

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

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

چکیده: هموگلوبین گلیکوزیله (HbA<sub>1c</sub>) 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<sub>1c</sub>) 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.<sup>۱</sup> یکی از بهترین معیارهای کنترل این بیماری، سنجش سطح هموگلوبین گلیکوزیله در خون می‌باشد.<sup>۲</sup> 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، باریتوراتها، 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 ( $\text{kg/m}^2$ ) محاسبه گردید. همچنین یادآمد سه روزه غذا به عنوان یکی از روشهای بررسی مصرف غذا قبل و بعد از مطالعه گرفته شد.<sup>۱۱</sup>

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.<sup>۴</sup> همچنین پروتئینهای ساختاری با عمر طولانی مانند کلاژن یا پروتئینهای غشاء پایه در معرض تشکیل ترکیبات انتهایی گلیکوزیله هستند.<sup>۵</sup>

بر اساس بررسیهای انجام شده، گلیکوزیله شدن غیرآنزیماتیک پروتئینها به عنوان یک مکانیسم پاتوژنیک در عوارض عروقی دیابت مطرح می‌باشد.<sup>۶</sup> 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.<sup>۷</sup> همچنین در مطالعات یو و

همکاران، سطح پلاسمایی و ترشح ادراری ویتامین C در بیماران دیابتی با سطح هموگلوبین گلیکوزیله نسبت عکس داشته است.<sup>۸</sup> 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،<sup>۹،۱۰</sup> 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  $50 \pm 5$  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.<sup>۷</sup> 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.<sup>۱۷</sup>

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.<sup>۱۰،۹</sup> 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.<sup>۱۳،۱۲</sup> 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.<sup>۱۴</sup> 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.<sup>۱۵</sup> 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.<sup>۱۶</sup>

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*. 13<sup>th</sup> 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*, 3<sup>rd</sup> 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*. 13<sup>th</sup> 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*. 13<sup>th</sup> 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*. 9<sup>th</sup> 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

2000, 2(4): 233-237

[The effect of vitamin C supplements on glycated hemoglobin in type 2 diabetic patients](#)

[B Forghani](#)\*, [V Gohariyan](#), [N Kassaian](#), [M Amini](#)

**Abstract:** (24173 Views)

Abstract: Glycated hemoglobin (HbA1C) is known as an indicator of diabetes metabolic control and glycation of proteins. There are some evidences about the role of vitamin C on inhibition of hemoglobin glycation. So, in this study, we evaluated the effect of vitamin C on glycated hemoglobin (HbA1C) level in type 2 diabetic patients. A clinical trial study was conducted on 18 type 2 diabetic patients (14 women, 4 men). We used 1000 mg supplement of vitamin C (4\*250 mg) per day for 6 weeks. BMI, 3-day food records, fasting plasma glucose and glycated hemoglobin were measured before and after using vitamin C supplements. The results were analyzed by paired t-test and  $P < 0.05$  was considered significant. Glycated hemoglobin was significantly decreased at the end of the study ( $P < 0.015$ ). Fasting plasma sugar increased slightly but it was not statistically significant. Our results show that vitamin C, which has structural similarities with glucose, can reduce the glycosylation of hemoglobin in type 2 diabetic patients through competition with glucose. This effect can be used to control the pathogenic mechanism of protein glycation in diabetes, after more detailed studies.

**Keywords:** [Diabetes mellitus](#); [Vitamin C](#); [Fasting blood sugar](#); [Glycosylated hemoglobin](#); [Body mass index](#)

**Type of Study:** [Original](#) | **Subject:** [Endocrinology](#)

Received: 2006/11/30