

تأثیر ویتامین C مکمل بر هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابتی ناوابسته به انسولین

بدرالملوک فرقانی، دکتر وحید گوهریان، نازیلا کسائیانی، دکتر مسعود امینی

چکیده: هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) به عنوان شاخص کنترل دیابت قندی و گلیکوزیله شدن پروتئین‌ها شناخته شده است. شواهدی مبنی بر نقش ویتامین C در جلوگیری از گلیکاسیون هموگلوبین موجود است. بنابراین، در این مطالعه ما اثرات ویتامین C را بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) در بیماران دیابت نوع ۲ بررسی کردیم. این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی بر روی ۱۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۱۴ زن و ۴ مرد) انجام شد. در این مطالعه ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C مکمل (۴ دوز ۲۵۰ میلی‌گرمی) در روز به مدت ۶ هفته مورد استفاده قرار گرفت. نمایه توده بدنی (BMI)، یادآمد سه روزه غذایی، گلوکز پلاسمای ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله قبل و بعد از تجویز مکمل ویتامین C اندازه‌گیری شد. نتایج توسط آزمون t برای نمونه‌های جفت تحلیل گردید و حد معنی‌دار آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. هموگلوبین گلیکوزیله در پایان مطالعه به طرز معنی‌داری کاهش یافت (P<۰/۰۱۵). قند پلاسمای ناشتا مختصری افزایش یافت ولی معنی‌دار نبود. نتایج ما نشان می‌دهد که ویتامین C که شباهت‌های ساختاری با گلوکز دارد، می‌تواند از طریق رقابت با گلوکز میزان گلیکوزیله شدن هموگلوبین را در بیماران دیابت نوع ۲ کاهش دهد. این اثر می‌تواند برای کنترل مکانیسم آسیب‌زایی گلیکوزیله شدن پروتئین در دیابت، بعد از انجام مطالعات دقیق‌تر، بکار رود.

واژگان کلیدی: دیابت قندی، ویتامین C، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، نمایه توده بدنی

مقدمه

بیماری دیابت یکی از شایعترین بیماریهای متابولیک در سطح دنیا است و عوارض متعددی بر جای می‌گذارد. پژوهشها نشان می‌دهند که کنترل

دیابت می‌تواند موجب پیشگیری از عوارض این بیماری اعم از ضایعات میکروواسکولار، کلیوی، پوستی و عصبی گردد.^۱ یکی از بهترین معیارهای کنترل این بیماری، سنجش سطح هموگلوبین گلیکوزیله در خون می‌باشد.^۲ تحقیقات نشان می‌دهند که حتی در شرایط کنترل خوب، بیماران دیابتی در معرض دوره‌های هیپرگلیسمی قرار دارند

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

مواد و روشها

در یک مطالعه از نوع تجربی به روش کارآزمایی بالینی، ۱۸ بیمار دیابتی نوع ۲ مورد مطالعه قرار گرفتند. شرایط ورود به مطالعه شامل رضایت کامل بیمار برای انجام تحقیق، عدم مصرف مکمل ویتامین C قبل از مطالعه، ثابت بودن فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی و مقدار مصرف داروی دیابت در طول مطالعه بوده است.

سپس بیماران انتخاب شده توسط پزشک مورد معاینه قرار گرفتند و موارد مشکوک به نقرس، تالاسمی، نارسایی کلیه، سیستین اوری، شرایطی مانند بارداری، شیردهی، همچنین مصرف داروهایی که بر متابولیسم ویتامین C تأثیر می‌گذارند مانند ضد انعقادها، باربیتوراتها، دی‌سولفیدات و سالیسیلاتها از مطالعه خارج می‌شدند. مدت زمان مطالعه ۶ هفته در نظر گرفته شده بود.

قد و وزن بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه توسط کارشناس تغذیه و بوسیله ترازوی سکا اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدنی (BMI) آنها با استفاده از فرمول وزن تقسیم بر قد به توان ۲ (kg/m^2) محاسبه گردید. همچنین یادآمد سه روزه غذا به عنوان یکی از روشهای بررسی مصرف غذا قبل و بعد از مطالعه گرفته شد.^{۱۱}

در مدت مطالعه، روزانه ۱ گرم ویتامین C در ۴ دوز ۲۵۰ میلی‌گرمی به مدت ۶ هفته به بیماران داده شد. میزان قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه بترتیب توسط روشهای آنزیماتیک GOD-PAP (شرکت پارس آزمون تهران - ایران) و کالریمتری (شرکت مهسایاران - اصفهان - ایران) اندازه‌گیری گردید.

