

Titolo: Flusso dinamico: un nuovo modello per l'ascorbato - Dynamic flow: a new model for ascorbate

Argomento: altre letture - acido ascorbico

Autore: Hickey et al.

Data: 2005

Rivista: *Journal of Orthomolecular Medicine* 20(4): 237-244

Accesso libero: si

DOI: n/a

URL: <https://isom.ca/article/dynamic-flow-a-new-model-for-ascorbate/>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2024/09/27/hickey-et-al-2005/>

Parole chiave: ascorbato, biodisponibilità, flusso dinamico, escrezione, trasportatori, Pauling, RDA, redox

Tumore: n/a

Traduzione: totale e fedele

Punti di interesse: Assorbimento, biodisponibilità, escrezione e utilizzo di vitamina C non sono costanti nel tempo, ma variano a seconda delle necessità dell'organismo. Ci possono essere grandi differenze tra individui diversi, nel tempo e anche per lo stesso individuo nel tempo, a seconda del suo stato di salute e stress e tempistiche di somministrazione. Alla base di questo dinamismo ci sono i trasportatori dell'ascorbato e le caratteristiche farmaco-cinetiche di questa molecola.

Trasportatori di ascorbato: i trasportatori che pompano la vitamina C nelle cellule sono due famiglie di pompe biochimiche: i trasportatori sodio dipendenti (SVCT) e i trasportatori di glucosio (GLUT). Le pompe SVCT sono specifiche dell'ascorbato, i trasportatori GLUT trasportano normalmente glucosio ma, possono anche trasportare il deidroascorbato, l'ascorbato ossidato. Il ruolo dei trasportatori GLUT potrebbe essere importante nel rimuovere dal plasma il deidroascorbato, che è relativamente tossico, in modo che le cellule possano ridurlo ad ascorbato. Una caratteristica importante dei trasportatori viene spesso trascurata: tipi di cellule diverse differiscono per la distribuzione dei trasportatori sulla loro superficie, ma anche lo stesso tipo di cellule possono avere caratteristiche e distribuzione di trasportatori diverse, anche nel tempo. Questo comporta differenze in velocità di assorbimento e di accumulo dell'ascorbato nei tessuti.

Modelli di assorbimento cellulare: globuli rossi e globuli bianchi. Come esempio di assorbimento cellulare di ascorbato vengono portati quelli dei globuli rossi e bianchi che presentano sostanziali differenze. **Globuli rossi:** 1) hanno solitamente una concentrazione cellulare di ascorbato simile a quella del plasma; 2) con aumento della concentrazione plasmatica aumentano la concentrazione di ascorbato lentamente; un aumento costante di concentrazione plasmatica di ascorbato porta a livelli elevati di ascorbato in queste cellule; 3) cambiamenti transitori di concentrazione plasmatica di ascorbato avranno scarso effetto; 4) hanno un'elevata capacità di importare deidroascorbato utilizzando GLUT1 e ridurlo ad ascorbato. I globuli rossi forniscono un modello per l'assorbimento di ascorbato da parte di molte cellule.

Globuli bianchi: sono altamente specializzati in termini di metabolismo redox. Differiscono dai globuli rossi per diversi motivi: 1) il metabolismo, l'assorbimento di ascorbato e il suo ciclo aumentano notevolmente quando i globuli bianchi vengono attivati; 2) i meccanismi di trasporto delle membrane dei globuli bianchi consentono loro di accumulare ascorbato, anche quando i livelli di ascorbato nel sangue sono bassi, e questo impedisce la perdita di vitamina C quando il resto del corpo è carente. La maggior parte dei tessuti non accumula ascorbato nello stesso modo dei globuli bianchi. Queste cellule sono un modello di assorbimento per un numero limitato di cellule nel corpo.

Escrezione a doppia fase: a bassi livelli ematici di ascorbato, inferiori a 70 µM/L, i trasportatori renali della vitamina C dipendenti dal sodio (SVCT) riassorbono l'ascorbato, ma non il

deidroascorbato. In periodi di assunzione carente, quando i trasportatori renali riassorbono attivamente la vitamina C per prevenire lo scorbuto acuto, l'emivita plasmatica dell'ascorbato è compresa tra 8 e 40 giorni.

Quando i livelli ematici sono più alti nel sangue, i trasportatori renali non riassorbono l'ascorbato, si entra nella fase di escrezione rapida e l'ascorbato si ritrova nelle urine e con le urine viene perso.

Quando i livelli di ematici sono più alti, l'ascorbato ha un'emivita di circa 30 minuti. E questa breve emivita è in realtà fondamentale per aumentare il suo assorbimento tissutale. La presenza di ascorbato nelle urine quindi, non implica la sua eliminazione perché non più necessario. In questa fase al contrario, la vitamina C, se disponibile (se assunta oralmente in quantità necessarie) può essere accumulata nelle cellule.

