμονικές επιδράσεις ή/και

σε μια διαταραχή νεφρική, πιθανώς γενετική<sup>37</sup>.

Βρέθηκε ότι η υπερψευδαργυρουρία σε διαβητικούς δεν συσχετίζεται πάντα σε χαμηλά επίπεδα Zn στο πλάσμα. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγείται από αυξημένη απορρόφηση Zn, μειωμένη έκκριση Zn από το έντερο ή αυξημένο καταβολισμό των ιστών<sup>41</sup>. Είναι δύσκολη η αξιολόγηση των επιπέδων Zn μεταξύ των διαφόρων ιστών και η συσχέτιση μεταξύ μειωμένων επιπέδων του πλάσματος και των ιστών<sup>42</sup>. Η ομοιοστάση του Zn φαίνεται να μεταβάλλεται σαν συνέπεια της δυσανοχής γλυκόζης. Η απώλεια μπορεί να οδηγήσει σε κατάσταση έλλειψης η οποία δεν συμβαδίζει με μεταβολές από το πλάσμα<sup>43</sup>.

Ο ψευδάργυρος είναι ουσιώδης για ορισμένα ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό και παίζουν σημαντικό ρόλο στην βιοσύνθεση και αποθήκευση της ινσουλίνης στο β-κύτταρο. Σε πρόσφατη όμως μελέτη για τα επίπεδα του ψευδαργύρου, στα δύο πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση του IDDM δεν βρέθηκαν ποσοτικές μεταβολές στη λειτουργία του β-κυττάρου και την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης<sup>44</sup>.

Η χορήγηση ψευδαργύρου διορθώνει την δυσανοχή γλυκόζης και είναι αναγκαία η συμπλήρωσή του σε τέτοιους αρρώστους<sup>45</sup>.

Η έλλειψη Zn μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην μη φυσιολογική λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος<sup>46</sup>. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι μια από τις καλά γνωστές ορμόνες του θυμού που είναι υπεύθυνη για την ωρίμανση και διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων, ο θυμικός παράγον του ορού (STF, serum thymic factor), είναι βιολογικώς δραστικός όταν είναι ενωμένος με ιόντα ψευδαργύρου. Με την μορφή αυτή (Zn-STF), ονομάζεται θυμουλίνη (thymulin). Εξαιτίας του γεγονότος ότι έχουν βρεθεί χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου σε διαβητικούς και ότι υπάρχουν διαταραχές στη λειτουργία του T-λεμφοκυττάρου έγινε προσπάθεια συσχετισμού σε IDDM διαβητικούς και βρέθηκε ότι υπήρχαν χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου που δεν σχετίζονται με τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και παράλληλα σημαντικά μειωμένα επίπεδα δραστικής μορφής θυμουλίνης τα οποία δεν ήταν αποτέλεσμα μειωμένης σύνθεσης και έκκρισης από τον θυμό αλλά αντανακλούσε τον χαμηλό περιφερικό κορεσμό σε ψευδάργυρο<sup>47</sup>.

#### Χρώμιο (Cr)

Το χρώμιο αποτελεί ουσιώδες ιχνοστοιχείο απαραίτητο για τη διατήρηση του φυσιολογικού

μεταβολισμού της γλυκόζης όχι όμως και φάρμακο για την θεραπεία των διαταραχών του μεταβολισμού των υδατανθράκων.

Πολλές παρατηρήσεις υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός ειδικού οργανικού συμπλέγματος χρωμίου το οποίο μπορεί να παραχθεί από τη ζυθοζύμη και έχει κατά πολύ μεγαλύτερη βιολογική δράση από τα ανόργανα αλάτα του χρωμίου. Το σύμπλεγμα αυτό που αποτελείται από χρώμιο, νικοτινικό οξύ και πιθανώς ένα πεπτίδιο, καλείται «παράγων ανοχής γλυκόζης» (glucose tolerance factor) και ενισχύει τη δράση της ινσουλίνης *in vitro*<sup>48</sup>.