و در نتیجه پروتئینهای با نیمه عمر طولانی در خون تحت تأثیر گلیکاسیون غیرآنزیماتیک قرار می‌گیرند.^۴ همچنین پروتئینهای ساختاری با عمر طولانی مانند کلاژن یا پروتئینهای غشاء پایه در معرض تشکیل ترکیبات انتهایی گلیکوزیله هستند.^۵

بر اساس بررسیهای انجام شده، گلیکوزیله شدن غیرآنزیماتیک پروتئینها به عنوان یک مکانیسم پاتوژنیک در عوارض عروقی دیابت مطرح می‌باشد.^۶ HbA1C به عنوان یکی از این ترکیبات گلیکوزیله و شاخصی از وضعیت گلیکوزیله شدن پروتئینها، تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله ویتامین C قرار می‌گیرد. مطالعات اریکسون و همکاران نشان داده است که به دنبال تجویز ۲ گرم ویتامین C به بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به مدت ۳ ماه، سطح هموگلوبین گلیکوزیله کاهش معنی‌داری داشته است.^۷ همچنین در مطالعات یو و

همکاران، سطح پلاسمایی و ترشح ادراری ویتامین C در بیماران دیابتی با سطح هموگلوبین گلیکوزیله نسبت عکس داشته است.^۸ با توجه به اینکه کاهش هموگلوبین گلیکوزیله می‌تواند بیانگر کاهش کلی گلیکوزیله شدن پروتئینها باشد و با در نظر گرفتن عوارض متعدد ترکیبات پروتئینی گلیکوزیله در سیستمهای مختلف بدن و وجود شواهدی دال بر اثر ویتامین C در کاهش روند گلیکوزیله شدن پروتئینها،^{۱۰،۹} این مطالعه با هدف تعیین اثر این ویتامین بر سطح سرمی هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابتی غیروابسته به انسولین طراحی گشته تا پاسخگوی این سؤال باشد که آیا ویتامین C می‌تواند باعث کاهش سطح سرمی HbA1C در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ گردد؟

جدول ۱ - یادآمد سه روزه غذایی بیماران دیابتی ناوابسته به انسولین (NIDDM) در طول مطالعه

متغیرها	انرژی (Kcal)	کربوهیدرات (g)	پروتئین (g)	چربی (g)	فیبر (g)	ویتامین C (mg)
قبل از مطالعه	۱۰۵۰±۳۲۰	۱۸۰±۶۰	۴۰/۷±۱۶/۷	۱۹±۱۰/۲	۹/۷±۰/۲	۴۲±۲۵/۳
بعد از مطالعه	۱۰۳۷±۳۵/۸	۱۷۲±۴۵/۵	۳۸/۵±۱۳/۸	۲۱±۹/۶	۹/۴±۳/۶۷	۴۳±۴۱/۳
P value	NS	NS	NS	NS	NS	NS

جدول ۲ - مقایسه هموگلوبین گلیکوزیله و قندخون ناشتای بیماران قبل و بعد از مطالعه

متغیرها	قبل از مطالعه	بعد از مطالعه	P value
هموگلوبین گلیکوزیله	۱۱/۸±۱/۴۸	۱۰/۲±۱/۲۸	۰/۰۱۵
قندخون ناشتا	۱۶۴±۴۵	۱۷۱±۴۵	NS

اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون t نمونه‌های زوج و توسط نرم‌افزار SPSS (ver 6, for win) آنالیز گردید و $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

از ۳۰ بیمار انتخاب شده، ۱۸ بیمار (۱۴ زن و ۴ مرد) وارد مطالعه نهایی گردیدند. میانگین سنی بیماران 50 ± 5 سال بود. میانگین وزن بیماران در ابتدای مطالعه $63/8 \pm 7$ و در انتهای مطالعه $64/3 \pm 6$ کیلوگرم بوده است ($P = 0/03$). میانگین مصرف رژیم غذایی با توجه به جدول (۱) در ابتدا و انتهای مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشته است. همچنین میانگین نمایه توده بدنی بیماران در ابتدای مطالعه $25/1 \pm 3$ و در انتهای مطالعه $25/3 \pm 3$ کیلوگرم بر متر مربع بوده است ($P = 0/003$). میانگین قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در جدول (۲) نشان داده شده است. همچنان که مشاهده می‌شود به دنبال تجویز ویتامین C میزان گلیکوزیله بصورت معنی‌داری کاهش داشته است ($P = 0/015$)، ولی قند خون ناشتا فاقد تغییرات معنی‌دار بوده است.