Ciclo redox e salute dei tessuti

L'ascorbato e il deidroascorbato sono coinvolti in un ciclo redox. L'ascorbato cede due elettroni, insieme o uno alla volta, formando il deidroascorbato. Il rapporto tra ascorbato e deidroascorbato fornisce una misura dell'ambiente redox di un tessuto. Poiché l'ossidazione è determinante in molti processi patologici, questo rapporto è più basso nel tessuto danneggiato (tessuto più ossidato che ridotto), rispetto a quello di un tessuto sano (maggiore riduzione che ossidazione). Ripristinare il rapporto ascorbato/deidroascorbato, fornendo ulteriore ascorbato, inverte lo stato ossidato del tessuto e riduce i danni dei radicali liberi.

Flusso dinamico: come funziona. Per simulare quanto accade in animali che sintetizzano la propria vitamina C, e così ripristinare la corretta fisiologia umana, si devono assumere dosi di ascorbato in eccesso, oltre la quantità normalmente assorbita, distribuendo questa assunzione durante il giorno, per ottenere un apporto costante. Parte dell'ascorbato viene assorbita nel plasma sanguigno, mentre il resto rimane nell'intestino, parte viene persa con le urine. L'assorbimento dall'intestino di una singola dose orale avviene in un periodo di diverse ore, l'ascorbato assorbito viene trasportato in altri compartimenti corporei, come la linfa, e nelle cellule. Il trasporto è limitato dalla breve emivita plasmatica. Una singola dose orale aumenta i livelli plasmatici per un massimo di due o tre ore dopo l'assunzione, per poi tornare ai livelli basali. Il livello plasmatico medio, negli eritrociti e altre cellule rimane basso. Dosi ripetute producono invece un valore elevato e stabile nel plasma sanguigno, e aumentano di conseguenza dei livelli di ascorbato negli eritrociti e in altre cellule. Il pool corporeo nei tessuti aumenta: più ascorbato è disponibile, più è elevato il rapporto tra ascorbato e deidroascorbato nei tessuti. Viene mantenuto un flusso costante di elettroni antiossidanti attraverso il corpo, con una riserva disponibile per combattere i danni dei radicali liberi.

In caso di malattia: In caso di malattia o stress, alti livelli di ascorbato sono immediatamente disponibili, fornendo elettroni per neutralizzare gli aumentati radicali liberi e placare il processo della malattia. L'ascorbato necessario viene reclutato tramite assorbimento dall'intestino (se presente). In caso di malattia grave possono essere generati un gran numero di radicali liberi e l'assorbimento dall'intestino può aumentare notevolmente, per cui è necessario aumentare il quantitativo delle dosi di vitamina C. L'assunzione richiesta per sostenere i livelli plasmatici durante la malattia può aumentare fino a 200 grammi o più. Durante la malattia, il raggiungimento del flusso dinamico corrisponde alla tecnica di tolleranza intestinale, descritta da Cathcart. Per malattie ancora più gravi, possono essere necessarie dosi endovenose, per mantenere uno stato riducente nel tessuto danneggiato.

A seconda delle condizioni, l'ascorbato può agire come pro-ossidante o agente riducente; questa caratteristica è comune a molti antiossidanti organici. Nei tessuti normali, l'ascorbato agisce come antiossidante. Tuttavia, in presenza di ferro libero, l'ascorbato può partecipare a una reazione di Fenton e diventare un ossidante, generando radicali liberi che portano a danni cellulari. Le cellule cancerose possono assorbire alti livelli di ascorbato e il loro metabolismo disturbato produce radicali liberi. Alti livelli di ascorbato uccidono le cellule cancerose per apoptosi, lasciando intatte le cellule normali.

L'ipotesi del basso dosaggio, assorbimento e concentrazione nel plasma: perché è sbagliata.