Η έλλειψη του χρωμίου ενοχοποιήθηκε σαν μια αιτία του ΣΔ. Ποντίκια και πύθιοι που παρέμειναν σε χαμηλή διαίτα χρωμίου εμφάνισαν αύξηση της γλυκόζης του αίματος και των λιπιδίων, διαταραχές που αναστράφηκαν με τη χορήγηση οργανικών αλάτων του χρωμίου<sup>49,50</sup>. Άνθρωποι που βρέθηκαν σε ολική παρεντερική αγωγή με ανεπαρκή ποσότητα χρωμίου, ανέπτυξαν διαβήτη ο οποίος απαντούσε στη χορήγηση χρωμίου<sup>51</sup>. Δυσανοχή υδατανθράκων που σχετίστηκε με τροφική έλλειψη πρωτεϊνών βελτιώνεται με συμπληρώματα χρωμίου. Σε άλλες εργασίες, ο GTF που εκχυλίστηκε από ζυθοζύμη, έδωσε αμφιλεγόμενη βελτίωση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων σε γενετικά διαβητικά ποντίκια όταν δόθηκε παρεντερικά, σε σύγκριση με το ανόργανο χρώμιο που δεν βρέθηκε να είναι δραστικό όταν δόθηκε *per os*<sup>52</sup>.

Χορήγηση 9 gr ημερησίως ζυθοζύμης για 8 εβδομάδες είχε σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση της ανοχής γλυκόζης από το στόμα, μείωση της χοληστερόλης και των ολικών λιπιδίων και μια μείωση στην έκκριση ινσουλίνης, σε μια ομάδα ηλικιωμένων διαβητικών<sup>53</sup>.

Πρόσφατα σε μια διπλή τυφλή μελέτη χορηγήθηκε ανόργανο χρώμιο (CrCl), ζυθοζύμη, εκχύλισμα ζυθοζύμης χωρίς GTF και placebo και προσδιορίστηκε το χρώμιο στα ερυθρά, το πλάσμα, τα ούρα και τις τρίχες και εκτιμήθηκε η επίδραση του χρωμίου στον μεταβολισμό των υδατανθράκων με παραμέτρους τη γλυκόζη του πλάσματος νηστείας, τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη, τη χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, το γλυκαγόνο και το C. πεπτίδιο<sup>54</sup>. Βρέθηκε ότι αυξήθηκαν οι αποθήκες του χρωμίου κατά 25% στις τρίχες και τα ερυθρά. Εν τούτοις η γλυκόζη του πλάσματος νηστείας και τα λιπίδια δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Αντίθετα βρέθηκε σημαντική αύξηση στη μεταγευματική ινσουλίνη. Τα ευρήματα αυτά

πρέπει να παραλληλισθούν με τα παλαιότερα εκείνα που έλεγαν ότι το χρώμιο με τη μορφή του GTF ισχυροποιεί τη δράση της ινσουλίνης *in vitro*. Έτσι στους διαβητικούς που μελετήθηκαν είτε η δραστηριότητα της ινσουλίνης και η χρησιμοποίηση των υδατανθράκων δεν επηρεάστηκαν και πρέπει να είναι ανεξάρτητα από τον διαθέσιμο GTF, ή διαφορετικά τα από του στόματος συμπληρώματα δεν κατορθώνουν να αυξήσουν τον διαθέσιμο GTF. Στην περίπτωση που έχουμε αύξηση στον GTF σημαίνει ότι αυτός δεν αυξάνει την δραστηριότητα της εξωγενούς ή ενδογενούς ινσουλίνης.

Επειδή η εργασία αυτή περιελάμβανε και κτωοικούς αρρώστους στους οποίους χορηγήθηκε ινσουλίνη και όπου ο ανταγωνισμός της ινσουλίνης είναι δεδομένος, ο GTF δεν βελτίωσε την ανικανότητα της ινσουλίνης στο να λειτουργήσει με την φυσιολογική της δραστηριότητα άσχετα με το αν υπήρχε βλάβη στον υποδοχέα ή στο επίκεδο μετά τον υποδοχέα.

