

# Ενδορφίνες και ασκορβικό οξύ

**Αναστασία Μπαλντούμα**

*Νοσηλεύτρια ΤΕ, ΜSc, Αιματολογική Κλινική,  
ΠΓΝ Ιωαννίνων, Ιωάννινα*

**Κωνσταντίνος Χαραλαμπόπουλος**

*Παθολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας,  
Ιατρική Σχολή, ΠΓΝ Ιωαννίνων, Ιωάννινα*

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Οι ενδορφίνες παράγονται από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα για την ενδογενή αντιμετώπιση επώδυνων καταστάσεων. Οι φυσιολογικές τους δράσεις φαίνεται ότι δεν περιορίζονται στη ρύθμιση της αίσθησης του πόνου αλλά αφορούν και άλλα συστήματα. Το γεγονός ότι το εξειδικευμένο mRNA, που κωδικοποιεί τη σύνθεσή τους στα ριβοσώματα, περιέχει επίσης την πληροφορία για τη σύνθεση και της ACTH υποδεικνύει ότι ο ρόλος των ενδορφινών βρίσκεται σε συνάφεια με την αντιμετώπιση του στρες κατά γενικότροπο τρόπο. Να περιγραφεί όσο το δυνατόν με ακριβέστερο τρόπο η παραγωγή των ενδορφινών και οι φυσιολογικές τους δράσεις, δίνοντας έμφαση στο ρόλο τους στον οργανισμό. Πραγματοποιήθηκε κριτική ανασκόπηση δημοσιευμένων άρθρων μετά από αναζήτηση στη βάση δεδομένων Medline κατά το χρονικό διάστημα 1973–2004, σχετικά με τη δράση των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων και ειδικότερα της β-ενδορφίνης καθώς και με το μηχανισμό δράσης του ασκορβικού οξέος, στα επίπεδα της β-ενδορφίνης, ως επιβοηθητικού παράγοντα στο σύστημα αναλγησίας. Η ανάλυση του θέματος έδειξε ότι το ασκορβικό οξύ αποτελεί μια επιβοηθητική ουσία απαραίτητη για τη σύνθεση τόσο των ενδορφινών, όσο των κατεχολαμινών αλλά και των στεροειδών ορμονών. Συνεπώς η παρουσία του είναι

# Endorphins and ascorbic acid

**Anastasia Baldouma**

*RN, MSc, Hematologic Clinic, University General Hospital of Ioannina,  
Ioannina, Greece*

**Konstantinos Charalabopoulos**

*Associate Professor of Physiology, Clinical Unit,  
Medical School, University General Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece*

University General Hospital Ioannina

**ABSTRACT** Endorphins are produced by the Central Nervous System as an endogenous reaction to painful conditions. Under normal conditions their role is not limited to the regulation of pain only but affects other systems too. The fact that the specialized mRNA, which encodes for the endorphin synthesis in the ribosomes, also includes the information for the synthesis of ACTH, indicates that the role of endorphins is correlated with the response to stress conditions in general. The aim of the present study was the most precise as possible description of the way endorphins are produced and their physiological actions, emphasizing their role in the organism. Published articles related to the operation of endogenous opioid peptides and more specifically to that of β-endorphin as well as the ascorbic acid which represents a contributing factor to the whole function of the analgesic system are critically reviewed. A search in the Medline database between the years 1973–2004 was used. Regarding the ascorbic acid it is concluded that it functions as a supplemental substance essential to the synthesis of endorphins, catecholamines and steroid hormones. Consequently, its presence is of high importance to all stages of an organism's response to stress. In addition to the above, ascorbic

ζωτικής σημασίας για όλα τα στάδια της απάντησης του οργανισμού στο stress. Από την άλλη πλευρά το ασκορβικό οξύ, αποτελεί και το σημαντικότερο εκκαθαριστή ελευθέρων ριζών, των οποίων η παραγωγή αυξάνεται σημαντικά με το stress.

#### Λέξεις-κλειδιά:

- Ενδογενή οπιοειδή • Β-ενδορφίνη • Αναλγησία
- Άσκηση • Ηλεκτροβελονισμός • Καρκίνος • Ημικρανίες
- Βιταμίνη C • Οξειδωτικό stress

#### Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Αναστασία Μπαλντούμα

Πατριάρχου Αθηνάγορα 21, 454 44 Ιωάννινα

Τηλ. 26510 39 054, 6944 410 981, Fax. 26510 39 054

E-mail: ampaldouma@yahoo.gr

acid is the most important scavenger of free radicals, whose levels are highly increased under stressful conditions.

#### Key words:

- Endogenous opioids • B-endorphin • Analgesia
- Physical exercise • Electroacupuncture • Cancer • Migraine
- C vitamin • Oxidative stress

#### Corresponding author

Anastasia Baldouma

21 Patriarch Athinagora street, GR-454 44 Ioannina, Greece

Tel. 26510 39 054, 6944 410 981, Fax. 26510 39 054

E-mail: ampaldouma@yahoo.gr

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πρώτα ενδογενή οπιοειδή απομονώθηκαν από τον Hughes το 1975 από τον εγκέφαλο χοίρων και ήταν τα πενταπεπτίδια λευκίνη-εγκεφαλίνη και μεθειονίνη-εγκεφαλίνη. Αργότερα απομονώθηκε η β-ενδορφίνη και σχετικά πρόσφατα και η δυνορφίνη.<sup>1,2</sup>

Τα ενδογενή οπιοειδή είναι πεπτίδια με δραστηριότητα παρόμοια με αυτή της μορφίνης. Σχηματίζονται από τα νευρικά κύτταρα των πολυαριθμών τμημάτων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και του γαστρεντερικού σωλήνα. Είναι γνωστό ότι τα ενδογενή οπιοειδή (κυρίως η β-ενδορφίνη) απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια ενός στρεσογόνου ερεθίσματος και αντιδρούν με τους περιφερικούς υποδοχείς των οπιοειδών με σκοπό να αναστείλουν τον πόνο στις φλεγμονές των επιμύων πειραματικά. Τα πεπτίδια αυτά διεγείρουν τη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, επηρεάζουν την έκκριση κάποιων ορμονών και μειώνουν την ευαισθησία στον πόνο. Η β-ενδορφίνη θεωρείται πεπτίδιο που συμμετέχει στο κατιόν σύστημα ελέγχου του πόνου επηρεάζοντας τη δραστηριότητα των νευρώνων των οπίσθιων κερμάτων του νωτιαίου μυελού.<sup>3</sup>

Στην ίδια οικογένεια ενδογενών οπιοειδών συμμετέχουν η εγκεφαλίνη μεθειονίνης και η εγκεφαλίνη λευκίνης.<sup>4</sup> Οι εγκεφαλίνες προέρχονται από ένα πρόδρομο μόριο, την προεγκεφαλίνη, και ανευρίσκονται στους

νευράξονες αρκετών νευρικών κυττάρων. Η δυνορφίνη προέρχεται από την πρόδρομη ουσία προ-νεο-ενδορφίν-δυνορφίνη ή προδυνορφίνη και βρίσκεται διάσπαρτη σχεδόν σ' όλο τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο σωλήνα όπως στη μέλαινα ουσία και στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού.<sup>5</sup>

Η β-ενδορφίνη παράγεται από μια πρόδρομη ουσία, την προοπινομελανικορτίνη (POMC), ένα προϊόν του υποθαλάμου, από την οποία παράγονται επίσης η φλοιοτρόπος (ACTH) και η μελανοτρόπος ορμόνη (MSH). Από κάθε μόριο της POMC παράγεται μόνον ένα μόριο β-ενδορφίνης. Οι μεγαλύτερες ποσότητες β-ενδορφίνης παράγονται στον πρόσθιο και διάμεσο λοβό της υπόφυσης, στον οποίο αν και οι ποσότητες της β-ενδορφίνης είναι περισσότερες εντούτοις το μεγαλύτερο μέρος του ακετυλιώνεται και χάνει την αναλγητική του δράση.<sup>4</sup> Μεγάλες συγκεντρώσεις της β-ενδορφίνης βρίσκονται στον τοξοειδή πυρήνα του μέσου βασικού υποθαλάμου και στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας που βρίσκεται στον προμήκη. Από τον τοξοειδή πυρήνα προβάλλουν ίνες που περιέχουν β-ενδορφίνη στην προοπτική περιοχή, γύρω από τον πρόσθιο σύνδεσμο και στην περί τον υδραγωγό φαϊά ουσία.

Τέσσερις ευδιάκριτες ενδορφίνες έχουν προσδιοριστεί μέχρι σήμερα. Αυτές είναι τα πολυπεπτίδια: α-ενδορφίνη με 16 αμινοξέα, β-ενδορφίνη με 31 αμινοξέα,

γ-ενδορφίνη με 17 αμινοξέα και δ-ενδορφίνη με 27 αμινοξέα.