Secondo l'ipotesi del basso dosaggio, che è sorprendentemente ancora alla base per le odierne raccomandazioni giornaliere (RDA), l'essere umano necessita solo di pochi milligrammi di ascorbato al giorno. Un apporto così minimo, tutela dello scorbuto franco, ma è insufficiente per scongiurare malattie. Inoltre questo è palesemente in contrasto con quanto succede nella maggior parte degli altri mammiferi che producono la propria vitamina C a livelli più elevati, in modo dinamico nel tempo a seconda delle necessità fisiologiche. Perché l'essere umano dovrebbe essere così diverso? Negli anni novanta, dopo la morte di Linus Pauling, sostenitore, insieme ad altri, della necessità di megadosi di vitamina C, il National Institutes of Health americano (NIH) pubblicò una lavori, poi molto acclamati, sulla farmacocinetica dell'ascorbato. I risultati di tali lavori avrebbero dovuto dimostrare che Pauling si sbagliava e che 200 mg di vitamina C al giorno saturavano il corpo. Questi risultati, così presentati dal NIH sono diventati (o sono stai fatti diventare) una pietra angolare della farmacocinetica della vitamina C. In realtà le argomentazioni del NIH contengono incredibili inesattezze sia nella presentazione dei dati sia nell'interpretazione della fisiologia di assorbimento/utilizzo dell'ascorbato. In dettaglio: 1) il valore presentato di saturazione del plasma sanguigno di circa 70 $\mu\text{M/L}$ raggiunto con l'ascorbato orale è incoerente con i dati stessi dell'articolo. Nei documenti originali i grafici mostrano un livello plasmatico, dopo somministrazione orale, molto più alto di 70 $\mu\text{M/L}$. Articoli successivi degli stessi autori suggeriscono livelli plasmatici sostenuti, di almeno 220 $\mu\text{M/L}$;

2) NIH ha scelto la biodisponibilità plasmatica come misura dell'assorbimento di dosi orali, e che ciò era essenziale per stabilire una RDA per la vitamina C. Sostenendo che dosi giornaliere di 200 mg sono assorbite al 100% e che dosi più alte hanno un assorbimento minore, questo valore è stato poi utilizzato per definire la RDA;

3) non si è tenuto conto dell'emivita di 30 min della vitamina C plasmatica. Somministrazioni orali a distanza di ore sono indipendenti così come la loro biodisponibilità. Due dosi assunte a 12 ore di distanza hanno le stesse caratteristiche di assorbimento tra loro, il che significa che suddividere una singola dose elevata in diverse dosi più piccole, assunte a poche ore di distanza, aumenta la biodisponibilità effettiva della dose elevata.

3) se la biodisponibilità è completa a 200 mg, implica che questa sia una proprietà fissa dell'ascorbato. Tuttavia, la biodisponibilità non è una proprietà statica dell'ascorbato, ma è soggetta a differenze individuali e varia con la tempistica della dose, stato di salute e stress. Se, la biodisponibilità è fondamentale per determinare la RDA, ne consegue che l'assunzione appropriata varierà ampiamente, sia tra individui che nel tempo per la stessa persona, a seconda di fattori quali lo stato di salute e i modelli di assunzione.

Implicazioni per la ricerca

Le implicazioni per la ricerca del reale assorbimento di vitamina c, la breve emivita, il suo flusso dinamico nel tempo a seconda delle necessità fisiologiche, sono enormi. Troppi studi hanno utilizzato basse dosi di ascorbato, a causa dell'ipotesi di basse dosi e della bassa saturazione del plasma. Poiché dosi molte volte superiori a 200 mg possono essere assorbite, tutti gli studi fatti con dosi singole giornaliere e basse, richiedono una rivalutazione urgente. Tali dosi non caricheranno i tessuti, come i globuli rossi, né aumenteranno sostanzialmente il pool corporeo. Considerando che i dati scientifici sono coerenti con le affermazioni di grandi benefici per la salute con dosi più elevate, accettare come veritiera l'ipotesi del basso dosaggio comporta tassi inutilmente elevati di malattia e morte prematura.

Traduzione articolo

Riassunto

Questo articolo presenta un nuovo modello dell'azione dell'ascorbato negli esseri umani: il modello di flusso dinamico. Il modello è coerente con studi precedenti e con le proprietà note della vitamina C. Sulla base di questo modello, proponiamo un meccanismo mediante il quale la fisiologia umana può compensare la perdita della capacità di sintetizzare la vitamina C. L'approccio del flusso dinamico collega i suggerimenti di Linus Pauling sulle megadosi con altri effetti segnalati di dosi massicce per il trattamento delle malattie. Il modello confuta anche l'attuale ipotesi di basse dosi e le conseguenti raccomandazioni per l'assunzione dietetica.