Η άλλη περίπτωση ήταν να μην είχαμε αύξηση του GTF λόγω μειωμένης απορρόφησης μια άποψη που φαίνεται πιθανή αν σκεφθεί κανείς ότι το MB του GTF είναι περίπου 400-600 daltons και τα πεπτίδια που είναι πάνω από 250 daltons διασπώνται υπό την επίδραση της πεπτιδάσης και υδρολύονται κατά την διάρκεια της πέψης.

Το πιο κτυπητό όμως εύρημα είναι η αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης μετά την δοκιμασία γεύματος μαζί με ζυθοζύμη. Πρέπει να συμπεράνουμε ότι ο GTF αλληλεπιδρά με κάποιον παράγοντα εντέρου και διεγείρεται η έκκριση ινσουλίνης. Έχει περιγραφεί ένας αριθμός τέτοιων παραγόντων που όμως δεν έχει πειραματικά αποδειχθεί η σχέση τους με τον GTF (incretins). Το γεγονός ότι είχαμε αύξηση ινσουλίνης μετά από χορήγηση ζυθοζύμης πλούσιας σε GTF που δεν ανταποκρίθηκε στους υδατάνθρακες και τα λιπίδια (1) ή ήταν ανθεκτικοί στην ινσουλίνη ή (2) η ινσουλίνη ήταν ανιχνεύσιμη ανοσολογικά αλλά δεν ήταν δραστική βιολογικά και ήταν με την μορφή τη λιγότερο δραστική, της προΐνσουλίνης.

Επομένως λίγα είναι γνωστά όσον αφορά τη δράση του χρωμίου ή του GTF στην έκκριση της ινσουλίνης. Ακόμη υπάρχουν πειραματικές αναφορές ότι το χρώμιο μειώνει την έκκριση ινσουλίνης σε απομονωμένο παγκρεατικό ιστό<sup>55</sup>.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι ενδεχόμενα η έλλειψη χρωμίου μπορεί να επι-

βαρύνει προϋπάρχοντα ΣΔ και ίσως απαιτηθεί παρεντερική χορήγηση GTF ή τροποποίηση του GTF ώστε να καταστεί ικανός για απορρόφηση από το έντερο, παράλληλα με την κύρια αγωγή. Επί του παρόντος είναι επιτακτική η εξεύρεση κατάλληλης μεθόδου για την εκτίμηση του GTF στα διάφορα βιολογικά υγρά γεγονός που θα βοηθήσει στην έρευνα η οποία έχει ακόμη να διανύσει αρκετό δρόμο όσον αφορά τη δράση του χρωμίου στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και την δράση της ινσουλίνης.

#### Βανάδιο (V<sub>a</sub>)

Το βανάδιο είναι ένα σπάνιο στοιχείο με ΑΒ 51 και έχει πάρει το όνομά του από μία Νορβηγική θεότητα. Τα ανόργανα οξέα του παράγονται από την διάλυση του πεντοξειδίου του βαναδίου σε νερό με μια μεγάλη ποικιλία ενυδάτωσης. Από αυτά προέρχονται τα άλατα του βαναδίου.

Τα ιόντα των αλάτων του βαναδίου τα οποία έχουν πολύ μικρό Μ.Β. μιμούνται τις περισσότερες από τις δράσεις της ινσουλίνης σε μια ποικιλία κυττάρων.

Per os χορήγηση σε διαβητικά υπεργλυκαιμικά ποντίκια τα άλατα βαναδίου μιμούνται τη δράση της ινσουλίνης όσον αφορά την πρόσληψη της γλυκόζης και τον μεταβολισμό της και οδηγεί σε νορμογλυκαιμία και μερικώς αναβολικές καταστάσεις<sup>56,57</sup>.

Η χορήγηση του βαναδίου μειώνει τη γλυκόζη του αίματος χωρίς να μεταβάλλει τα επίπεδα ινσουλίνης.