بحث

یافته اصلی این تحقیق نشان می‌دهد که مکمل ویتامین C می‌تواند باعث کاهش معنی‌دار HbA1C در بیماران مورد مطالعه گردد. این در حالی است که تغییرات قند خون ناشتا در جهت افزایش مختصر و فاقد اهمیت آماری بوده است و بنابراین کاهش سطح HbA1C را نمی‌توان به تغییر وضعیت قند خون ارتباط داد. نتیجه فوق با نتایج مطالعه اریکسون و همکاران مطابقت دارد. در مطالعه مذکور مقدار ۲ گرم ویتامین C یا ۶۰۰ میلی‌گرم منیزیم بصورت تصادفی و دو سوکور به ۵۶ بیمار دیابتی نوع ۲ به مدت ۳ ماه داده شد و در نهایت هموگلوبین گلیکوزیله بصورت معنی‌داری در بیماران استفاده کننده از ویتامین C کاهش پیدا کرد.^۷ نتایج بدست آمده از مطالعات استولبا و

می‌تواند در شرایط *in vitro* در ایجاد واکنش با گروه‌های آمین پروتئینها با گلوکز رقابت نماید و بدین ترتیب باعث مهار گلیکولیز گردد.^{۱۷}

در مجموع این مطالعه نشان می‌دهد که ویتامین C می‌تواند گلیکوزیله شدن هموگلوبین را در شرایط *in vivo* در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش دهد. با توجه به اهمیت نقش پروتئینهای گلیکوزیله در پاتوژنز ضایعات عروقی دیابت و اثرکاهش‌دهنده ویتامین C در رابطه با واکنش گلیکوزیلاسیون پروتئینها، که HbA1C به عنوان شاخصی از آن محسوب می‌گردد، و نتایج حاصل از این مطالعه، پیشنهاد می‌شود مطالعاتی از جهت تأثیر طولانی مدت ویتامین C بر روی روند Glycosylation در پروتئینهای با عمر کوتاه و دراز انجام و این موضوع بررسی شود که آیا ترکیب حاصل از واکنش رقابتی ویتامین C با پروتئینها، خود می‌تواند باعث بروز مشکلات دیگری گردد یا خیر؟ در صورت منفی بودن پاسخ این پرسش و عدم وجود عوارض قابل توجه دیگر، کاربرد ویتامین C در پیشگیری از عوارض طولانی مدت دیابت غیروابسته به انسولین می‌تواند مدنظر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

در پایان از کارکنان محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، آقایان دکتر مهرداد حسین‌پور، دکتر ساسان حقیقی، آقای مجید آبیاری و خانم مهری فروغی‌فر که در این تحقیق ما را یاری کردند، سپاسگزاری می‌گردد.

خاتمی نیز مؤید اثر ویتامین C بر کاهش روند گلیکوزیله شدن پروتئینها می‌باشد.^{۱۰،۹} استولبا و همکاران تأثیر اسیداسکوربیک را بر روند گلیکوزیلاسیون آلبومین در سرم گاو بررسی کرده و نشان داده‌اند که این ترکیب به وضوح باعث کاهش گلیکوزیلاسیون می‌گردد. خاتمی و همکاران این مطالعه را بصورت *in vitro* انجام داده و اثر ویتامین C را بر کاهش میزان گلیکوزیلاسیون اثبات نمودند. مطالعات انجام گرفته بر روی فروکتوز آمین که یکی دیگر از معیارهای کنترل دیابت می‌باشد، نیز نشان می‌دهند که مکمل ویتامین C باعث کاهش معنی‌داری در غلظت پروتئینهای گلیکوزیله می‌گردد.^{۱۳،۱۲} همچنین نتایج بدست آمده از مطالعات دایو و همکاران نیز مؤید قدرت ویتامین C در کاهش سطح هموگلوبین و آلبومین گلیکوزیله در افرادی بودند که روزانه ۱ گرم ویتامین C به مدت سه ماه استفاده کرده بودند.^{۱۴} از طرفی در مطالعه بیشوپ، به مدت ۴ ماه به ۵۰ بیمار دیابتی ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و پلاسبو داده شد و هیچ اختلاف معنی‌داری در هموگلوبین گلیکوزیله میان بیماران مصرف‌کننده ویتامین C و پلاسبو مشاهده نگردید.^{۱۵} این موضوع احتمالاً به علت دوز کم ویتامین تجویز شده در مقایسه با مطالعه حاضر می‌باشد. همچنین در مطالعات شوف و همکاران هیچ نوع رابطه‌ای میان میزان دریافت مکمل ویتامین C و هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابتی دیده نشده است.^{۱۶}