Introduzione

Questo articolo introduce il modello di flusso dinamico, che descrive la funzione e la farmacocinetica della vitamina C. Nel flusso dinamico, un eccesso di ascorbato orale fornisce un flusso costante di elettroni attraverso il corpo. La corretta fisiologia umana viene così ripristinata alle condizioni antecedenti la perdita evolutiva della capacità di sintetizzare l'ascorbato. Il modello supporta ed estende le idee di Linus Pauling, vincitore del premio Nobel e fondatore della medicina ortomolecolare. Nei primi anni '70, Pauling rese popolare l'idea che dosi elevate di vitamina C fossero essenziali per la salute (1). La controversia che ne seguì sui requisiti di vitamina C continua ancora oggi. Tuttavia, questa situazione sta per cambiare, poiché il modello di flusso dinamico riunisce prove da entrambe le parti della diatriba, risolvendo le apparenti contraddizioni. Poco dopo la morte di Pauling nel 1994, il National Institutes of Health (NIH) pubblicò una serie di articoli molto acclamati, riguardanti la farmacocinetica dell'ascorbato (2,3,4). Questi sembravano dimostrare che le affermazioni di Pauling e di altri sull'integrazione di megadosi erano errate. Il NIH riferì che dosi di vitamina C basse come 200 mg al giorno saturano il corpo. Questa affermazione di saturazione fu molto acclamata, diventando una pietra angolare della dose giornaliera raccomandata (RDA) (5-11). Uno degli scopi di questa breve revisione è stabilire definitivamente che gli articoli del NIH, e quindi la giustificazione per la RDA, contengono gravi errori. Inoltre, se interpretati correttamente, i dati del NIH supportano le necessità di elevati apporti giornalieri (12,13).

Ipotesi del basso dosaggio

L'ipotesi del basso dosaggio, che è alla base per la RDA, è che gli esseri umani necessitano solo di pochi milligrammi di ascorbato al giorno. Ma questo è in contrasto con la maggior parte degli altri animali, che producono la propria vitamina C a livelli sostanzialmente più elevati. Negli esseri umani, un apporto inferiore a 10 milligrammi al giorno previene malattie acute e la morte per la malattia da carenza, lo scorbuto. Inizialmente i ricercatori hanno ipotizzato che le persone non abbiano bisogno di vitamina C al di sopra del livello di prevenzione dello scorbuto. Tuttavia, gli oppositori di questa ipotesi hanno sottolineato che un apporto così minimo potrebbe non essere ottimale; dosi basse potrebbero causare malattie degenerative, compromettere il sistema immunitario e ridurre la capacità di rispondere allo stress (14,15).

Gli Istituti di Medicina degli Stati Uniti (IoM), che sono responsabili della definizione delle dosi raccomandate, hanno utilizzato i documenti farmacocinetici del NIH per giustificare la loro RDA a basso dosaggio. La loro argomentazione era semplice: se il corpo è saturo con un'assunzione di 200 mg al giorno, non ha senso considerare una dose più alta, poiché verrà semplicemente escreta. Lo stesso NIH aveva raccomandato una RDA, in base ai propri studi sulla farmacocinetica dell'ascorbato nel plasma sanguigno e nei globuli bianchi. L'IoM ha utilizzato questi risultati, in modo un po' arbitrario, per determinare un'assunzione raccomandata nell'intervallo 0-200 mg al giorno.

Ipotesi della megadose

L'ipotesi della megadose, resa popolare da Linus Pauling e Irvin Stone, suggerisce che le persone hanno bisogno di uno o più grammi di ascorbato al giorno. I sostenitori basavano le loro idee in gran parte su argomenti evoluzionistici. La maggior parte degli animali sintetizza grandi quantità di ascorbato internamente o, meno comunemente, ottiene assunzioni equivalenti a livello di grammi dalla propria dieta. Gli animali aumentano anche la loro produzione di vitamina C quando sono malati. Pertanto, i ricercatori hanno proposto che dosi più elevate forniscano una maggiore resistenza a molte, se non a tutte, le malattie. Questi suggerimenti sono coerenti con la biologia e l'evoluzione. Dopo la morte di Pauling, i risultati farmacocinetici del NIH hanno portato a una diffusa accettazione che l'ipotesi della megadose fosse sbagliata. Se la saturazione corporea si verifica a un livello di assunzione giornaliera di 200 mg, hanno sostenuto gli oppositori, dosi più elevate sono inutili. Hanno aggiunto che non ha senso rischiare i possibili effetti collaterali di dosi più elevate, se tali dosi non offrono alcun beneficio. Sorprendentemente, questa seconda obiezione è logicamente incoerente con la prima. La saturazione implica che dosi più elevate siano inefficaci perché le dosi non vengono assorbite. Tuttavia, se una dose elevata non offre alcun beneficio perché il corpo non la assorbe, allora allo stesso modo non dovrebbe portare a effetti tossici, perché non è stata assorbita.