Συντηρούν την ιστική ανταπόκριση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα του ηπατικού γλυκογόνου και ακόμη ενεργοποιούν νέα σύνθεση ενζύμων κλειδιών για τον μεταβολισμό των υδατανθράκων<sup>58</sup>.

Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι η per os χορήγηση αλάτων βαναδίου σε διαβητικά ποντίκια ομαλοποιούν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Η μείωση των επιπέδων της γλυκόζης μπορεί να οφείλεται σε διέγερση της πρόσληψης της γλυκόζης, σε οξείδωση της γλυκόζης και σύνθεση γλυκογόνου. Τα επίπεδα της ινσουλίνης παραμένουν χαμηλά γεγονός που δείχνει ότι η μείωση του σακχάρου οφείλεται προφανώς στη μιμητική δράση του βαναδίου προς την ινσουλίνη.

Η χορήγηση βαναδίου per os για αρκετές εβδομάδες σε διαβητικά ποντίκια δεν προκαλεί ανιχνεύσιμη τοξικότητα στο ήπαρ και τους νεφρούς.

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα ιόντα του βα-

ναδίου μιμούνται τις δράσεις της ινσουλίνης παραμένει σκοτεινός. Φαίνεται όμως ότι είναι αποτέλεσμα της δράσης τους μέσω του μηχανισμού στο επίπεδο μετά τον υποδοχέα.

Σε διαφοροποίηση από την ινσουλίνη τα ιόντα του βαναδίου δεν φαίνεται να διεγείρουν την αυτοφωσφορυλίωση και την ενδογενή φωσφορυλίωση της τυροσίνης στην κινάση του υποδοχέα της ινσουλίνης ή σε άλλες ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες, είτε άμεσα είτε εξαιτίας της γνωστής τους δράσης στην φωσφατάση της φωσφοροτυροσίνης.

Αποτελέσματα πολλών μελετών υποστηρίζουν ένα πιθανό μοντέλο στο οποίο τα ιόντα του βαναδίου που ενεργοποιούν τον μεταβολισμό της γλυκόζης στηρίζονται είτε σε μια εναλλακτική θεωρία καταρράκτη που είναι ανεξάρτητη της ινσουλίνης είτε σε πρώιμα γεγονότα της θεωρίας του καταρράκτη που είναι ινσουλινοεξαρτώμενα.

Και οι δύο αυτές απόψεις του πιθανού μοντέλου δράσης των ιόντων βαναδίου παρουσιάζουν μεγάλο κλινικό ενδιαφέρον γιατί τα αρχικά (πρώιμα) γεγονότα (δράσεις) της ινσουλίνης δυνατόν να καταστούν ανενεργή σαν αποτέλεσμα βαρειάς υπερινσουλιναιμίας συμμετέχοντας έτσι στην αντίσταση της ινσουλίνης.

Επίσης τελευταία δημοσιεύθηκε μία αποδεδειγμένη δράση του βαναδίου στα παγκρεατικά κύτταρα που υποδηλώνει ότι το βανάδιο μιμείται τη δράση της ινσουλίνης στην αντιγραφή του γόνου της παγκρεατικής αμυλάσης<sup>59</sup>.

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έγινε εντυπωσιακή πρόοδος που αφορούσε στην κατανόηση της δομής και πραγματοποιήθηκε με την διευκρίνιση της σειράς των αμινοξέων. Αυτό πραγματοποιήθηκε με την διευκρίνιση της σειράς των αμινοξέων του υποδοχέα και της αναγνώρισής τους ότι αποτελούν μια ειδική πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης που ενεργοποιείται από την ινσουλίνη<sup>60</sup>. Αντίθετα η έρευνα που αφορά τα κυτταρικά γεγονότα μακριά από την σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα εκείνα δηλαδή που αφορούν την ενεργοποίηση του υποδοχέα και την μεταβολική έκφραση διαφόρων γεγονότων (π.χ. αυξημένη δραστηριότητα μεταφοράς γλυκόζης (GTA) και μεταβολισμός γλυκόζης) ήταν πολύ αργή<sup>61</sup>. Αυτό κυρίως οφείλεται σε δύο γεγονότα (1) ότι η ινσουλίνη ξεκινά μία πλειάδα κυτταρικών γεγονότων τα οποία δεν μετέχουν σε κοινό μηχανισμό (2) ότι ο κυτταρικός μηχανισμός που εμπλέκεται στη δράση της ινσουλίνης

χρησιμοποιεί και στοιχεία ολόκληρης της μεμβράνης και συστατικά του κυτταροπλάσματος και έτσι προάγεται η συνθετικότητα του συστήματος.