### ΤΡΟΠΟΙ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΡΦΙΝΩΝ

Η αντίληψη του πόνου και η ηδονή κατανοούν από τον εγκέφαλο μέσω της μετάδοσης νευρικών ώσεων, οι οποίες αναμεταδίδονται μεταξύ των νευρικών κυττάρων από χημικούς αγγελιοφόρους γνωστούς ως νευρομεταβιβαστές. Οι ενδορφίνες συμπεριλαμβάνονται σε μία νέα σχετικά οικογένεια χημικών ουσιών του εγκεφάλου, τα νευροπεπτίδια.<sup>6</sup>

Τα νευροπεπτίδια είναι αλυσίδες αμινοξέων με διακύμανση στο μήκος τους, που λειτουργούν κυρίως ως χημικοί αγγελιοφόροι, λίγο διαφορετικοί από τους νευρομεταβιβαστές και ονομάζονται νευροδιαμορφωτές.<sup>7</sup> Οι νευροδιαμορφωτές συνδέονται με ειδικές λειτουργίες όπως του πόνου και της ηδονής.<sup>8</sup> Ο καταβολισμός (ενζυματική διάσπαση) των μορίων ενδορφίνης από πεπτιδάσες, δείχνει να είναι ο κύριος μηχανισμός για την αδρανοποίησή τους.<sup>6</sup>

Οι νευρώνες που περιέχουν υψηλή συγκέντρωση ενδορφινών σε περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, εμπλέκονται στην αντίληψη του πόνου και της συναισθηματικής εμπειρίας. Η ύπαρξη υποδοχέων των οπιοειδών στους πλησίον νευρώνες επιτρέπει στις ενδορφίνες να εκπληρώνουν τη λειτουργία τους σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις.

Η κύρια δράση των ενδορφινών είναι ο έλεγχος του πόνου, που επιτελείται μέσω του παρακάτω μηχανισμού. Με τη διέγερση των περιφερικών υποδοχέων του πόνου στο δέρμα παράγονται νευρικές ώσεις, οι οποίες διατρέχουν μια ανοδική κεντρομόλο οδό από το νωτιαίο μυελό προς το θάλαμο και μετά προς τους αισθητικούς και κινητικούς φλοιούς.<sup>9</sup> Οι υποδοχείς του πόνου προωθούν τα αλγογόνα ερεθίσματα με την απελευθέρωση από τους διεγερμένους νευρώνες ενός μεταβιβαστή που ονομάζεται ουσία P. Η ουσία P διεγείρει άλλους νευρώνες στα ραχιαία κέρατα του νωτιαίου μυελού. Οι διαβιβαστές αυτοί των νευρώνων, που περιέχουν την ουσία P, τη διαχέουν μέσω του συναπτικού υγρού μεταξύ των νευρώνων και η ουσία P προσδένεται σε θέσεις των ειδικών υποδοχέων στη μετασυναπτική μεμβράνη και στις δύο πλευρές του νωτιαίου σωλήνα. Οι νευρώνες που είναι ευαίσθητοι στην ουσία P στέλνουν στη συνέχεια το αλγογόνο μήνυμα στον εγκέφαλο.

Το μόριο της ενδορφίνης εκκρίνεται από το νευράξονα και διέρχεται γρήγορα κατά μήκος της συναπτικής σχισμής προς τη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα. Εκεί η ενδορφίνη αλληλεπιδρά με τις θέσεις του ειδικού υποδοχέα της πάνω στον παρακείμενο νευρώνα, προκαλώντας αναστολή.<sup>8</sup> Οι νευρώνες που περιέχουν ενδορφίνη εκκρίνουν και εγκεφαλίνη. Οι εγκεφαλίνες εκκρινόμενες από τους νευρώνες που περιέχουν ενδορφίνη, αναστέλλουν την έκκριση της ουσίας P στη σύναψη, με αποτέλεσμα ο μετασυναπτικός νευρώνας υποδοχής στο νωτιαίο μυελό να διεγείρεται πολύ ασθενώς και έτσι να στέλνει λιγότερες ώσεις πόνου προς τον εγκέφαλο.<sup>8</sup>

Παράλληλα οι νευροορμόνες εκτός από την αναστολή της αντίληψης του πόνου δρουν έμμεσα, αυξάνοντας τη ροή αίματος στους ιστούς ή στις περιοχές που πονούν, έτσι ώστε να αυξηθεί η παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου στις προβληματικές περιοχές. Οι φυσικές δράσεις της ενδορφίνης έχουν ένα μεγάλο εύρος που καλύπτει από τη θερμοκρασία μέχρι και την αίσθηση της ευεξίας.<sup>3</sup>

Οι ενδορφίνες απελευθερώνονται στο ανθρώπινο σώμα κατά τη διάρκεια ψυχοσωματικού στρες ή πόνου. Η έκκριση των ενδορφινών στο σύστημα σε τέτοιες καταστάσεις γίνεται συχνά αισθητή ως ζάλη ή «νευρική» αίσθηση στο στομάχι. Εντούτοις το ποσό της ενδορφίνης που απελευθερώνεται από άτομο σε άτομο ποικίλει, έτσι ώστε ένα ερέθισμα που υποκινεί μια σημαντική έκκριση σε ένα άτομο να μην προκαλεί απαραίτητα το ίδιο και σε κάποιο άλλο.

Εκτός από τον πόνο και το στρες, έκκριση ενδορφίνης μπορεί να προκαλέσουν και διάφορα είδη τροφών, όπως π.χ. η σοκολάτα.<sup>10</sup> Μια πιο ασυνήθιστη δραστηριότητα που θεωρείται ότι είναι σε θέση να υποκινήσει την έκκριση ενδορφίνης στο σώμα είναι το γέλιο. Διάφορες μελέτες αναφέρουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ χρόνιου πόνου και ανεπάρκειας ενδορφίνης, όπου τα επίπεδα ενδορφίνης είναι χαμηλά.<sup>10</sup>

Γενικά οι ενδορφίνες ανευρίσκονται σε ένα πλήθος ιστών και οργάνων μεταξύ των οποίων η καρδιά και τα γάγγλια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενώ οι υποδοχείς των ενδορφινών απαντώνται και στα αγγεία της συστηματικής κυκλοφορίας καθώς και στα στεφανιαία αγγεία. Πιστεύεται ακόμη ότι τα ενδογενή οπιοειδή μπορεί να επηρεάσουν την καρδιακή συχνότητα με κεντρικούς μηχανισμούς που αφορούν στη διέγερση του παρασυμπαθητικού και στην αναστολή του

συμπαθητικού συστήματος.<sup>3</sup> Η δράση των ενδογενών οπιοειδών στο καρδιοαγγειακό σύστημα εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους καθώς και από τον τύπο τους. Σε μικρές φυσιολογικές συγκεντρώσεις φαίνεται ότι ασκούν στο μυοκάρδιο θετική ινότροπη δράση, ενώ σε φαρμακολογικές δόσεις αρνητική. Στα αγγεία η δράση τους θεωρείται αγγειοσυσπαστική, ενώ η καρδιακή συχνότητα μπορεί να μειωθεί μέσω πνευμονογαστρικών αντανακλαστικών.

Οι ενδορφίνες ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα σε καταστάσεις στρες και βοηθούν στην καλύτερη κυκλοφορία του αίματος. Επίσης έχουν αντιγηραντική δράση, διατηρώντας τα εγκεφαλικά κύτταρα νέα και υγιή.

Πολλά άρθρα αναφέρονται σε μετρήσεις των επιπέδων της β-ενδορφίνης πριν και μετά την ανακούφιση του καρκινικού πόνου. Οι Lopez et al όπως και η Μυστακίδου, βρήκαν χαμηλά επίπεδα ενδορφίνης στο πλάσμα ασθενών με φτωχή ανταπόκριση στον πόνο, σε καρκίνο του μαστού, των πνευμόνων και του εντέρου.<sup>11,12</sup> Μετά τη χορήγηση αναλγητικής αγωγής, που δεν περιείχε οπιοειδή, παρατήρησαν αύξηση των επιπέδων της β-ενδορφίνης στο πλάσμα των ασθενών.<sup>11,12</sup> Αργότερα οι Nabil et al κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα.<sup>13</sup> Ειδικότερα τα επίπεδα της β-ενδορφίνης στο πλάσμα ασθενών που έπασχαν από καρκίνο με ποσοστό πόνου υψηλό (7–10 της αναλογικής κλίμακας) ήταν εξαιρετικά μειωμένα μέχρι και ανύπαρκτα, ενώ μετά τη χορήγηση αναλγητικής θεραπείας με οπιοειδή και την ελάττωση του πόνου (3–4 της κλίμακας), τα επίπεδα της β-ενδορφίνης αυξήθηκαν πάρα πολύ.<sup>13</sup>

Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων σχετικές με την παρακολούθηση του καρκινικού πόνου σε σχέση με τα επίπεδα της β-ενδορφίνης.<sup>14</sup>

Η σχέση της β-ενδορφίνης και της χρόνιας ημικρανίας έχει απασχολήσει πολλούς ερευνητές. Τα επίπεδα στο πλάσμα της β-ενδορφίνης βρέθηκαν σημαντικά ελαττωμένα σε ασθενείς που υπέφεραν από χρόνιες ημικρανίες. Οι ασθενείς αυτοί, επίσης παρουσίασαν χαμηλά επίπεδα β-λιποτροπίνης<sup>15</sup> και συνοδεύονταν από μια χαμηλή ικανότητα άμεσης αντίδρασης του ενδορφινικού συστήματος, που μπορεί να οφειλόταν σε έλλειψη αναλγητικών νευρομεταβιβαστών σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου.<sup>16</sup>

Το μηχανισμό δράσης των ενδογενών οπιοειδών και κυρίως της β-ενδορφίνης εκμεταλλεύεται η ιατρική και κυρίως η φυσικοθεραπεία για τον έλεγχο του πόνου. Είναι γνωστό ότι οι εφαρμογές μέσω, όπως η ηλεκτροθεραπεία ή ο ηλεκτροβελονισμός, υποστηρίζουν το αναλγητικό αποτέλεσμα και αυξάνουν την έκκριση των ενδορφινών.