Escrezione a doppia fase

I livelli plasmatici di ascorbato corrispondenti a diverse assunzioni di ascorbato presentano una farmacocinetica a doppia fase. La prima fase si verifica quando i livelli ematici sono bassi: inferiori a 70 $\mu\text{M/L}$. In questa fase, i trasportatori renali della vitamina C dipendenti dal sodio (SVCT) riassorbono l'ascorbato, ma non il deidroascorbato, non la sua forma ossidata (16,17). Quando i livelli sono relativamente bassi, i trasportatori impediscono che l'ascorbato venga perso nelle urine. La seconda fase si verifica quando i livelli ematici sono alti; durante questa fase, il corpo espelle rapidamente l'ascorbato, come fa con altre piccole molecole organiche solubili in acqua (18). Si dice ampiamente che l'emivita plasmatica dell'ascorbato sia compresa tra 8 e 40 giorni (11,19). Tuttavia, ciò si applica solo a periodi di assunzione carente, quando i trasportatori renali riassorbono attivamente la vitamina per prevenire lo scorbuto acuto. Quando i livelli di assunzione sono più alti, si verifica una rapida escrezione: durante questa fase, l'ascorbato ha un'emivita di circa mezz'ora. I dati farmacocinetici del NIH mostrano chiaramente la fase di rapida escrezione: abbiamo calcolato questo risultato dalla pendenza di decadimento della loro concentrazione plasmatica iniziale per dosi endovenose. Questa velocità di decadimento segue i principi della farmacologia, applicati a una molecola con le caratteristiche dell'ascorbato.

Livelli plasmatici del sangue

Il NIH ha eseguito una serie di esperimenti farmacocinetici che pretendono di dimostrare che, con l'ascorbato orale, il plasma sanguigno è saturato a circa 70 $\mu\text{M/L}$. Questa cifra, tuttavia, è incoerente con i dati dei ricercatori stessi presentati nei documenti. I documenti originali, infatti, mostrano grafici in cui il livello plasmatico, dopo somministrazione orale, è molto più alto di 70 $\mu\text{M/L}$. Articoli successivi suggeriscono livelli plasmatici sostenuti, di almeno 220 $\mu\text{M/L}$, dopo somministrazione orale (20). Questi livelli plasmatici più elevati sono coerenti con altri resoconti in letteratura (49,21,22).

Biodisponibilità

Per essere utilizzata dall'organismo, una dose di ascorbato deve essere assorbita. L'NIH ha scelto la biodisponibilità come misura dell'assorbimento di dosi orali, sostenendo che ciò era essenziale per stabilire una RDA per la vitamina C (2,3). La biodisponibilità è una misura relativa, che confronta l'assorbimento orale di una sostanza con una medesima dose iniettata. Se la dose orale determina lo

stesso livello plasmatico di una dose endovenosa equivalente, allora si dice che la biodisponibilità è completa. L'NIH ha affermato che la biodisponibilità dell'ascorbato è completa con un'assunzione di 200 mg. Ciò significa che una dose di 200 mg o meno, viene completamente assorbita dall'organismo; con dosi più elevate, viene assorbita una proporzione minore (sebbene una quantità assoluta maggiore). Sfortunatamente, il nome è fuorviante: molte persone pensano che la biodisponibilità significhi la quantità disponibile per i tessuti, il che è sbagliato.

Nel considerare la biodisponibilità, l'NIH ignora la breve emivita della vitamina C durante la fase di escrezione rapida. Indicano che la biodisponibilità è completa per una singola dose da 200 mg, quindi, implicitamente, saltano a una RDA (ovvero dose giornaliera) di 200 mg. Poiché i livelli plasmatici del sangue superiori a 70 $\mu\text{M/L}$ hanno un'emivita di circa mezz'ora, le dosi assunte a diverse ore di distanza sono indipendenti, così come la loro biodisponibilità. Due dosi assunte a 12 ore di distanza hanno le stesse caratteristiche di assorbimento tra loro, il che significa che suddividere una singola dose elevata in diverse dosi più piccole, assunte a poche ore di distanza, aumenta la biodisponibilità effettiva della dose elevata.

L'affermazione dell'NIH, secondo cui la biodisponibilità è completa a 200 mg, implica che questa sia una proprietà fissa dell'ascorbato. Tuttavia, il metodo di tolleranza intestinale di Cathcart (23) indica che la biodisponibilità individuale può variare di un fattore di almeno due ordini di grandezza. Questa variazione ampiamente confermata dipende dallo stato di salute attuale del soggetto. Ciò significa che la biodisponibilità non è una proprietà statica dell'ascorbato, ma è soggetta a differenze individuali e varia con la tempistica della dose. Se, come hanno suggerito NIH e IoM, la biodisponibilità è fondamentale per determinare la RDA, ne consegue che l'assunzione appropriata varierà ampiamente, sia tra individui che nel tempo per la stessa persona, a seconda di fattori quali lo stato di salute e i modelli di assunzione.