Όταν αποδείχθηκε ότι το βανάδιο μίμειται τις δράσεις της ινσουλίνης στην πρόσληψη της εξόξης και το μεταβολισμό της γλυκόζης στα λιποκύτταρα ποντικού, δημιουργήθηκε ένα καινούργιο ενδιαφέρον για το βανάδιο. Η δράση αυτή φαίνεται είναι ανεξάρτητη από εκείνη που προηγούμενα αναγνωρίστηκε ότι δηλαδή αναστέλλει τη δραστηριότητα της Na-K-ΑΤΡάσης<sup>62</sup>. Πράγματι τα ιόντα του βαναδίου ( $VO_3$ ) πάνω από μια συγκέντρωση 0,1-0,7 nM δεν αναστέλλουν την δραστηριότητα της Na-K-ΑΤΡάσης σε μια ποικιλία κυτταρικών συστημάτων<sup>63</sup>. Αυτό προφανώς οφείλεται στη μεταβολή της κατάστασης οξειδωσης (από  $VO_3$  με +5 κατάσταση οξειδωσης σε  $VO^{+2}$  με +4 κατάσταση οξειδωσης). Το γεγονός αυτό δημιουργεί την υπόθεση όχι όμως και την απόδειξη ότι το  $VO^{+2}$  ιόν μάλλον και όχι το  $VO_3$  είτε μόνο του είτε με γλουταθειόνη (GSH) είναι ο σχετικός χημικός τύπος υπεύθυνος για τις μίμητικές δράσεις της ινσουλίνης.