Ο ηλεκτροβελονισμός συχνότητας 2–15 Hz για 30 min προκαλεί σημαντική αύξηση της β-ενδορφίνης. Το αναλγητικό αποτέλεσμα του ηλεκτροβελονισμού, όπως έχει αποδειχθεί σε πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού, επιτυγχάνεται με την έντονη παρουσία τριών νευροδιαβιβαστικών ουσιών, της ενδορφίνης, της δυνορφίνης και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος. Η αναλγητική δράση στο επίπεδο του μεσεγέφαλου επιτυγχάνεται κυρίως με την εγκεφαλίνη και δευτερευόντως με τις μονοαμίνες σεροτονίνη και νορεπινεφρίνη. Το υποθάλαμο-υποφυσιακό σύστημα ενεργοποιείται και δρα αναλγητικά μέσω της β-ενδορφίνης και της φλοιοτρόπου ορμόνης.<sup>17–19</sup>

Οι Peets & Pomeranz και λίγο αργότερα ο Takesige έδειξαν ότι διαγονιδιακά ζώα, όπως πίθηκοι και επίμυες με γενετική ανεπάρκεια οπιούχων, έχουν μειωμένη ανταπόκριση στο βελονισμό, λόγω ενός χαμηλού επιπέδου ενδορφινεργικού συστήματος ελέγχου του πόνου.<sup>20,21</sup>

Οι Pomeranz & Stux το 1991 αναφέρουν ότι σε πειραματόζωα, τα επίπεδα β-ενδορφίνης αυξάνουν σημαντικά στο περιφερικό αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό κατά τη διάρκεια του ηλεκτροβελονισμού, ενώ αντίθετα μειώνονται στο ΚΝΣ. Η χορήγηση όμως ναλοξόνης καταργεί τα παραπάνω αποτελέσματα που παράγονται από τη χρήση του ηλεκτροβελονισμού.<sup>22</sup>

Οι Stener et al της αναφέρουν ότι οι επαναλαμβανόμενες χαμηλής συχνότητας 2 Hz συνεδρίες με ηλεκτροβελονισμό αύξησαν σημαντικά τα επίπεδα της β-ενδορφίνης στον υποθάλαμο και στο πλάσμα των αρουραίων.<sup>23</sup>

Μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας ασχολείται με την εμπλοκή των ενδορφινών και της άσκησης στον έλεγχο του πόνου. Ίσως το κοινό σημείο αναφοράς είναι το στρες, που προκαλεί η άσκηση και αυτό με τη σειρά του προκαλεί έκκριση ενδορφινών. Η άσκηση, για να προκαλέσει αύξηση της β-ενδορφίνης, πρέπει να έχει μέτρο σε κάποια χαρακτηριστικά μεγέθη, όπως τη διάρκεια και την ένταση. Ειδικά η ένταση πρέπει να είναι

σε υπομέγιστα ή μέγιστα επίπεδα (>80% της μέγιστης δύναμης)<sup>24</sup> και η διάρκεια από 30–60 min.<sup>25</sup> Κατά τη διάρκεια της μέγιστης άσκησης παρατηρήθηκε αύξηση εκτός από τη β-ενδορφίνη και στις τιμές της κορτιζόνης, της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης.<sup>26</sup>

Οι Theoren et al έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια της άσκησης τα επίπεδα της β-ενδορφίνης είναι περισσότερο αυξημένα στην κυκλοφορία συγκριτικά με την υπόφυση. Επίσης παρατήρησαν αύξηση στη συγκέντρωση της β-ενδορφίνης και στα επινεφρίδια, κατά τη διάρκεια της άσκησης, ως απάντηση του οργανισμού σε έντονες καταστάσεις στρες, όπως μπορεί να συμβαίνει κατά τη διεκπεραίωση μιας άσκησης.<sup>27</sup>

Σημαντική αύξηση διαπιστώθηκε στη συγκέντρωση της β-ενδορφίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των αρουραίων που εκπαιδεύτηκαν να τρέξουν αυθόρμητα, σε σχέση με αυτούς που δεν έτρεξαν. Οι τιμές της β-ενδορφίνης στους αρουραίους παρέμειναν αυξημένες για 48 ώρες μετά το πέρας της άσκησης.<sup>28</sup>

Σε μια άλλη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε από τους Goldfarb et al σε 12 μαθητές κολεγίου, παρατηρήθηκε σταδιακή αύξηση των ενδορφινών παράλληλα με την προοδευτικά αυξανόμενη διάρκεια και ένταση της άσκησης.<sup>29</sup>

Αρκετές εργασίες ασχολούνται με τη δραστηριότητα των ενδογενών οπιοειδών και ειδικά της β-ενδορφίνης σε αναερόβια ή αερόβια άσκηση. Έτσι όταν κυριαρχεί η αναεροβική άσκηση, η συμπεριφορά της β-ενδορφίνης βασίζεται στο βαθμό της μεταβολικής απαίτησης, υποδηλώνοντας μία επίδραση των ενδογενών οπιοειδών στην αναεροβική ικανότητα ή στην ανοχή στην οξέωση.<sup>30</sup> Η φυσική άσκηση, με αύξηση κυρίως των αναερόβιων προσπαθειών οδηγεί σε μία αύξηση της β-ενδορφίνης, η ποσότητα της οποίας συσχετίζεται με το βαθμό συγκέντρωσης του γαλακτικού οξέος.<sup>31</sup> Η χρόνια άσκηση, ο αεροβικός χορός, ο μαραθώνιος δρόμος (παρατεταμένη άσκηση, μεγάλης έντασης) φαίνεται ότι επηρεάζουν την έκκριση ενδορφινών.<sup>32</sup>

Η β-ενδορφίνη, η οποία εκλύεται στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της άσκησης, ίσως έχει μία ορμονική δράση που αυξάνει τελικά την πρόσληψη της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της μυϊκής δραστηριότητας. Αυτό το πεπτίδιο ή οι μεταβολίτες του ίσως είναι εν μέρει υπεύθυνοι για την ανεξάρτητη από την ινσουλίνη απορρόφηση της γλυκόζης κατά την άσκηση.<sup>6</sup> Μεγάλο ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η σχέση της ενδορφίνης με

την ευφορία των δρομέων. Ευφορία και ηδονή αναφέρεται από πολλούς δρομείς κατά τη διάρκεια του αγώνα. Τα τελευταία χρόνια συνηθίζεται να συσχετίζονται αυτά τα συναισθήματα (the runners high) με αύξηση των ενδορφινών στον εγκέφαλο.<sup>33</sup>

Αυξημένα επίπεδα ενδορφινών, σε απάντηση στην άσκηση, ίσως διαμεσολαβούν για μεταβολές που προκαλούνται από τη φυσική δραστηριότητα στην κατάσταση της ψυχικής διάθεσης. Ειδικότερα σε αθλητές μεγάλων αποστάσεων μετά από 40–80 min τρεξίματος παρουσιάστηκε λιγότερη ψυχολογική ένταση και αναφέρθηκαν συναισθήματα ηρεμίας, ευφορίας και αγαλλίασης. Μετά τη χορήγηση ναλοξόνης (ανταγωνιστής οπιοειδών) από το στόμα τα συναισθήματα των αθλητών αντιστράφηκαν.<sup>34</sup> Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν οι Allen & Coen.<sup>33</sup> Οι αθλητές μετά από την εκτέλεση αναερόβιας άσκησης με μεγάλη ένταση ήταν πιο ήρεμοι, πιο χαλαρωμένοι και ένιωθαν ευχάριστα, δεν ανέφεραν συναισθήματα θυμού, απογοήτευσης ή οξυθυμίας. Αντίθετα, οι αθλητές που τους χορηγήθηκε πριν την άσκηση ναλοξόνη από το στόμα, δεν παρουσίασαν κάποια αλλαγή στη διάθεση τους μετά το πέρας της δοκιμασίας.<sup>33</sup>

## ΡΟΛΟΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Το ασκορβικό οξύ ή βιταμίνη C ( $C_6H_8O_6$ ) είναι μία κετολακτόνη με μοριακό βάρος 176,13. Ένας βασικός βιοχημικός ρόλος για το ασκορβικό οξύ είναι να επιταχύνει τις αντιδράσεις υδροξυλίωσης σε διάφορες βιοσυνθετικές οδούς. Σε πολλές από αυτές τις αντιδράσεις, το ασκορβικό παρέχει άμεσα ή έμμεσα ηλεκτρόνια σε ένζυμα, που απαιτούν ιόντα μετάλλων σε ανηγμένη μορφή ως πρόσθετα, για να επιτύχουν πλήρη ενζυμική δραστηριότητα. Οι μοριακές δομές του ασκορβικού οξέος και της οξειδωμένης του μορφής, του διϋδροασκορβικού οξέος (dihydroascorbic acid), είναι παρόμοιες με αυτή της γλυκόζης. Το μόριό τους περιέχει αρκετές υδροξυλιομάδες (OH) (ή ομάδες υδροξυλίου), όπως και το μόριο της γλυκόζης, που βρίσκονται η μια δίπλα στην άλλη.<sup>35</sup> Τα περισσότερα θηλαστικά συνθέτουν ασκορβικό από τη γλυκόζη, εντούτοις οι άνθρωποι και άλλα πρωτεύοντα θηλαστικά στερούνται το ένζυμο (L-gulonolactone oxidase) που απαιτείται για τη σύνθεσή του. Αυτό έχει ως συνέπεια να απαιτείται διαρκής πρόληψη αυτής της σημαντικής βιταμίνης από τις τροφές.<sup>36</sup>

Το σκορβούτο, η στερητική νόσος που προκύπτει από την έλλειψη ασκορβικού, μπορεί να φθάσει σε απειλη-

τικά επίπεδα για τη ζωή, ακόμη και μέχρι το θάνατο.<sup>37</sup> Δύο από τα σημαντικότερα σημεία της νόσου είναι η μεγάλη εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος και η καταστροφή της θεμέλιας ουσίας των διαφόρων συνδετικών ιστών του σώματος λόγω έντονης αναστολής στη σύνθεση του κολλαγόνου, με αποτέλεσμα να έχουμε ευθραυστότητα των αγγείων και κατά συνέπεια ποικίλου βαθμού αιμορραγίες. Από την άλλη, η έλλειψη της βιταμίνης C προκαλεί ταχεία μείωση της σύνθεσης των στεροειδών του φλοιού των επινεφριδίων, με αποτέλεσμα την αδυναμία του οργανισμού να αντιπαρέχεται τα ποικίλης προέλευσης stress.<sup>38</sup>

Η βιταμίνη C θεωρείται ως το σημαντικότερο αντιοξειδωτικό στο εξωκυττάριο υγρό.<sup>39</sup> Το ασκορβικό οξύ είναι μια υδατοδιαλυτή ένωση που διανέμεται σε όλο το σώμα με υψηλές συγκεντρώσεις σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων του φακού των οφθαλμών, των λευκοκυττάρων, των επινεφριδίων και των βλεννογόνιων αδένων.<sup>35</sup> Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις του ασκορβικού οξέος στο πλάσμα είναι περίπου 0,6–2,0 mg/dL. Μερικοί ιστοί όπως ο φακός των οφθαλμών, τα επινεφρίδια και οι βλεννογόνοι αδένες περιέχουν τουλάχιστον δύο φορές αυτό το ποσό. Το ασκορβικό οξύ είναι επιπλέον ένας ουσιαστικός συμπαράγοντας για τα ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση του κολλαγόνου. Είναι απαραίτητο επιπλέον στη σύνθεση της καρνιτίνης (carnitine) από τη λυσίνη,<sup>40</sup> στην αμίδωση των πεπτιδίων και στο μεταβολισμό της τυροσίνης. Συμμετέχει στο μεταβολισμό της χοληστερόλης και στη διαμόρφωση του λιποπρωτεϊνικού προφίλ, όπως και στη σύνθεση των κατεχολαμινών.<sup>41–43</sup> Στη σύνθεση των κατεχολαμινών, το ασκορβικό οξύ λειτουργεί ως δότης ηλεκτρονίων για το ένζυμο β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης, το οποίο μετατρέπει τη ντοπαμίνη σε νορεπινεφρίνη.<sup>43–45</sup> Αυτή η αντίδραση είναι ιδιαίτερα σημαντική στον εγκέφαλο και στα συμπαθητικά νεύρα, όπου η νορεπινεφρίνη λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής, και στο μυελό των επινεφριδίων, όπου η νορεπινεφρίνη μετατρέπεται στην ισχυρή ορμόνη των κατεχολαμινών, την επινεφρίνη.

Το ασκορβικό οξύ μεταφέρεται εγκάρσια στις κυτταροπλασματικές μεμβράνες από δύο μεταφορείς, τον SVCT1 και τον SVCT2.<sup>46</sup> Ο πρώτος μεταφορέας εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και του νεφρού ενώ ο δεύτερος μεταφορέας εκφράζεται ευρύτερα συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, του εγκέφαλου και των επινεφριδίων.<sup>47,48</sup> Η θέση των ανθρώπινων γονιδίων (*SLC23A2* και *SLC23A1*) που κωδικοποιούν τους μετα-

φορείς 1 και 2 της βιταμίνης C (*SVCT1* και *SVCT2*) έχει ανευρεθεί στα χρωμοσώματα 5q23 και 20p12 αντίστοιχα.<sup>49</sup> Η εκδήλωση ενός θανατηφόρου φαινοτύπου και των εντυπωσιακά μειωμένων επιπέδων ασκορβικού οξέος στους ιστούς σε αριθμό μεταλλαγμένων επιμύων, που στερούνται τον φυσιολογικό μεταφορέα *SVCT2* λόγω της διάσπασης του γονιδίου *SLC23A1*, αποδεικνύουν ότι ο *SVCT2* είναι σημαντικότερος μεταφορέας για τη διατήρηση των υψηλών ενδοκυτταρικών επιπέδων της βιταμίνης C.<sup>50</sup> Ο μεταλλαγμένος αυτός επιμύς πεθαίνει μέσα σε λίγα λεπτά μετά τη γέννησή του αποκαλύπτοντας μια μη αναγνωρισμένη μέχρι τώρα δράση για το ασκορβικό οξύ, στην περιγεννητική περίοδο.<sup>50</sup>

Από την άλλη πλευρά, φαίνεται πως το ασκορβικό οξύ αποτελεί ένα μόριο πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση του οξειδωτικού stress, που προκαλείται από την έναρξη της αναπνευστικής δραστηριότητας αμέσως μετά τη γένεση. Μεταξύ των διαφόρων ιστών του σώματος, τα επινεφρίδια περιέχουν υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης ασκορβικού οξέος. Τα επινεφρίδια επίσης αποτελούν τα όργανα που παρουσιάζουν τις μικρότερες τιμές στα επίπεδα του ασκορβικού οξέος στα ποντίκια με ανεπάρκεια του *SVCT2* και αποτελούν τα όργανα που υφίστανται τις πρωιμότερες βλάβες σε σχέση με τους άλλους ιστούς.<sup>50</sup>

Το ασκορβικό οξύ, όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις (κυρίως ενδοφλέβια), μπορεί να λειτουργήσει ως ενεργειογόνος παράγοντας (ενίσχυση της ενέργειας).<sup>35</sup> Υπάρχει η ένδειξη ότι το ασκορβικό αυξάνει την κυτταρική αναπνοή και την παραγωγή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) στους οστεοβλάστες.<sup>51</sup> Θεωρείται ότι αυτή η ενεργειογόνος δραστηριότητα που αναφέρεται στις μεγάλες δόσεις του ασκορβικού οφείλεται πιθανώς στο οξειδοαναγωγικό δυναμικό του, που είναι ικανό να παρέχει τα απαραίτητα ηλεκτρόνια στο σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια για την αυξανόμενη παραγωγή ενέργειας. Αυτή η συμμετοχή του ασκορβικού στις αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων τέθηκε ως αίτημα 71 έτη πριν από τον Szent-Gyorgyi, ο οποίος ήταν και ο άνθρωπος που ανακάλυψε το ασκορβικό οξύ.<sup>36</sup>

Από το 1953 ο Willis αναφέρει την ύπαρξη λιπιδικών εναποθέσεων στις αρτηρίες των ινδικών χοιριδίων που η διατροφή τους δεν περιείχε βιταμίνη C<sup>52,53</sup> (τα ινδικά χοιρίδια, όπως και ο άνθρωπος, δεν παράγουν ασκορβικό αλλά το λαμβάνουν από την ημερήσια τροφή που καταναλώνουν). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι βλάβες που προκαλούνται, μπορούν να αντιστραφούν μέσω χο-

ρήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης C. Τα ίδια πειράματα έγιναν και σε κουνέλια και οι ερευνητές κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα.<sup>54,55</sup> Από μια σειρά τυχαιοποιημένων αλλά μη πολυπληθών δεδομένων προκύπτει ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων ασκορβικού οξέος οδηγεί σε ήπια μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερίνης, ειδικότερα σε άτομα που εμφανίζουν υψηλές τιμές χοληστερίνης και χαμηλές τιμές βιταμίνης C.<sup>56</sup>