Trasportatori di ascorbato

Due famiglie di pompe biochimiche, i trasportatori sodio dipendenti (SVCT) e i trasportatori di glucosio (GLUT), pompano la vitamina C nelle cellule. Le pompe SVCT sono specifiche dell'ascorbato (24), mentre i trasportatori GLUT trasportano normalmente il glucosio ma, poiché il deidroascorbato è strutturalmente simile al glucosio, possono anche trasportare l'ascorbato ossidato (25,26). Le loro velocità di trasporto per glucosio e deidroascorbato sono simili, per concentrazioni plasmatiche uguali. Tuttavia, il glucosio è normalmente di diversi ordini di grandezza più concentrato, quindi il ruolo dei trasportatori GLUT nel pompaggio del deidroascorbato, come meccanismo per l'accumulo cellulare di ascorbato, potrebbe essere stato sopravvalutato. Il ruolo dei trasportatori potrebbe essere quello di rimuovere il deidroascorbato, che è relativamente tossico, dal plasma, in modo che le cellule possano ridurlo ad ascorbato. Gli elettroni utilizzati per ridurre il deidroascorbato provengono dal normale metabolismo (27).

Una caratteristica importante dei trasportatori di ascorbato viene spesso trascurata. I tipi di cellule nel corpo sulle loro superfici hanno forme e caratteristiche diverse di trasportatori. Anche le cellule con tipi di trasportatori identici possono differire nella loro quantità e quindi nella velocità di accumulo di ascorbato. L'assorbimento e la conseguente concentrazione intracellulare dipendono dalla quantità, o concentrazione, di molecole di trasporto sulla superficie cellulare (13,28,29). Questo valore può cambiare tra le cellule e persino all'interno di un gruppo di cellule; ad esempio, il numero di trasportatori GLUT4 nella membrana cellulare aumenta rapidamente in risposta all'ormone insulina (30).

Globuli rossi

I globuli rossi potrebbero fornire un modello per l'assorbimento di ascorbato da parte di molte cellule tissutali. Sono cellule facilmente campionabili che potrebbero essere utilizzate per indicare i requisiti di ascorbato del corpo per i seguenti motivi. La concentrazione di ascorbato nei globuli

rossi è simile a quella del plasma circostante (31-33). In condizioni fisiologiche, il trasporto di ascorbato attraverso la membrana dei globuli rossi è relativamente lento e le concentrazioni interne (20-60 μM) corrispondono ai livelli plasmatici in individui che non integrano l'ascorbato con la dieta (34-36). L'aumento della concentrazione plasmatica media porterà a livelli elevati di ascorbato in queste cellule, mentre i cambiamenti transitori avranno scarso effetto. Gli eritrociti hanno un'elevata capacità di importare deidroascorbato utilizzando GLUT1 e ridurlo ad ascorbato (37-39). L'assorbimento di deidroascorbato da parte degli eritrociti è un meccanismo protettivo che può abbassare la sua concentrazione nel plasma sano a livelli inferiori a 2 $\mu\text{M/L}$ (40,41). Una volta all'interno del globulo rosso, il deidroascorbato viene ridotto ad ascorbato (36,39,42). Quindi possiamo suggerire che l'assorbimento di deidroascorbato da parte dei globuli rossi è un meccanismo antiossidante per prevenire danni in molti stati di malattia.

Globuli bianchi

I globuli bianchi sono altamente specializzati in termini di metabolismo redox (43), trasporto di ascorbato (44,45) e biochimica. I globuli bianchi fagocitari usano ossidanti per danneggiare e assorbire corpi estranei. Il metabolismo, l'assorbimento di ascorbato e il ciclo aumentano notevolmente quando i globuli bianchi vengono attivati (46). I trasportatori e i meccanismi correlati nelle membrane dei globuli bianchi consentono loro di accumulare ascorbato, anche quando i livelli sono bassi nel mezzo circostante.

I globuli bianchi forniscono un modello per un numero limitato di cellule nel corpo, per le quali la privazione di ascorbato è fondamentale. Tali cellule contengono meccanismi di trasporto che impediscono la perdita quando il resto del corpo è carente. Pertanto, non forniscono un modello per i livelli di ascorbato nel corpo nel suo complesso. La maggior parte dei tessuti non accumula ascorbato nello stesso modo dei globuli bianchi; se lo facessero, tali cellule conterrebbero livelli millimolari, dando un pool corporeo totale almeno 10 volte maggiore del valore osservato di uno o due grammi.

