

تأثیر ویتامین C تکمیلی در لیپیدهای سرم بیماران دیابتی نوع ۲

دکتر محمد افخمی اردکانی*؛ دکتر الهام امیرچقماقی**؛ دکتر مژگان مدرسی**

چکیده

سابقه و هدف: علت ایجاد عوارض دیابت ناشناخته مانده است و می‌تواند چندعاملی باشد، ولی بیشترین تأکید بر گلیکوزیله شدن پروتئین‌های بدن از جمله هموگلوبین می‌باشد که در پاتوژنز عوارض دیابت مؤثر است. از نظر ساختاری، ویتامین C شبیه گلوکز است که در بسیاری از فعل و انفعالات شیمیایی به گونه رقابتی می‌تواند جانشین گلوکز شود و با جلوگیری از گلیکوزیله شدن غیرآنزیمی پروتئین‌های بدن از جمله هموگلوبین و لیوپروتئین‌ها در پیشگیری از عوارض دیابت مؤثر باشد. بعضی بررسی‌ها نشان داده‌اند که ویتامین C باعث اصلاح متابولیسم لیپیدها نیز می‌شود. با توجه به تأثیرات مفید ویتامین C در افراد دیابتی و نیز با توجه به بی‌خطر بودن مصرف آن، تأثیرات تجویز ویتامین C در لیپیدهای سرم بیماران دیابتی نوع ۲ بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مداخله‌ای که به روش کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد انجام شد، ۴۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات دیابت یزد که تحت درمان با انسولین نبودند، به گونه تصادفی انتخاب شدند و برای هر بیمار پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک، نوع درمان و مدت ابتلا به دیابت تکمیل شد. نمونه خون بیماران بعد از ناشتا بودن ۱۲ ساعته، برای ارزیابی کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL گرفته شد. LDL سرم براساس فرمول $LDL=Chol-(Tg/5 + HDL)$ محاسبه شد. برای بیماران علاوه بر درمان‌های قبلی، روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C به مدت ۳۰ روز تجویز شد و مجدداً آزمایش‌ها تکرار شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون زوجی صورت پذیرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۲۲ زن (۴۸/۹٪) و ۲۳ مرد (۵۱/۱٪) بررسی شدند. سن بیماران $50/62 \pm 10/25$ سال و مدت ابتلا به دیابت $7/5 \pm 5/7$ سال بود. همچنین مشخص شد مکمل ویتامین C، باعث کاهش معنادار کلسترول ($P=0/02$)، LDL سرم ($P=0/001$) و افزایش معنادار HDL سرم ($P=0/017$) می‌شود، اما اثری بر تری‌گلیسرید سرم ندارد. کاهش LDL و افزایش HDL می‌تواند به دلیل اثر ویتامین C در کاهش گلیکوزیلاسیون لیوپروتئین‌ها باشد که این امر سبب افزایش کاتابولیسم LDL، کاهش سطح سرمی آن و کاهش دفع HDL و افزایش آن می‌شود.

بحث: در انتها، با توجه به نتایج به دست آمده مشخص شد که مکمل ویتامین C باعث کاهش در کلسترول کل و LDL سرم و افزایش HDL سرم می‌شود؛ لذا پیشنهاد می‌شود مکمل ویتامین C، برای اصلاح دیس‌لیپیدمی در بیماران دیابتی نوع ۲ تجویز گردد.

کلید واژه‌ها: دیابت نوع ۲، ویتامین C، لیپیدها. «دریافت: ۱۳۸۲/۱۱/۶ پذیرش: زمستان ۱۳۸۴»

** پزشک عمومی

* فوق تخصص غدد و متابولیسم، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

* عهده دار مکاتبات: یزد، بلوار جمهوری اسلامی، کوچه اورژانس افشار، مرکز تحقیقات دیابت یزد. تلفن: ۵۲۵۸۳۳۴-۰۳۵۱.

مقدمه

دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های اندوکرین است که در نتیجه کمبود کامل یا نسبی انسولین یا مقاومت به عمل انسولین ایجاد می‌شود. این بیماری دارای عوارض متعدد قلبی عروقی، عصبی، کلیوی و چشمی است (۱) که باعث هدر رفتن بخش عظیمی از سرمایه ملی می‌گردد. علت ایجاد عوارض دیابت ناشناخته مانده است و می‌تواند چندعاملی باشد، ولی بیشترین تأکید روی مسیر Polyol است که با گلیکوزیله کردن پروتئین‌های بدن از جمله هموگلوبین در پاتوژنز عوارض مؤثر است (۲).