Οι χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης C φαίνεται να συσχετίζονται με αρκετούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής ισχαιμικής νόσου συμπεριλαμβανομένης της υψηλής χοληστερίνης, των χαμηλών επιπέδων HDL, της υπέρτασης, του καπνίσματος, του φύλου και της ηλικίας. Οι Verlangieri et al έδειξαν πως η μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακές ισχαιμικές νόσους που καταγράφηκε στις ΗΠΑ, οφειλόταν στην κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών.<sup>57</sup>

Από την ανασκόπηση της τρέχουσας διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτουν πολλά άρθρα και μελέτες που αναφέρονται στη δράση του ασκορβικού οξέος τόσο στη πρόληψη όσο και στη θεραπεία του καρκίνου καθώς και στην αναλγητική του δράση. Από το 1949 προτάθηκε η χρήση του για τη θεραπεία του καρκίνου. Μάλιστα το 1952 είχε προταθεί να χρησιμοποιηθεί ως χημειοθεραπευτικός παράγοντας.<sup>58,36</sup> Σήμερα είναι πλέον αποδεκτό από τους ερευνητές ότι η βιταμίνη C έχει προσδιορισμένες λειτουργίες σχετικές με την πρόληψη του καρκίνου, αλλά μπορεί, όπως υποστηρίχθηκε από τους Cameron & Pauling καθώς και από άλλους ερευνητές, να χρησιμεύσει συμπληρωματικά και στη θεραπεία του καρκίνου.<sup>38</sup>

Στον καρκίνο πολύ συχνά παρουσιάζεται σοβαρή εξασθένιση της ικανότητας του ανοσοποιητικού συστήματος να εντοπίζει και να καταστρέφει τα κακοήθη κύτταρα. Πρέπει να σημειωθεί ότι σε κάθε υγιή άνθρωπο σε οποιαδήποτε στιγμή της ζωής του δημιουργούνται μικροί πληθυσμοί κακοήθων κυττάρων, τα οποία εντοπίζονται και καταστρέφονται από μια κατηγορία λεμφοκυττάρων, που ονομάζονται φυσικοί φονείς. Έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων ασκορβικού αλλά και άλλων αντιοξειδωτικών ενισχύει κατά πολύ την άμυνα του οργανισμού, ενδυναμώνοντας το ανοσοποιητικό σύστημα σε διάφορα επίπεδα μέσω μιας σειράς μηχανισμών, όπως είναι η αύξηση της φαγοκυτταρικής ικανότητας των κοκκιοκυττάρων, η μεγέθυνση της ανθεκτικότητας στο ενδογενές οξειδωτικό stress, η παραγωγή κυτταροκινών που συντονίζουν και εξει-

δικεύουν την ανοσολογική αντίδραση, και την αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων.<sup>59,60</sup>

Υπάρχουν δεδομένα που αναδεικνύουν ότι το ασκορβικό οξύ ενδυναμώνει τις κυτταροκίνες των φυσικών φονέων, πράγμα που ενδιαφέρει άμεσα την ανοσολογική δραστηριότητα εναντίων των καρκινικών κυττάρων. Η ισχυροποίηση του αμυντικού συστήματος αρχίζει αμέσως μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων ασκορβικού. Γενικότερα η χορήγηση της βιταμίνης C φαίνεται να ενισχύει τον οργανισμό απέναντι στις λοιμώξεις και να ελαχιστοποιεί σημαντικά τόσο τα συμπτώματα, όσο και τη διάρκεια της λοίμωξης.<sup>61,60</sup>

Το ασκορβικό οξύ εκτός από την αντιοξειδωτική δραστηριότητα παρουσιάζει και κυτταροτοξικά αποτελέσματα, όταν βρεθεί σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις. Ο Cameron χορήγησε σε ασθενείς με καρκίνο τελικού σταδίου μεγάλες δόσεις ασκορβικού οξέος (περίπου 10 g την ημέρα) και παρατήρησε σημαντική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των πασχόντων.<sup>38</sup> Η μεγαλύτερη πλειοψηφία των καρκινοπαθών εκδήλωσε βελτίωση των γενικών συμπτωμάτων της νόσου και σημαντική μείωση του πόνου που προκαλούνταν από σκελετικές μεταστάσεις. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των οπιούχων αναλγητικών.<sup>62</sup> Η ελάττωση της χορηγούμενης δόσης του ασκορβικού οξέος λίγους μήνες αργότερα συνοδεύτηκε από επανενεργοποίηση της νεοπλασματικής διαδικασίας, η οποία δεν ελέγχθηκε με την αποκατάσταση της δόσης στα 10 g την ημέρα. Ωστόσο η αύξηση της χορήγησης του ασκορβικού στα 20 g ανά ημέρα με ενδοφλέβια χορήγηση, που μετά από δύο εβδομάδες μειώθηκε στα 12,5 g, είχε ως αποτέλεσμα μια δεύτερη ύφεση.<sup>63</sup> Άλλοι ερευνητές πραγματοποίησαν μελέτες, σε ασθενείς που έπασχαν από κληρονομική πολυποδίαση του παχέος εντέρου (προκαρκινική κατάσταση), στους οποίους η χορήγηση μεγάλων δόσεων ασκορβικού οξέος είχε ως αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά υποχώρησης της νόσου.<sup>64</sup> Ακολούθησαν από το εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων έρευνες σε επίμυες, που έπασχαν από κάποιον όγκο (που προκλήθηκε στο εργαστήριο), χορηγώντας τους πολύ μεγάλες δόσεις ασκορβικού από το στόμα ή ενδοφλεβίως, οι οποίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χημική καρκινογένεση μπορεί να ανασταλεί σε μεγάλο βαθμό από τη χορήγηση πολύ μεγάλων δόσεων βιταμίνης C μαζί με βιταμίνη E, βιταμίνη A, σελήνιο, βανάδιο κ.ά καθώς και από διάφορους μεταξύ τους συνδυασμούς.<sup>14,65-68</sup>

Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ανασταλτική δράση σε τουλάχιστον επτά τύπους κυτταρικών όγκων με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων ασκορβικού οξέος.<sup>69-71</sup> Αυτή η ανασταλτική δράση δεν παρατηρήθηκε στους κανονικούς ινοβλάστες στην ίδια μελέτη.

Η κυτταροτοξική επίδραση, που παράγεται από το ασκορβικό σε ένα σύνολο κυτταρικών σειρών (συνήθως κακοήθων), έχει συνδεθεί με την προοξειδωτική του δραστηριότητα.<sup>72,73</sup> Το ασκορβικό και οι ρίζες του ενδυναμώνουν την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ, ο οποίος έχει συσχετιστεί με την παρεμπόδιση της κυτταρικής ανάπτυξης.<sup>74</sup>

Ειδικότερα το ασκορβικό θεωρείται ένα από τα ισχυρότερα αναγωγικά και εκκαθαριστής ελεύθερων ριζών. Σε κάθε ανθρώπινο και ζωικό κύτταρο παράγονται διάφορες μορφές ελεύθερων ριζών. Οι ενεργές αυτές μοριακές δομές παράγονται είτε με απλές χημικές αντιδράσεις είτε με ενζυμικές αντιδράσεις.<sup>75</sup> Οι κύριες ενδογενείς πηγές ελεύθερων ριζών στο κύτταρο περιλαμβάνουν προϊόντα οξείδωσης των λιπιδίων, των θειολών, των υδροκινονών, των κατεχολαμινών και άλλων. Ένας συντηρητικός υπολογισμός οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το 70% των ενζύμων ενός ζωικού κυττάρου έχει οξειδαναγωγικό χαρακτήρα και συνεπώς αποτελεί δυνητική πηγή ενδογενών ελεύθερων ριζών. Τα αντιοξειδωτικά συστήματα από την άλλη πλευρά εξουδετερώνουν όλα τα στάδια της αλυσίδας παραγωγής ελεύθερων ριζών ξεκινώντας από τα αρχικά διεγερθέντα μόρια (τους πυροδότες) και καταλήγοντας μέχρι τα υδροϋπεροξειδία.<sup>67</sup>

Το σύνολο της αντιοξειδωτικής άμυνας κάθε οργανισμού είναι καίριας σημασίας για τη βιωσιμότητά του. Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός προσφέρει στα κύτταρα τεράστιες ποσότητες ενέργειας σε σύγκριση μ' αυτή της γλυκόλυσης αλλά τα εξαναγκάζει να ζουν συνέχεια κάτω από την απειλή οξειδωτικής καταστροφής. Σε μελέτες με ανθρώπινο πλάσμα, το ασκορβικό διαφύλαξε τα λιπίδια του πλάσματος ενάντια στην ανιχνεύσιμη βλάβη λόγω της υπεροξειδωσης, που προκλήθηκε από υπεροξειδικές υδατικές ρίζες.<sup>76</sup> Το ασκορβικό μπορεί επίσης να προστατεύει τις μεμβράνες από την υπεροξείδωση λόγω της συνεργικής αντιοξειδωτικής λειτουργίας του με τη βιταμίνη Ε. Επιπλέον το ασκορβικό μπορεί να ενισχύσει ή να αποκαταστήσει τη δραστηριότητα της τοκοφερόλης (βιταμίνης Ε). Η δράση αυτή έχει διερευνηθεί σε *in vitro* λειτουργίες.<sup>77</sup> Έχει διατυπωθεί επίσης ότι το ασκορβικό προάγει τον

οξειδωτικό μεταβολισμό με την παρεμπόδιση της χρήσης του πυροσταφυλικού στην αναερόβια γλυκόλυση.<sup>78</sup> Η βιταμίνη C σε υψηλές δόσεις αναστέλλει τις προσταγλανδίνες των δύο οδών (προερχόμενες από αραχιδονικό οξύ), που έχουν συσχετιστεί με τον αυξανόμενο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.<sup>79</sup> Επίσης, η βιταμίνη C ασκεί μια ήπια αντιφλεγμονώδη δράση που ελαχιστοποιεί τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις, οι οποίες συνοδεύουν μια παθολογική διεργασία και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του πόνου.