مطالعه بنش و همکاران نشان می‌دهد که اثر ویتامین C بر روی واکنش گلیکوزیلاسیون از طریق یک روند رقابتی با گلوکز اعمال می‌گردد. به عبارت دیگر ویتامین C بدلیل شباهت ساختاری با گلوکز

References

1. Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: MC Graw-Hill, 1994;2:1979-2000.
2. Garber AJ. Diabetes Mellitus. In: Hutton LL, Kohler PO, O'rourke RA, Reynold SHY, Samuels MA, Sande MA, et al (eds). *Internal Medicine*, 3rd ed, Boston, Litte, Brown and Company 1990:2240-67.
3. Kuroki S, Tsushima L, Yoshii H, Nakano T, Hamamoto M, Miyazaki T, et al. Measurement of HbA1c as a method to diagnose diabetes mellitus in nursing home residents. *Nippon-Ronen-Igakkai-Zasshi* 1990; 27: 40-4.
4. Chait A, Bierman EL. Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes. In: Kahn CR, Weir G (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed, Philadelphia, Lea and Febiger, 1994; 648-64.
5. King GL, Banskota NK. Mechanisms of diabetic microvascular complication. In: Kahn CR, Weir G (eds). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1994; 631-47.
6. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced products of non-enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 437-51.
7. Eriksson J, Kohvakka A. Magnesium and ascorbic acid supplementation in diabetes mellitus (Abstract). *Ann Nutr Metab* 1995; 39:217-23.
8. Yue DK, McLennan S, MC Gill M, Fisher E, Hefferenan S, Capogreco C, et al. Abnormalities of ascorbic acid metabolism and diabetic control: differences between diabetic patients and diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 93:239-44.
9. Stolba P, Hatle K, Kmakara A, Strada M, Starka L. Effects of ascorbic acid on nonenzymatic glycation of serum proteins in vitro and in vivo (abstract). *Diabetologia* 1987; 30:585A.
10. Khatami M, Suldan Z, David I, Weiye L, Rockey J. Inhibitory effects of pyridoxal phosphate, ascorbate and amino guanidine on non-enzymatic glycosylation. *Life Sci* 1988;43: 1725-31.
11. Dehoog S. The assessment of nutritional status. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's Food, Nutrition, Diet Therapy*. 9th ed. Washington, WB Saunders Company; 1996:366.
12. Mosca A, Carenini A, Zoppi F, Carinelli A, Banfi G, Bonini P, et al. Plasma protein glycation as measured by fructosamine assay. *Clin Chem* 1987; 33: 1141-46.
13. Howey JE, Browing MC, Fraser CG. Assay of serum fructosamine that minimizes standardization and matrix problems: Use to assess components of biological variation. *Clin Chem* 1987; 33: 269-72.
14. Davie SJ, Gould BJ, Yudkin JS. Effect of vitamin C on glycosylation of proteins. *Diabetes* 1992; 41: 167-73.
15. Bishop N, Schorah CJ. The effect of vitamin C supplementation on diabetic hyperlipidemia: a double blind, cross over study. *Diabetic-Med* 1985; 2: 121-24.
16. Shoff SM, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Kelin R, Kelin BE, Ritter LL. Glycosylated hemoglobin concentrations and vitamin E, vitamin C, and beta-carotene intake in diabetic and nondiabetic older adults. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 412-16.
17. Bensch KG, Koerner O, Lohmann W. On a possible mechanism of action of ascorbic acid: formation of ionic bonds with biological molecules. *Biochem Biophys Res Commun* 1981; 101:312-16.

Archive of SID