ویتامین C، ویتامینی محلول در آب است که خاصیت آنتی‌اکسیدان دارد (۳ و ۴) که قادر است رادیکال‌های آزاد اکسیژن را پاک‌سازی نماید و از مصرف سایر آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد جلوگیری کند (۴). همچنین از نظر ساختاری، ویتامین C شبیه گلوکز است و در بسیاری از فعل و انفعالات شیمیایی به گونه رقابتی می‌تواند جانشین گلوکز شود، بنابراین جلوگیری از گلیکوزیله شدن غیرآنزیمی پروتئین‌های بدن از جمله هموگلوبین در پیشگیری از عوارض دیابت مؤثر است (۲). از سوی دیگر، مشخص شده که ویتامین C عامل مؤثری در تنظیم لیپیدها در خرگوش و خوک می‌باشد (۵) و بعضی مطالعات نظیر بررسی Ness و همکارانش نیز آثار سودمند ویتامین C را بر لیپیدها در انسان نشان داده‌اند (۶).

Chen (۷)، Dyer و همکارانش (۸) نشان داده‌اند که سطح پایه ویتامین C در افراد دیابتی کاهش یافته است. همچنین گزارش شده که استرس‌های اکسیداتیو در افراد دیابتی افزایش یافته است (۴، ۹ و ۱۰) از سوی دیگر، مشخص شده اکثر افراد دیابتی اختلال متابولیسم لیپید

کاهش لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) است (۱۱). ذرات لیپوپروتئین با دانسیته پائین (LDL) در دیابت نوع ۲ متراکم، کوچک و حساس به اکسیداسیون هستند. آلفاتوکوفرول، آنتی‌اکسیدان محلول در چربی است که ذرات LDL را از حملات اکسیداتیو حفظ می‌کند. ویتامین C برای تولید مجدد آلفاتوکوفرول و ممانعت از اکسیداسیون LDL لازم است، چه از طریق تولید مجدد آلفاتوکوفرول و یا با مصرف مستقیم رادیکال‌های آزاد اکسیژن (۱۲). در بعضی مطالعات نظیر مطالعه امینی (۱۳)، Eriksson (۱۴)، Paolisso و همکارانش (۱۵) نشان داده شده است که ویتامین C باعث اصلاح متابولیسم لیپیدها می‌شود که این یافته نیاز به بررسی بیشتر دارد.

با توجه به شیوع بالای دیابت در استان یزد (۲/۱۴٪) و تأثیرات مفید ویتامین C در افراد دیابتی و نیز با توجه به در دسترس بودن و راحت بودن و بی‌خطر بودن مصرف مکمل ویتامین C (۱۶)، بر آن شدیم تا در این بررسی مداخله‌ای، تأثیرات تجویز حداقل دوز ویتامین C (۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) را در طول مدت کوتاه‌تری (۴ هفته) نسبت به مطالعات قبلی در لیپیدهای سرم بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مطالعه و نتایج آن را با مطالعات قبلی مقایسه نماییم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که از نوع مداخله‌ای و به روش کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد انجام شد، ۴۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات دیابت یزد که تحت درمان با انسولین نبودند، به گونه تصادفی انتخاب شدند. شرایط بیماران برای ورود به مطالعه شامل:

آزمون t زوجی (Paired t test) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این بررسی، ۲۲ زن (۴۸/۹٪) و ۲۳ مرد (۵۱/۱٪) بررسی شدند. سن بیماران $50/62 \pm 10/25$ سال و مدت ابتلا به دیابت $7/5 \pm 5/7$ سال بود (جدول ۱).

میزان کلسترول سرم قبل از درمان، $334/45 \pm mg/dl$ و بعد از درمان $198/20 \pm 30/69 mg/dl$ بود که کاهش کلسترول سرم از نظر آماری معنادار بود ($P=0/02$) (جدول ۲).

میزان LDL سرم قبل از درمان $133/75 \pm 32/70 mg/dl$ و بعد از درمان $129/2 \pm 30/69 mg/dl$ بود که کاهش LDL از نظر آماری معنادار بود ($P=0/001$) (جدول ۲).

رژیم غذایی و دارویی بیماران در طول مطالعه و داشتن تری‌گلیسرید کمتر از $400 mg/dl$ بود.