#### ΔΡΑΣΕΙΣ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΙ Β-ΕΝΔΟΡΦΙΝΗΣ

Το ασκορβικό οξύ ρυθμίζει τη δραστηριότητα της μονοξυγενάσης, της α-αμιδωμένης πεπτιδογλυκίνης (PAM) για τη μετα-μεταφραστική τροποποίηση των υποθαλαμικών νευροπεπτιδίων, όπως η α-MSH (μελανοτροπός ή Melanocyte-Stimulating Hormone) και η TRH (θυρεοειδοτρόπος). Μια πιο πρόσφατη σχετικά γνώση, για τη δράση του ασκορβικού οξέος, αναφέρεται στη ρύθμιση της έκκρισης της ανοσοδραστικής β-ενδορφίνης και της έκφρασης του mRNA της προοπιομελανοκορτίνης (POMC) μετά από την ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από την cAMP οδού της πρωτεϊνικής κινάσης A σε υποθαλαμικούς νευρώνες αρουραίων.<sup>80</sup> Εντούτοις, είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι τα συμπεράσματα αυτά είναι βασισμένα σε καλλιέργειες υποθαλαμικών κυττάρων νεογέννητων αρουραίων και όχι ενηλίκων. Έχει αποδειχθεί ότι το ασκορβικό οξύ ασκεί μια ευρεία επίδραση στην ανάπτυξη των εμβρυϊκών μεσεγκεφαλικών κυττάρων.<sup>80</sup>

Σε αρκετές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν από το Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων, διαπιστώθηκε ότι υψηλές συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος στο πλάσμα αυξάνουν τα επίπεδα της β-ενδορφίνης και της φλοιοτρόπου (ATCH). Αυτή η λειτουργία της βιταμίνης έχει τεκμηριωθεί με πειράματα, που έγιναν τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους. Σε *in vitro* έρευνες έχει δείχθει ότι οι χαμηλές (10 mM) συγκεντρώσεις του ασκορβικού οξέος μπορεί να διαταράξουν την ισορροπία των ενδογενών οπιοειδών και ιδιαίτερα της β-ενδορφίνης.<sup>81,82</sup> Σε άλλη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στο ίδιο Εργαστήριο, βρέθηκε ότι η χορήγηση ασκορβικού οξέος σε υψηλές δόσεις (300 mg/kg) σε άτομα εθισμένα στην ηρωίνη, είτε συμπληρωματικά είτε ως μονοθεραπεία, έχει σημαντικά αποτελέσματα στη βελτίωση του συνδρόμου



στέρησης.<sup>83</sup> Στα άτομα αυτά βρέθηκαν πολύ χαμηλές τιμές βιταμίνης C, β-ενδορφίνης, β-λιποτροπίνης και αδρενοκορικοτρόπου ορμόνης (ACTH) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η χορήγηση ασκορβικού σε ενδοφλέβια ή per os μορφή αύξησε τα επίπεδα στο πλάσμα της β-ενδορφίνης και της β-λιποτροπίνης, όπως και της φλοιοτρόπου ορμόνης. Επίσης η χορήγηση πολύ μεγάλων δόσεων ασκορβικού οξέος μαζί με άλλα αντιοξειδωτικά σε καρκινοπαθείς επέφερε πολύ μεγάλη μείωση του πόνου και οδήγησε σε σταδιακή μείωση των αναλγητικών φαρμάκων (οπιούχα), ακόμα και στην πλήρη διακοπή τους.<sup>65,84</sup>

Το ασκορβικό οξύ διαδραματίζει έναν ρόλο στη διαμόρφωση της εκκριτικής διαδικασίας των νευροδιαβιβαστών και των νευροορμονών<sup>84,85</sup> διαδραματίζοντας ένα σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της φυσιολογικής απάντησης του οργανισμού στο stress.<sup>86,87</sup> Υψηλές συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος έχουν βρεθεί στον υποθάλαμο και στην υπόφυση.<sup>88</sup> Έχει δειχθεί σε *in vitro* μελέτες, ότι το ασκορβικό οξύ συμμετέχει στη διέγερση της απελευθέρωσης της GnRH από το μεσοβασικό υποθάλαμο<sup>89</sup> και στην αύξηση της έκφρασης pro-ANF mRNA και της απελευθέρωσης ir-ANF από τους υποθαλαμικούς νευρώνες σε καλλιέργειες.<sup>90</sup> Λίγα είναι γνωστά για τη βιοχημική δράση του ασκορβικού οξέος για τη συμμετοχή του στη βιοσύνθεση της β-ενδορφίνης στον υποθάλαμο. Αν και το ασκορβικό οξύ, όπως προαναφέρθηκε, συμμετέχει στη μετα-μεταφραστική επεξεργασία των πρόδρομων μορίων των υποφυσιακών ορμονών και των υποθαλαμικών νευροορμονών, όπως το αMSH (μελανοτρόπος ορμόνη) και TRH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη), μέσω της α-αμιδωμένης πεπτιδογλυκίνης (PAM).<sup>84</sup> Το ασκορβικό οξύ διαδραματίζει επίσης και ένα άλλο σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της νευροενδοκρινούς λειτουργίας με τη διευκόλυνση της παραγωγής και απελευθέρωσης των νευροορμονών μέσω της ενίσχυσης της απόκρισης του συστήματος adenylyl cyclase-cAMP.<sup>91</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ενδορφίνες από ό,τι αναφέρεται στην υπάρχουσα διεθνή βιβλιογραφία και έχει προαναφερθεί, είναι ουσίες οι οποίες παράγονται από το ΚΝΣ για την ενδογενή αντιμετώπιση επώδυνων καταστάσεων. Οι φυσιολογικές τους δράσεις φαίνεται ότι δεν περιορίζονται στη ρύθμιση της αίσθησης του πόνου αλλά αφορούν και άλλα συστήματα. Το γεγονός ότι το εξειδικευμένο mRNA, που κωδικοποιεί τη σύνθεσή τους στα ριβοσώ-

ματα, περιέχει επίσης την πληροφορία για τη σύνθεση και της ACTH (η οποία με τη σειρά της διεγείρει τον φλοιό των επινεφριδίων για την παραγωγή κορτιζόνης), υποδεικνύει ότι ο ρόλος των ενδορφινών βρίσκεται σε συνάφεια με την αντιμετώπιση του stress κατά γενικότερο τρόπο.

Η αύξηση των κορτικοστεροειδών ορμονών παράλληλα με το στρες φαίνεται ότι έχει ως σκοπό την προστασία του οργανισμού από τις αυξημένες φθορές, καθώς μια πηγή ελευθέρων ριζών και προϊόντων τους (η οδός του αραχιδονικού οξέος) καταστέλλεται ισχυρά από την κορτιζόνη. Ενδεχομένως η ταυτόχρονη παραγωγή της φλοιοτρόπου ορμόνης και της β-ενδορφίνης να έχει ως στόχο και την αυτοκαταστολή της υπερβολικής αντίδρασης του οργανισμού καθώς οι ενδορφίνες έχουν και μια δράση κεντρικής καταστολής.