Ciclo redox e salute dei tessuti

L'ascorbato e il deidroascorbato sono coinvolti in un ciclo redox (47). L'ascorbato perde un singolo elettrone, formando il radicale ascorbile, che può perdere un ulteriore elettrone, formando il deidroascorbato. L'ascorbato può anche essere ossidato a deidroascorbato in un unico passaggio donando due elettroni. Il deidroascorbato può essere ossidato dal metabolismo cellulare, tramite NADPH, oppure può essere perso dal tessuto ed escreto nelle urine. Il rapporto tra ascorbato e deidroascorbato, e per implicazione quello di altri antiossidanti correlati, come la coppia glutazione ridotto-glutazione ossidato, fornisce una misura dell'ambiente redox di un tessuto. Poiché l'ossidazione sembra essere un fattore determinante in molti processi patologici, questo rapporto è più basso nel tessuto danneggiato, rispetto a quello di un tessuto sano. Ripristinare il rapporto ascorbato/deidroascorbato, fornendo ulteriore ascorbato, inverte lo stato ossidato del tessuto e riduce i danni dei radicali liberi (48).

Sintesi dell'ascorbato

L'ascorbato è abbondante in tutto il regno vegetale e animale, dove la sua funzione principale sembra essere quella di donatore di elettroni. Gli esseri umani e pochi altri animali non sintetizzano l'ascorbato. Questa perdita potrebbe essere la più grande, singola, differenza biochimica tra questi e altri gruppi animali. Si afferma generalmente che gli esseri umani non possono produrre ascorbato perché hanno perso l'enzima gulonolattone ossidasi, che viene utilizzato nel percorso di sintesi dal glucosio all'ascorbato. Le prove per una dichiarazione così forte sono inadeguate (49). È possibile che alcuni esseri umani possano produrre ascorbato, a un livello basso. Tale produzione a basso livello, da parte di individui specifici, potrebbe spiegare alcune delle variazioni nell'incidenza dello

scorbuto in condizioni di deprivazione.

Flusso dinamico

Il modello di flusso dinamico propone di ripristinare la corretta fisiologia umana per simulare quella degli animali che sintetizzano la propria vitamina C. Ciò può essere ottenuto consumando ascorbato in eccesso, oltre la quantità normalmente assorbita. Questa assunzione è distribuita durante il giorno, in modo da ottenere un apporto costante. Una parte dell'ascorbato in eccesso viene assorbita nel plasma sanguigno, mentre il resto rimane nell'intestino. Come negli animali che sintetizzano la molecola, una parte dell'ascorbato viene persa attraverso i reni. Tuttavia, c'è un flusso costante di elettroni antiossidanti attraverso il corpo, con una riserva disponibile per combattere lo stress o i danni dei radicali liberi. L'assorbimento dall'intestino di una singola dose orale non è istantaneo, ma avviene in un periodo di diverse ore. Quando l'ascorbato viene assorbito, viene trasportato in altri compartimenti corporei, come la linfa, e nelle cellule. Tuttavia, questo trasporto è limitato dalla breve emivita plasmatica. Una singola dose orale aumenta i livelli plasmatici per un massimo di due o tre ore dopo l'assunzione, per poi tornare ai livelli basali. Il livello plasmatico medio, e quindi l'assunzione negli eritrociti e nelle cellule tipiche, rimane basso dopo singole dosi giornaliere. Tuttavia, dosi ripetute, a un intervallo inferiore a 5 emivite, producono un valore elevato e stabile nel plasma sanguigno. Ciò porta anche a un grande aumento dei livelli di ascorbato negli eritrociti e in altre cellule tipiche. I livelli di ascorbato nei globuli bianchi e in altri tessuti sensibili al redox non aumentano molto, perché questi tipi di cellule accumulano ascorbato preferibilmente, a basse concentrazioni esterne. Quando è stato raggiunto il flusso dinamico, i livelli plasmatici medi e minimi sono relativamente alti: possono essere raggiunti livelli costanti di 220 μM . Anche il pool corporeo aumenta, a causa del maggiore assorbimento da parte dei tessuti i cui livelli sono correlati a quelli nel microambiente circostante. Più ascorbato è disponibile quando necessario e il rapporto tra ascorbato e deidroascorbato è elevato. Quindi, i tessuti vengono mantenuti in uno stato ridotto, attraverso l'interazione dell'ascorbato con altri antiossidanti, come i tocoferoli, i tocotrienoli e il glutatione. Se la persona incontra un'infezione virale o un altro stress da radicali liberi, alti livelli di ascorbato sono immediatamente disponibili, fornendo elettroni per neutralizzare i radicali liberi e placare il processo della malattia. L'ascorbato aggiuntivo per questo processo viene reclutato tramite assorbimento dall'intestino, mentre il deidroascorbato viene escreto preferibilmente dai reni.