برای هر بیمار پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک، نوع درمان و مدت ابتلا به دیابت تکمیل شد. بعد از ناشتا بودن ۱۲ ساعته، یک نمونه خون برای ارزیابی کلسترول، تری‌گلیسرید و HDL گرفته شد و سپس LDL براساس فرمول $LDL=Chol-(Tg/5 + HDL)$ محاسبه شد. علت خارج کردن بیماران با $Tg > 400 mg/dl$ از مطالعه، عدم امکان محاسبه LDL در آن‌ها براساس فرمول فوق بود (۱۷).

برای بیماران علاوه بر درمان‌های قبلی، روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم (۴ قرص ۲۵۰ میلی‌گرمی) ویتامین C به مدت ۳۰ روز تجویز شد. در پایان ۳۰ روز، دوباره آزمایش‌ها تکرار شد. داده‌ها با استفاده از

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

متغیر	حداقل	حداکثر	انحراف معیار \pm میانگین	تعداد
سن (سال)	۳۳	۷۵	$50/62 \pm 10/25$	۴۵
مدت ابتلا به دیابت (سال)	۰/۲۵	۲۲	$7/5 \pm 5/76$	۴۵
وزن (کیلوگرم)	۵۷	۱۰۰	$72/91 \pm 10/61$	۴۵

جدول ۲- میزان تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL و LDL سرم قبل و بعد از تجویز مکمل ویتامین C در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

پارامتر	قبل از درمان	بعد از درمان	P. Value
تری‌گلیسرید (mg/dl)	$196/62 \pm 61/16$	$192/33 \pm 77/98$	۰/۸۵
کلسترول (mg/dl)	$198/20 \pm 34/45$	$188/62 \pm 29/56$	۰/۰۲۸
HDL (mg/dl)	$44/08 \pm 11/6$	$10/29 \pm 46/86$	۰/۰۱۷
LDL (mg/dl)	$32/75 \pm 133/75$	$30/69 \pm 129/20$	۰/۰۰۱

هم جدا می‌شدند)، بیماران ۲۰۰۰ mg در روز ویتامین C دریافت کردند. نتایج نشان داد در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، مکمل ویتامین C، باعث کاهش معناداری در تری‌گلیسرید (از ۲/۵-۲/۲ mmol/liter) و کلسترول سرم (از ۵/۹-۶/۲ mmol/liter) شد ($P < ۰/۰۵$) (۱۴). که در مقایسه با مطالعه حاضر تغییری در میزان تری‌گلیسرید سرم دیده نشد. این عدم کاهش تری‌گلیسرید سرم در مطالعه حاضر می‌تواند به دلیل دوز کمتر ویتامین C در مقایسه با دوز بالاتر (۲۰۰۰ میلی‌گرم) ویتامین C و مدت طولانی‌تر درمان در مطالعه Eriksson دانست.

در بررسی Paolisso و همکارانش، مکمل ویتامین C به مقدار ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۶ هفته به بیماران دیابتی نوع ۲ سبب کاهش LDL و تری‌گلیسرید سرم شد و نشان داد درصد افزایش ویتامین C پلاسما با درصد کاهش LDL پلاسما مرتبط است (۱۵) که مطالعه حاضر این نتایج را تأیید می‌کند، ولی در کاهش تری‌گلیسرید سرم از نظر آماری معنادار نشد که می‌تواند به دلیل تفاوت در طول دوره تجویز ویتامین C (۴ هفته در برابر ۱۶ هفته) باشد.

مطالعاتی نیز در افراد غیردیابتی انجام شده که همگی گویای نقش مؤثر این ویتامین بر متابولیسم لیپیدهاست؛ از جمله در مطالعه Pandey و همکارانش در روی ۱۵۵۶ مرد میان‌سال دیده شد که مصرف غذاهای غنی از ویتامین C و بتاکاروتن، خطر مرگ را در آن‌ها کاهش می‌دهد و شایع‌ترین علت مرگ بیماری‌های قلبی عروقی بود (۱۸). از سوی دیگر، در بررسی Siow و همکارانش نیز دیده شد که درمان با ویتامین C می‌تواند در آترواسکلروز پیشرفته، از ناپایداری پلاک‌ها جلوگیری کند (۱۹) که این

میزان HDL سرم قبل از درمان $۴۴/۰۸ \pm ۱۱/۶۰$ mg/dl و بعد از درمان $۴۶/۸۶ \pm ۱۰/۲۹$ mg/dl بود که افزایش HDL از نظر آماری معنادار بود ($P = ۰/۰۱۷$) (جدول ۲). میزان تری‌گلیسرید سرم، قبل از درمان $۶۱/۱۶$ mg/dl \pm و بعد از درمان $۱۹۵/۳۳ \pm ۷۷/۹۸$ mg/dl بود که کاهش تری‌گلیسرید سرم از نظر آماری معنادار نبود ($P = ۰/۸۵$) (جدول ۲).