Η βασική εξήγηση της βιοχημικής διαδικασίας που εμπλέκει το ασκορβικό οξύ σε αυτά τα βιολογικά γεγονότα στο επίπεδο του υποθαλάμου παραμένει ασαφής και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Μια θεωρητική ερμηνεία των πολλαπλών δράσεων του ασκορβικού οξέος στη συνολική απάντηση του οργανισμού στο οξύ και χρόνιο στρες σχετίζεται με την έννοια, ότι κάθε καταπόνηση αναγκαστικά εμπεριέχει μια οξειδωτική συνιστώσα, καθόσον η διαταραχή που εισβάλλει στον οργανισμό επιφέρει αύξηση της ταχύτητας των κυτταρικών φθορών. Για τη διατήρηση ενός καλού επιπέδου λειτουργιών ο οργανισμός είναι υποχρεωμένος να αυξήσει το επίπεδο των συνθέσεών του και συνεπώς το επίπεδο της αναπνευστικής παραγωγής ενέργειας. Συνεπώς είναι αναγκαίο, αυτή η υπερβολική αντίδραση στο stress να αυτοπεριορίζεται και να περατώνεται σε όσο το δυνατό μικρότερο διάστημα γίνεται.<sup>92,93</sup>

Είναι σημαντικό να επαναληφθεί εδώ, ότι το ασκορβικό οξύ αποτελεί μια επιβοηθητική ουσία απαραίτητη για τη σύνθεση τόσο των ενδορφινών, όσο των κατεχολαμινών αλλά και των στεροειδών ορμονών. Συνεπώς η παρουσία του είναι κριτικής σημασίας σε όλα τα στάδια της απάντησης του οργανισμού στο stress. Από την άλλη πλευρά, το ασκορβικό οξύ όπως έχει ήδη προαναφερθεί, αποτελεί και σημαντικότερο εκκαθαριστή ελευθέρων ριζών, των οποίων η παραγωγή αυξάνεται σημαντικά σε καταστάσεις stress. Φαίνεται λοιπόν ότι η όλη διαδικασία προσαρμογής του οργανισμού στις εν λόγω καταστάσεις παρέχει στο ασκορβικό οξύ έναν σπουδαίο ρόλο. Επιπλέον οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες έχουν

και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες οπότε μάλλον πρέπει κανείς να αντιληφθεί με τη δέουσα σοβαρότητα την πολλαπλότητα των βιολογικών τους δραστηριοτήτων, μέσα στις οποίες εντάσσεται και η δυνατότητα της χρήσης τους ως παραγόντων που μπορούν να έχουν μια θέση για τη διαχείριση του πόνου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ruffin M, Hunter R, Arendt E: Exercise and secondary amenorrhoea linked through endogenous opioids. *Sports Med* 1994, 10:65–71
- Kjaer M. Regulation of hormonal and metabolic responses during exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 1996, 20:161–184
- Τσολάκη Μ. Ο πόνος και η αντιμετώπισή του. *Θέμ Αναισθησιολ Εντατ Ιατρ* 1994, 8:7–38
- Akil H, Watsorr SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturian H, Walker JM. Endogenous opioids: biology and function. *Ann Rev Neurosci* 1984, 7:223–255
- Light AR. The initial processing of pain and its descending control. *Spin Trigem Syst*, 1989:101–105
- Evans A, Khan S, Smith M. Evidence for hormonal action beta endorphin to increase glucose uptake in resting and contracting skeletal muscle. *J Endocrinol* 1997, 155:387–392
- Kandel ER. *Principles of Neural Science*. 2nd ed. Elsevier, New York, 1985
- Iverson L. *The brain*. The Scientific American Book. McGraw Hill, New York, 1979
- Hopson J, Wessells N. *Essentials of Biology*. McGraw Hill, New York, 1990
- Groopman J. *The Anatomy of hope*. New York, Random House, 2004:169–173
- Lopez JA, Peran F, Altuzarra A, Garribo E, Arjona V. Plasma β-endorphin levels and thalamic surgery for pain. *Neur Res* 1985, 7:35–38
- Mystakidou K, Befon S, Hondros. K. Continuous subcutaneous administration of high-dose calcitonin in bone metastasis: pain control and beta endorphin plasma levels. *J Pain Symptom Man* 1999, 18:323–330
- Nabil El, Boswell V. Plasma beta endorphin levels before and after relief of cancer pain. *Pain Physician* 2004, 7:67–70
- Kallistratos G, Evangelou A, Agnantis N, Fasske E, Donos A, Karkabounas S. Clinical application of the positive experimental results of natural anticarcinogenesis in terminal cancer cases. *Mater Med Greca* 1992, 20:430–438
- Genazzani A, Napi G, Facchinetti F, Savoldi F, Genazzani AR. Progressive Impairment of CSF level in migraine sufferers. *Elsev Sci Publ* 1984, 18:127–133
- Facchinetti F, Napi G, Savoldi F, Genazzani AR. Primary headaches: reduced circulating β-lipotropin and β-endorphin levels with impaired reactivity to acupuncture. *Cephalalgia* 1981, 1:195–201
- Han JS, Xie GX, Ding XZ, Goldstein A. High and low frequency electroacupuncture analgesia are mediated by different opioid peptides. *Pain* 1984a, (Suppl)2:369
- Han JS, Xie GX, Zhou ZF, Folkesson R, Terenius L. Acupuncture mechanism in rabbits studied with microinjection of antibodies against endorphin, enkephalin and substance. *P Neuroph* 1984b, 23:1–5
- Takesige C, Tonaca N, Suto T. Mechanism of individual variation in effectiveness of acupuncture analgesia based on animal experiment. *Eur J Pain* 1990, 11:109–113
- Peets J, Pomeranz B. CXBK mice deficient in opiate receptors show poor electroacupuncture analgesia. *Nature* 1978, 273:675–676
- Takesige C, Kamada T, Oka L. *The relationship between midbrain neurons (periaqueduct central gray and midbrain reticular formation) and acupuncture analgesia*. Animal hypnosis. Second world congress on pain. Montreal, 1978:156.
- Pomeranz B, Stux G. *Basics of acupuncture*. 2nd ed. Springer-Verlang, Berlin, 1991:2–21
- Stener-Victorin E, Lindholm C. Immunity and β-endorphin concentration in hypothalamus and plasma in rats with steroid-induced polycystic ovaries: Effect of low-frequency electroacupuncture. *Biol Reproduction* 2004, 70:329–333
- Viru A, Tendzegolskis Z, Smirnova T. Changes in β-endorphin level in blood during prolonged exercise. *Endocrine Exper* 1990, 24:63–68
- Farrell P, Gustafson A, Morgan W, Pert C. Enkephalin, catecholamines and physiological moods alterations: Effects of prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1987, 19:347–353
- Viru A. Plasma hormones and physical exercise: a review. *In Sports Med* 1992, 13:201–209
- Thoren P, Floras J, Homffman P, Seals D. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Science Sports Exerc* 1990, 22:417–428
- Hoffman P, Terenius L, Thoren P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta endorphin concentration is increased by long-lasting voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regulat Peptid* 1990, 28:233–239
- Goldfard A, Hatfield B, Potts J, Armstrong D. Beta endorphin time course response to intensity of exercise: Effect of training status. *Int J Sports Med* 1989, 12:264–268
- Schwarz L, Kindermann W. Changes in beta endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med* 1992, 13:25–36
- Schwarz L, Kindermann W. Beta endorphin, adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamines during aerobic exercise. *Eur J Physiol* 1990, 62:165–171