#### Βιβλιογραφία

1. *Tuvemo T, Gebre-Medhin M.* The role of trace elements in juvenile diabetes mellitus. *Pediatrician* 1983; 12: 213-219.
2. *Paolisso G, et al.* Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia* 1990; 33: 511-514.
3. *Levine C, Coburn JW.* Magnesium, the mimic/antagonist of calcium. *N Engl J Med* 1984; 19: 1253-1254.
4. *Flatman PW.* Magnesium transport across cell membrane. *J Membrane Biol* 1984; 80: 1-4.
5. *Ludi J, Schatzmann HJ.* Some properties at a system for sodium-dependent outward movement of magnesium from metabolizing human red blood cells. *J Physiol* 1987; 390: 367-382.
6. *Lostron AJ, Krahl ME.* Magnesium a second messenger for insulin: ion translocation coupled to transport activity. *Adv Enzyme Regul* 1974; 12: 73-81.
7. *Paolisso G, et al.* Insulin induces opposite changes in plasma and erythrocyte magnesium concentrations in normal man. *Diabetologia* 1986; 29: 644-647.
8. *Reinhart RA.* Magnesium metabolism: a review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2415-2420.
9. *Vanroelen et al.* Serum and erythrocyte magnesium levels in type I and type II diabetics. *Acta Diabetol Lat* 1985; 22: 185-190.
10. *Sjogren A, Floren CH, Nilsson A.* Magnesium, potassium and zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1988; 224: 461-465.
11. *Tonyai S, Motto C, Rayssigney Y, et al.* Erythrocyte membrane in magnesium deficiency. *Ann J Nutr* 1985; 4: 399 Abstract.
12. *Moles KW, McMullen JK.* Insulin resistance and hypomagnesaemia: case report *Br Med J* 1982; 286: 262.
13. *Fink RJ, Kolterman OG, Griffin J, et al.* Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest* 1983 71: 1523-1535.
14. *Ferranini E, Buzzigoli G, Ronadonna R, et al.* Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
15. *Londono JH, Rosenbloom AL.* Serum calcium and magnesium levels after glucagon in children with diabetes. *Diabetes* 1971; 20 (Suppl 1): 365 Abstract.
16. *Mather HM, Nisbet JA, Burton GH, et al.* Hypomagnesaemia in diabetes. *Clin Chim Acta* 1979; 95: 2351-242.
17. *Paolisso G, Sgambato S, Gingliano D, et al.* Impaired insulin-induced erythrocyte magnesium accumulation is correlated to impaired insulin-mediated glucose disposal in Type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988; 31: 910-915.
18. *Rosenbloom AL.* Serum calcium and magnesium decline during oral glucose tolerance testing in children and adolescent with preclinical diabetes mellitus less than normal. *Metabolism* 1977; 26: 1033-1039.
19. *Ponder SV, Brouhard BH, Travis LB.* Hyperphosphaturia and hypermagnesiuria in children with IDDM. *Diab Care* 1990; 13: 437-441.
20. *Paolisso G, Sgambato S, Pizzi G, et al.* Improved insulin response and action by chronic magnesium administration in aged NIDDM subjects. *Diab Care* 1989; 12: 265-269.
21. *Foster HD.* Diabetes mellitus and low environmental magnesium levels. *Lancet* 1987; 2: 633 (letter).
22. *Curry DL, Joy RM, Holley DC, et al.* Magnesium modulation of glucose-induced insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 1977; 101: 203-208.
23. *McNair P, Christiansen C, Madsbad S, et al.* Hypomagnesaemia, a risk factor in diabetic retinopathy. *Diabetes* 1978; 27: 1075-1077.
24. *Cohen L, Laor A, Kitzes R.* Reversible retinal vasospasm in magnesium-treated hypertension despite no significant change in blood pressure. *Magnesium* 1984; 3: 159-163.
25. *Paolisso G, Tirelli A, Coppola L, et al.* Magnesium administration reduces platelet hyperaggregability in NIDDM. *Diab Care* 1989; 12: 167-168.
26. *Mather HM, Levin GE, Nisbet JA.* Hypomagnesaemia and ischemic heart disease in diabetes. *Diab Care* 1982; 5: 452-463.
27. *Raulin J.* Etudes cliniques sur la vegetation. *Ann Sci Natl Botan Biol Vegetale* 1969; 11: 93.
28. *Keilin D, Mann J.* Carbonic anhydrase. Purification and Nature of the enzyme. *Biochem J* 1940; 34: 1163.