بحث

در این مطالعه مشخص شد که مکمل ویتامین C باعث کاهش در کلسترول کل و LDL سرم و افزایش HDL سرم می‌شود.

در مطالعه امینی و همکاران که در روی ۱۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۴ زن و ۴ مرد) انجام شد، بیماران روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C در ۴ دوز منقسم به مدت ۶ هفته دریافت کردند و نتایج نشان داد که در پایان ۶ هفته، LDL کاهش ($P < ۰/۰۴۵$) و HDL افزایش ($P < ۰/۰۰۸$) داشته است (۱۳).

در مطالعه حاضر با توجه به اینکه طول دوره تجویز مکمل ویتامین C، کوتاه‌تر از مطالعه امینی و همکاران بود (۴ هفته در مقابل ۶ هفته)، می‌توان نتیجه گرفت تجویز ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C، در مدت زمان کوتاه‌تر هم تأثیرات مفید در لیپیدها اعمال می‌کند و علاوه بر این آثار مفید ویتامین C بر لیپیدها دیده شد.

در مطالعه Eriksson و همکارانش، ۵۶ بیمار دیابتی (۲۹ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲۷ بیمار مبتلا به نوع ۲ دیابت) برای بررسی در ۳ دوره ۹۰ روزه انتخاب شدند. در ۳ ماهه اول، درمان قبلی بیماران ادامه یافت. در دو

کاهش گلیکوزیلاسیون، افزایش متابولیسم LDL و کاهش متابولیسم HDL در کبد می‌باشد (۱۳).

مطالعات متعددی نشان داده که ویتامین C با دوز بالا باعث افزایش تشکیل کریستال‌های اگزالات و افزایش تشکیل سنگ‌های کلسیمی می‌گردد، لذا بایستی از دوزهای کمتر ویتامین C و طول مدت کوتاه‌تر استفاده کرد تا از این عوارض جلوگیری شود (۲۰ و ۲۱).

در این مطالعه با توجه به عوارض مصرف مقادیر زیاد ویتامین C تصمیم گرفته شد تأثیرات ویتامین C با دوز کم در لیپیدهای سرم بیماران دیابتی نوع ۱ بررسی شود و نتایج نشان داد که ویتامین C با دوز کمتر (۱۰۰۰mg) در روز (و طول مدت کوتاه‌تر (۴ هفته) تأثیرات مشابهی در کاهش LDL و HDL پلاسما نسبت به مطالعات مشابه قبلی با دوز بالا و طول مدت بیشتر دارد. در انتها پیشنهاد می‌شود که در آینده تأثیر ویتامین C با دوز ۵۰۰mg در روز در لیپیدهای سرم بررسی شود تا در صورت تأیید، با تجویز دوزهای کمتری از ویتامین C که بر لیپیدهای سرم مؤثر است، از بروز سنگ‌های اگزالات کلسیمی نیز جلوگیری شود.

خطر بیماری‌های قلبی عروقی نظیر دیابت و اختلالات لیپید باشد.

در مطالعه Ness و همکارانش، ارتباط سطح پلاسمایی ویتامین C و لیپیدهای سرم در ۸۳۵ مرد و ۱۰۲۵ زن ۴۵-۷۵ ساله بررسی و مشخص شد که در زنان، سطح پلاسمایی ویتامین C رابطه مستقیم با سطح HDL ($P < 0/001$) و رابطه معکوس با تری‌گلیسرید سرم ($P < 0/001$) دارد، اما این رابطه‌ها در مردان ضعیف‌تر است. این مطالعه در نهایت نشان داد که دریافت کافی ویتامین C، باعث افزایش HDL و کاهش تری‌گلیسرید می‌شود (۶). اگرچه این بررسی در افراد غیردیابتی انجام شده، اما با توجه به تأثیرات مفید آن در اصلاح لیپیدها می‌تواند بیانگر آثار مفید این ویتامین در افراد دیابتی نیز باشد.