32. Lobstein D, Ismail AH. Decreases in resting plasma  $\beta$ -endorphin/lipotropin after endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1989, 19:161–166
33. Daniels M, Martin A, Carter J. Opiate receptor blockade by naltrexone and mood state after acute physical activity. *Br J Sports Med* 1992, 26:11–115
34. Farrell P, Gustafson A, Morgan W, Pert C. Enkephalins, catecholamines and physiological moods alterations: Effects of prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1987, 19:347–353
35. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med* 1986, 314:892–902
36. Gonzalez M, Jorje R, Massari M, Mora E, Gurman A, Riordan NH et al. *Orthomolecular Oncology review: ascorbic acid and cancer 25 Year Later* 2005, 4:32–44
37. Guthril H. *Introductory Nutrition*. 7th ed. St Louis, Mo: Mosby College Publishing, 1989:381–382
38. Cameron E, Pauling L. The orthomolecular treatment of cancer I. The role of ascorbic acid in host resistance. *Chem Biol Interact* 1973, 9:273–283
39. Sies H, Stahl W, Sundquist A. Antioxidant functions of vitamins. *Ann NY Acad Sci* 1992, 669:7–20
40. Leibovitz B, Mueller J, Carnitine J. *Optimal Nutr* 1993, 2:90–109
41. Levine M, Morita K. Ascorbic acid in endocrine systems. *Vitam Horm* 1985, 42:1–64
42. Diliberto E, Daniels A, Viveros O. Multicompartmental secretion of ascorbate and its dual role in dopamine beta-hydroxylation. *Am J Clin Nutr* 1991, 54:1163–1172
43. Russell J, Levine M, Njus D. Electron transfer across posterior pituitary neurosecretory vesicle membranes. *J Biol Chem* 1985, 260:226–231
44. Daniels A, Dean G, Viveros O, Diliberto E. Secretion of newly taken-up ascorbic acid by adrenomedullary chromaffin cells. *Science* 1982, 216:737–739
45. Morita K, Levine M, Heldman E, Pollard H. Ascorbic acid and catecholamine release from digitonin-treated chromaffin cells. *J Biol Chem* 1985, 260:15112–15116
46. Daruwala R, Song J, Koh W, Rumsey S, Levine M. Cloning and functional characterization of the human sodium-dependent vitamin C transporters hSVCT1 and hSVCT2. *Lett* 1999, 460:480–484
47. Liang W, Johnson O. Vitamin C transport systems of mammalian cells. *Mol Memb Biol* 2001, 18:87–95
48. Wang Y, Mackenzie B, Tuskagch H, Weremovicz S, Morton C, Hediger M. Human vitamin C (L-ascorbic acid) transporter SVCT1. *Biochem Biophys. Res Commun* 2000, 267:488–494
49. Stratakis C, Tagmans S, Song J. Mapping of the human genes (*SLC23A2* and *SLC23A1*) coding for vitamin C transporters 1 and 2 (SVCT1 and SVCT2) to 5q23 and 20p12, respectively. *J Med Genet* 2000, 37:E20
50. Sotiriou S, Gispert S, Cheng J, Wang Y, Chen A, Hoogstraten-Miller S, et al. Ascorbic acid transporter Slc23al is essential for vitamin C transport into the brain and perinatal survival. *Nut Med* 2002, 8:514–517
51. Komarova SV, Ataullakhanow F, Globus R. Bioenergetics and mitochondrial transmembrane potential during differentiation of cultured osteoblasts. *Am J Physiol* 2000, 279:1220–1229
52. Willis G. An experimental study of the intimal ground substance in atherosclerosis. *Can Med Assos J* 1953, 69:17–22
53. Combs J. *The Vitamins: fundamental aspects in nutrition and health*. Academic Press, San Diego, USA 1992
54. Beetens J, Coene M, Vetchyen A, Zonnekeyn L, Herman A. Vitamin C increase prostacyclin production and de-greases the vascular lesions in experimental atherosclerosis in rabbits. *Prostagandins* 1986, 32:335–352
55. Bocan T, Mueller S, Brown E, Unlendort P, Muzur M, Newton R. Antiatherosclerotic effects of antioxidants are lesion-specific when evaluated in hypercholesterolemic. *Exp Mol Pathol* 1992, 57:70–83
56. Simon A. Vitamin C and cardiovascular diseases: A Review. *J Am Coll Nutr* 1992, 11:107–125
57. Verlangeri A, Kapeghian J, El Dean S, Bush M. Fruit and vegetable consumption and cardiovascular disease mortality. *Med Hypoth* 1985, 16:7–15
58. McCormic WJ. Ascorbic acid as chemotherapeutic agent. *Arch Pediat* 1952, 69:151–155
59. Panuch R, Delafuente J. Modulation of certain immunologic responses by Vitamin C. In *Vitamin C Recent advances and aspects in virus diseases. Cancer Lipid Metabol* 1979:179–200
60. Prinz W, Bortz R, Hersch M, Gilish G. Vitamin C and hormonal immune response in vitamin C. *Recent advances and aspects in virus diseases. Cancer Lipid Metabol*, 1979 (Suppl):25–34
61. Siegel B, Morton J. In: Hanek A, Ritzel G (eds) *Vitamin C, interferon and immune response. Int J Vitam Nutr Res*, 1977:245–266
62. Cameron E, Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer II. Clinical Trials of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem Biol Interact* 1974, 9:285–315
63. Cameron E, Campbell A, Jack T. The orthomolecular treatment of cancer III. Reticulum cell sarcoma: double complete regression induced by high-dose ascorbic acid therapy. *Chem Biol Interact* 1975, 11:387–393
64. Kallistratos G, Fasske E. Inhibition of benzo(a)pyrene carcinogenesis in rats with vitamin C. *J Cancer Res Clin Oncol* 1980, 97:91–96
65. Evangelou A, Kalpouzou G, Karkabounas S, Liasko R, Nonni A, Stefanou D, et al. Dose-relative preventive and therapeutic effects of antioxidants-anticarcinogens on

- experimentally induced malignant tumors in Wistar rats. *Cancer Letters* 1997, 115:105–111
66. Kallistratos G, Fasske S, Karkabounas S, Charalabopoulos K. Prolongation of survival time of tumor bearing wistar rats through a simultaneous oral administration of vitamins C+E and selenium with glutathione. *Progr Clin Biol Res* 1989, 259:377–389
  67. Karkabounas S, Binolis J, Zelovitis J. Inhibition and modification of benzo(a)pyrene induced chemical carcinogenesis by ascorbic acid alone or in combination with a-tocopherol in wistar rats. *Exp Oncol* 2002, 24:274–278
  68. Charalabopoulos K, Karkabounas S, Charalabopoulos A, Papalimneou V, Ioachim E, Giannakopoulos X. Inhibition of benzo(a)pyrene induced carcinogenesis by vitamin C alone, and by pairs of vitamin C/vitamin E and selenium glutathione. *Biol Trace Elem Res* 2003, 93:201–211
  69. Mikino Y, Sakagami H, Takeda M. Induction of cell death by ascorbic acid and derivatives in human renal carcinoma and glioblastoma cell lines. *Anticancer Res* 1999, 19:3125–3132
  70. Poydoc ME, Peikert D, Rice J, Aleandri L. Inhibiting effect of dehydroascorbic acid on cell division in ascites tumours in mice. *Exp Cell Biol* 1982, 50:34–38
  71. Leung P, Miyashita K, Young M, Tsao CS. Cytotoxic effect of acrobate and its derivative on cultured malignant and non-malignant cell lines. *Anticancer Res* 1993, 13:47–80
  72. Gonzalez M, Mora E, Riordan N, Riordan HD, Mojica P. Rethinking vitamin C and cancer: An update on nutritional oncology. *Cancer Pain Prev Int* 1998, 3:215–224
  73. Sakagami H, Satoh K. Pro-oxidant action of two antioxidants: ascorbic and gallic acid. *Anticancer Res* 1997, 17:221–224
  74. Munoz E, Blazquez M, Ortiz C, Comer-Diaz C. Role of ascorbate in activation of NF-kB by tumour necrosis factor- $\alpha$  in T-cells. *Biochem J* 1997, 325:23–28
  75. Harman D. Free radical theory of aging: the "free radical" diseases. *Age* 1984, 7:111
  76. Frei B, England L, Ames B. Ascorbic is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Nutl Acad USA* 1989, 86:6377–638
  77. Niki E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Am J Nutr* 1991, 54(Suppl):1119–1124
  78. Ramp W, Thorton P. The effects of ascorbic acid on glycolytic and respiratory metabolism of embryonic chick tibias. *Calcif Tissue Res* 1968; 2:77–82
  79. Beetens J, Hermen A. Ascorbic acid and prostaglandin formation. *Int J Vitam Nutr Res* 1983, 245(Suppl):131–144
  80. Yang Z Copolov-Davide L, Lim-Alan T. Ascorbic acid augments the adenylyl cyclase-cAMP system mediated POMC mRNA expression and  $\beta$ -endorphin secretion from hypothalamic neurons in culture. *Brain Res* 1996, 706:243–248
  81. Vadalouka A, Kalfakakou V, Galini A. Zn-metalloproteinase levels during anesthesia procedures and pain management. In: *Highlight in Regional Anesthesia and Pain Therapy* (ed) A Vanzundett, *Permanyer Publ* 1995, 4:67–69
  82. Evangelou A, Kalfakakou V, Georgakas P, Koutras V, Vesiraki P, Liasko R et al. *The effects of antioxidants on painful syndromes*. 1st Panhellenic Congress on Free Radicals and Oxidative Stress. Ioannina, Greece 1998:84 (Abstract Book)
  83. Evangelou A, Kalfakakou V, Georgakas P, Koutras V, Vesiraki P Iliopoulou L et al. Ascorbic acid (Vitamin C) effects on withdrawal of heroin abusers. *In vivo* 2000, 14:363–366
  84. Mains R, Cullen E, May V, Eipper B. The role of secretory granules in peptide biosynthesis. *Annu NY Acad Sci* 1978, 493:278–291
  85. Morre D, Crane F, Sun I. The role of ascorbate in biomembrane energetics. *Annu NY Acad Sci* 1987, 498:153–171
  86. Favre A, Bauman A, Loudes C. Ontogenesis of peptidylglycyl a-amidation activity in the mouse hypothalamus *in vitro* and in serum-free medium cultures. Relation with thyroliberin (TRH) accumulation and release *in vitro*. *Brain Res* 1988, 468:261–267
  87. Glembofski C. The role of ascorbic acid in the biosynthesis of the neuroendocrine peptides  $\alpha$ -MSH and TRH. *Annu NY Acad Sci* 1987, 498:54–62
  88. Milby K, Oke A, Adams R. Detailed mapping of ascorbate distribution in rat brain. *Neurosci Lett* 1982, 28:15–20
  89. Miller B, Ciccro T. Ascorbic acid enhances the release of luteinizing hormone-releasing hormone from the mediobasal hypothalamus *in vitro*. *Life Sci* 1986, 39:2447–2454
  90. Huang W, Yang Z, Lee D, Copolov DL, Lim AT. Ascorbic acid enhances forskolin-induced cyclic AMP production and pro-ANP mRNA expression of hypothalamic neurons in culture. *Endocrinology* 1992, 132:2271–2273
  91. Eipper B, Mains R. The role ascorbate in the biosynthesis of neuroendocrine peptides. *Am J Clin Nutr* 1991, 54:11535–11565
  92. Gilbert P, Gilbert J, Irons C. Life events, entrapments and arrested anger in depression. *J Affect Disord* 2004, 79:149–60
  93. Polani PE. Attacks of anxiety, panic and frenzy, and their related depression: a hypothesis. *Med Hypoth* 2004, 63:124–127

Υποβλήθηκε: 27/03/2007

Επανυποβλήθηκε: 26/02/2008

Εγκρίθηκε: 05/05/2008