29. Pekarek RS, Beisel WR. Effect of endotoxin on serum zinc concentration in the rat. *Appl Microbiol* 1969; 18: 482-484.
30. Berger NA, Skinner AM. Characterization of lymphocyte transformation induced by zinc ions *J Cell Biol* 1974; 61: 45-55.
31. Kazimierzak W, Maslinski C. The effect of zinc ions on selective and nonselective histamine release in vitro. *Agents and Actions* 1974; 4: 1-6.
32. Chrapil M, Weldy PL, Stankova L, et al. Inhibitory effect of zinc ions on platelet aggregation and serotonin release reaction. *Life Sci* 1975; 16: 561-572.
33. Chrapil M. Επίδρασεις του ψευδαργύρου επί των κυττάρων και των βιολογικών μεμβρανών.
34. Boquist L, Lernmark A. Effects of the endocrine pancreas in Chinese hamsters fed zinc deficient diets. *Acta Pathol. Microbiol Scand* 1969; 76: 215-228.
35. Arreola F, Paniagua R, Herrera J, et al. Low plasma zinc and androgen in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Androl* 1986; 16: 151-154.
36. Sjogren A, Edvinsson L, Floren GH, et al. Zinc and copper in striated muscle and body fluids from subjects with diabetes mellitus type I. *Nutr Res* 1986; 6: 147-152.
37. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, et al. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 75: 273-277.
38. Pidduck H, Wren, Evans D. Hyperzincuria of diabetes mellitus and possible genetic implications of this observation. *Diabetes* 1970; 19: 240-247.
39. McNair P, Kullerich S, Christensen C, et al. Hypozincuria in insulin treated diabetes mellitus. Its relation to glucose homeostasis and insulin administration. *Clin Chim Acta* 1981; 112: 343-348.
40. Sjogren A, Floren C-H., Nilsson A. Magnesium, Potassium and Zinc deficiency in subjects with type II diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1988; 224: 461-465.
41. Heisse CC, King JC, Costa FM, et al. Hyperzincuria in IDDM women. Relationship to measures of glycaemic control, renal function and tissue catabolism. *Diabetes care* 1988; 11: 780-786.
42. Raz I, Havivi E. Trace elements in blood cells of diabetic subjects. *Diabetes Res* 1989; 10: 21-24.
43. Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. Zinc nutrition in type I diabetes mellitus: relationship to measures and metabolic control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 577-584.
44. Melchior T, Simonsen KW, Johannessen AC, et al. Plasma zinc concentrations during the first 2 years after diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus: a prospective study. *J Intern Med* 1989; 226: 53-58.
45. Raz I, Kursai D, Katz M. The influence of zinc supplementation of glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Res* 1989; 11: 73-79.
46. Niewoehner CB, Allen JJ, Boosalis M, et al. Role of zinc supplementation in type II diabetes mellitus. *Am J Med* 1986; 81: 63-68.
47. Mocchegiani E, Boemi M, Fumelli P, et al. Zinc dependent low thymic hormone level in type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 932-937.
48. Mertz W, Roginski E. Chromium metabolism: the glucose tolerance factor. In newer trace elements in nutrition. Mertz W, Ed New York, Marcel Dekker 1971: 125-153.
49. Schwarz K, Mertz W. Chromium and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem Biophys* 1959; 85: 292-295.
50. Davidson I, Blackwell. Changes in carbohydrate metabolism of squirrel monkeys with chromium dietary supplementation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968; 127: 66-70.
51. Freund H, Atamian S, Fischer J. Chromium deficiency during total parenteral nutrition. *JAMA*. 1979; 241: 496-498.
52. Tuman R, Doisy R. Metabolic effects of glucose tolerance factor (GTF) in normal and genetically diabetic mice. *Diabetes* 1977; 26: 820-826.
53. Offenbacher E, Pi-Sunyer F. Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly. *Diabetes* 1980; 29: 919-925.
54. Rabinowitz MB, Gonick HC, Levin SR et al. Effects of chromium and yeast supplements on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic men. *Diabetes Care* 1983; 6: 319-327.
55. Chafghazi T, McDaniel M, Lacy P. Chromium induced inhibition of insulin secretion from isolated islets of Langerhans. *Diabetologia* 1980; 18: 229-232.
56. Meyerovitch J, Farfel Z, Sack J, et al. Oral administration of vanadate normalizes blood glucose levels in streptozotocin-treated rats. Characterization and mode of action. *J Biol Chem* 1987; 262: 6658-6662.
57. Gil J, Miralpeix M, Carreras J, et al. Insulin-like effects of vanadate on glucokinase activity and fructose 2,6 bisphosphate levels in the liver of diabetic rats *J Biol Chem* 1988; 263: 1868-1871.
58. Shechter V. Perspectives in Diabetes. Insulin-Mimetic effects of vanadate. Possible implications for future treatment of diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 1-5.
59. Johnson TM, Meisler MH, Bennett MJ, et al. Vanadate induction of pancreatic amylase mRNA in diabetic rats. *Diabetes* 1990; 39: 757-759.
60. Ulrich A, Bell JR, Chen EY, et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature (Lond)* 1985; 313: 756-761.
61. Czech MP. The nature and regulation of the insulin receptor structure and function. *Annu Rev Physiol* 1985; 47: 357-381.
62. Cantley LC. Vanadate is a potent (Na, K) ATPase inhibitor found in ATP derived from muscle. *J Biol Chem* 1977; 252: 7421-7423.
63. Nechay BR. Mechanisms of action of vanadium. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24: 501-524.