تأثیر ویتامین C در کاهش لیپوپروتئین‌ها در این مطالعه و مطالعات مشابه می‌تواند ناشی از شباهت ساختاری ویتامین C و گلوکز باشد که ویتامین C به صورت رقابتی جانشین گلوکز می‌شود و باعث کاهش گلیکوزیلاسیون LDL و HDL می‌گردد که نتیجه این

منابع

1. Powers AC. Diabetes mellitus: In: Brounwald E, Fauci AS, Kasper DL, Houser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 2, 15th ed. New York: McGraw- Hill; 2001, PP. 2109-

37

۲- افخمی اردکانی محمد، وحیدی علیرضا، برجیان لیلا، برجیان لاله. بررسی تأثیر ویتامین C تکمیلی در کاهش هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد؛ سال دهم، زمیمه

شماره ۴، زمستان ۱۳۸۱، صفحه ۱۸-۱۵

3. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its

4. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SHJ, Gans P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 97(1):22-28
5. Simon JA. Vitamin C and cardiovascular disease: a review. *J Am Coll Nutr* 1992; 11:107-125
6. Ness AR, Khaw KT, Bingham S, Day NE. Vitamin C status and serum lipids. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(11):724-729
7. Chen MS, Hutchinson ML, Pecoraro R.E, Lee WY, Labbe RF. Hyperglycemic-induced intracellular depletion of ascorbic acid content in adults with insulin-dependent diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Metab Clin Exp* 1991; 40:146-149
8. Dyer RG, Stewart MW, Metcheson J, et al. Ketocholesterol: a specific indicator of lipoprotein oxidation and malondialdehyde in non insulin dependent diabetes and peripheral vascular disease. *Clin Chim Acta* 1997; 260(1):1-13
9. Evans M, Anderson RA, Smith JC, Khan N, Graham JM, Thomas AW, et al. Effects of insulin lispro and chronic vitamin C therapy on postprandial lipaemia, oxidative stress and endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Europ J Clin Invest* 2003; 33(3):231
10. Tousoulis D, Antoniadis CH, Tountas CH, Bosinkou E, Kotsopoulou M, Toutouzas P, et al. *Diabetes Care* 2003; 26:2749-53
11. Battisti WP, Palmisano J, Keane WE. Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes: relation between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(9):1174-81
12. Mullan BA, Young IS, Fee H, McCance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension* 2002; 40: 804
- ۱۳- امینی مسعود، فرقانی بدرالملوک، گوهریان وحید، کسائیان نازیلا. تأثیر ویتامین C مکمل در لیپوپروتئین‌های سرم در بیماران دیابتی ناوابسته به انسولین. *مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران*، سال ۱۳۸۰، دوره نوزدهم، شماره ۲، صفحه ۹۵-۱۰۰
14. Eriksson J, Kohvakka A. Magnesium and ascorbic acid supplementation in diabetes mellitus. *Ann Nutr Metabol* 1995; 39(4):217-223
15. Paolisso G, Balbi V, Volpe C, et al. Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin dependent diabetes. *J Am Coll Nutr* 1995; 14(4):387-392

16. Bendich A, Longseth L; The health effects of vitamin C supplementation: a review. *J Am Coll Nutr* 1995; 14(2):124-136
17. Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of lipoprotein metabolism: In: Brounwald E, Fauci AS, Kasper DL, Houser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. Vol 2, 15th ed New York : McGraw-Hill ; 2001, PP. 2253
18. Pandey DK, Shekelle R, Selwyn BJ, et al. Dietary vitamin C and beta-carotene and risk of death in middle aged men .*Am J Epidemiol* 1995; 142:1269-1278
19. Siow RCM, Richards JP, Pedley KC, Leake DS. Vitamin C protects human vascular smooth muscle cells against apoptosis induced by moderately oxidized LDL containing High levels of lipid hydroperoxides. *Arterioscl Thromb Vas Biol* 1999; 19:2387-94
20. Auer BL, Auer D, Rodgers AL: Relative hyperoxaluria, crystalluria and haematuria after megadose ingestion of vitamin C. *Eur J Clin Invest* 1998; 28(9):695-700.
21. Wandzilak TRD, Andre SD, Davis PA, Williams HE. Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels. *J Urol* 1994; 151:834 -37