Durante la malattia

In condizioni normali, come stress lieve, si prevede che il flusso dinamico mantenga uno stato riducente nel corpo, riducendo l'incidenza della malattia. Tuttavia, i tessuti malati possono generare un gran numero di radicali liberi, nel qual caso l'assorbimento massimo dall'intestino può aumentare notevolmente. In tali condizioni, il flusso dinamico non può essere mantenuto da assunzioni normali. L'assunzione richiesta per sostenere i livelli plasmatici durante la malattia può aumentare fino a 200 grammi o più. Durante la malattia, il raggiungimento del flusso dinamico corrisponde alla tecnica di tolleranza intestinale, descritta da Cathcart. Per malattie gravi, possono essere necessarie dosi endovenose, per mantenere uno stato riducente nel tessuto danneggiato.

Cancro

Il cancro è un'eccezione al ruolo dell'ascorbato come antiossidante. A seconda delle condizioni, l'ascorbato può agire come pro-ossidante o agente riducente; questa caratteristica è comune a molti antiossidanti organici. Nei tessuti normali, l'ascorbato agisce come antiossidante. Tuttavia, in presenza di ferro libero, l'ascorbato può partecipare a una reazione di Fenton e diventare un ossidante, generando radicali liberi che portano a danni cellulari. Le cellule cancerose possono assorbire alti livelli di ascorbato e il loro metabolismo disturbato produce cicli redox e produzione di radicali liberi (50). Alti livelli di ascorbato uccidono le cellule cancerose per apoptosi, lasciando

intatte le cellule normali. Nel cancro e in altre cellule infette o danneggiate, gli effetti benefici dell'ascorbato possono comportare l'ossidazione.

Implicazioni della ricerca

Le implicazioni della ricerca del modello di flusso dinamico sono profonde. Molti studi hanno utilizzato basse dosi di ascorbato, supponendo erroneamente che, a causa dell'ipotesi di basse dosi o della saturazione dei tessuti, i risultati potessero essere estrapolati a dosi più elevate. Poiché dosi molte volte superiori a 200 mg possono essere assorbite e utilizzate dall'organismo, tale estrapolazione è ingiustificata. Chiaramente, un'assunzione di cinque grammi al giorno potrebbe avere effetti molto diversi da un'assunzione di 100 mg. Per fare un esempio specifico, non è valido concludere che la vitamina C non abbia alcun effetto sulle malattie cardiache, sulla base di risultati inconcludenti o addirittura negativi con basse dosi.

La breve emivita presenta implicazioni immediate e di vasta portata per la ricerca su questa vitamina. La maggior parte degli studi ha utilizzato dosi singole giornaliere di vitamina C o, occasionalmente, dosi bigiornaliere.

Studi occasionali hanno utilizzato formulazioni a basso dosaggio e rilascio lento. Tutti questi studi richiedono una rivalutazione urgente. Una singola dose produrrà un aumento transitorio dei livelli plasmatici del sangue, lasciando le concentrazioni medie, modali e minime sostanzialmente invariate. Tali dosi non caricheranno i tessuti, come i globuli rossi, né aumenteranno sostanzialmente il pool corporeo. Una dose singola giornaliera elevata di ascorbato produrrà quindi un effetto biologico minimo. Per essere espliciti, si consideri il suggerimento di Linus Pauling per la prevenzione del comune raffreddore. A volte si dice che questo suggerimento sia stato confutato (51, 52). Tuttavia, non ci si aspetterebbe che questi studi di integrazione con megadosi una o due volte al giorno mostrino più di un effetto biologico minimo, se confrontati con il flusso dinamico. Alla luce del modello di flusso dinamico, i risultati disponibili sono coerenti con la proposta di Pauling. Affermazioni simili possono essere fatte per una moltitudine di altre condizioni, come l'aterosclerosi e l'artrite.

Discussione

Il modello di flusso dinamico fornisce un nuovo paradigma, che è coerente con la farmacocinetica nota dell'ascorbato. È anche coerente con le affermazioni sui benefici per la salute di dosi elevate. Le attuali conoscenze sulla farmacocinetica dell'ascorbato e sulla biologia dei tessuti sfidano l'ipotesi della bassa dose. In particolare, non è valido modellare l'assunzione umana sulle proprietà specializzate dei globuli bianchi. Anche i globuli rossi sono specializzati, ma hanno caratteristiche più vicine a quelle dei tipici tessuti corporei. Tali tessuti corporei ottengono la loro fornitura di ascorbato attraverso l'afflusso sanguigno: i valori plasmatici medi e minimi sono quindi di fondamentale importanza per la disponibilità di ascorbato. In precedenza, i dati del NIH sulla farmacocinetica dell'ascorbato sono stati male interpretati, con conseguenti assunzioni raccomandate inappropriate. Considerando che i dati scientifici sono coerenti con le affermazioni di grandi benefici per la salute con dosi più elevate, accettare come veritiera l'ipotesi del basso dosaggio potrebbe comportare tassi inutilmente elevati di malattia e morte prematura.