مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات‌بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۴، صفحات ۲۶۸-۲۷۴ (زمستان ۱۳۷۸)

ارزیابی وضعیت سطح پلاسمایی ویتامین C و E در افراد دیابتی هیپرلیپیدمیک*

دکتر نوید سعادت، مریم‌السادات فروید، آزاده امین‌پور و ناصر ولائی
مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به اهمیت آنتی‌اکسیدانها در پیشگیری از بروز بیماریهای قلبی و عروقی و نظر به وجود گزارشات ضد و نقیض در رابطه با کاهش غلظت سرمی آنتی‌اکسیدانها در افراد دیابتی، این پژوهش به منظور ارزیابی سطح پلاسمایی ویتامین C و ویتامین E سرم افراد دیابتی مبتلا به هیپرلیپیدمی در انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور در پاییز و زمستان سال ۱۳۷۶ انجام گرفت.

مواد و روشها: تحقیق بر روی ۵۹ فرد دیابتی (نوع ۱ و ۲) مبتلا به هیپرلیپیدمی (تری‌گلیسرید یا کلسترول بیش از mg/dl ۲۰۰) انجام شد. نمونه خون پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن جمع‌آوری و قند خون به روش اورتوتولوئیدین، کلسترول تام، تری‌گلیسرید و HDL به روش آنزیماتیک، ویتامین C به روش کلریمتریک و ویتامین E توسط HPLC اندازه‌گیری و LDL از رابطه Friedewald محاسبه گردید. الگوی مصرف مواد غذایی با استفاده از پرسشنامه ۲۴ ساعت یادآمد خوراک یکروزه ثبت و شاخصهای آنتروپومتریک ارزیابی شد.

نتایج: غلظت پلاسمایی ویتامین C بین ۰/۸۱ تا ۱/۹۲ و با میانگین ۱/۳۵±۰/۲۴ میلی‌گرم درصد، ویتامین E سرم بین ۵/۲ تا ۶۹/۸ و با میانگین ۲۲/۷±۱۳/۳ میکروگرم در

* طرح تحقیقاتی مصوب انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور

میلی‌لیتر و ویتامین E استاندارد شده با لیپید بین ۱/۲۵ تا ۶/۷۳ و با میانگین ۱/۳۳± ۳/۸ بود؛ این مقادیر از اندازه‌های تعیین شدهٔ طبیعی بالاتر بودند. هیچ گونه تفاوت معنی‌داری در غلظت پلاسمایی ویتامین C و E بین زنان و مردان، همچنین نوع دیابت مشاهده نگردید ولی همبستگی مثبت و معنی‌داری میان سطح سرمی ویتامین E با کلسترول و تری‌گلیسرید مشاهده شد؛ به ترتیب: r=۰/۴۸ و P< ۰/۰۰۰۱، r=۰/۸۱ و P< ۰/۰۰۰۱.

نتیجه‌گیری: فرضیه پایین بودن سطح سرمی ویتامین C و E در افراد دیابتی در این پژوهش تأیید نگردید و بعلاوه تفاوتی از نظر شاخصهای فوق در زنان و مردان و همچنین نوع دیابت یافت نشد.

واژگان کلیدی: دیابت، ویتامین C، ویتامین E، هیپرلیپیدمی

مقدمه

ویتامین E به گروهی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی محلول در چربی از دسته توکوفرول‌ها (Tocopherols) و توکوترینول‌ها (Tocotrinols) اطلاق می‌گردد. این ویتامین بعنوان یک آنتی‌اکسیدان مانع از آسیب اکسیداتیو لیپیدها بخصوص اسیدهای چرب غیراشباع در فسفولیپیدهای غشاهای بیولوژیک و لیپوپروتئینهای پلاسما می‌شود (۱). اسید آسکوربیک یک آنتی‌اکسیدان بسیار مهم محلول در آب است و مستقیماً با سوپراکسید، رادیکالهای هیدروکسیل، اکسیژن آزاد و همچنین رادیکال توکوفروکسیل (Tocopheroxyl) برای تولید مجدد توکوفرول واکنش می‌کند (۲). اثر ویتامین C و E در کاهش بروز بیماریهای قلبی عروقی و مرگ و میر ناشی از آن گزارش شده است. همچنین مطالعاتی نقش محافظتی این ویتامینها بر علیه بیماریهای ناشی از آسیب اکسیداتیو از قبیل آترواسکلروز، کاتاراکت و سرطان را تأیید نموده‌اند (۱ و ۲). در افراد دیابتی، تولید رادیکالهای آزاد ناشی از اتواکسیداسیون گلوکز و پروتئینهای گلیکوزیله افزایش می‌یابد (۳) و می‌تواند سبب بروز عوارض ثانویه دیابت گردد(۴). همچنین کاهش غلظت آنتی‌اکسیدانها از قبیل آسکوربات، آلفا-توکوفرول، گلوتاتیون (Glutathione) و سوپراکسیددیسموتاز (Superoxide dismutase) در این بیماران گزارش شده است (۱۰-۵) در حالیکه سایر مطالعات (۳ و ۴) طبیعی بودن سطح ویتامین E را در این بیماران نشان داده‌اند. با توجه به اهمیت نقش آنتی‌اکسیدان ویتامین C و E در افراد دیابتی، این مطالعه به منظور ارزیابی وضعیت ویتامین C پلاسما و ویتامین E سرم افراد دیابتی مبتلا به هیپرلیپیدمی به تفکیک جنس و نوع دیابت در پاییز و زمستان ۱۳۷۶ در انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور انجام شد.

مواد و روشها

تحقیق بر روی بیماران دیابتی (نوع ۱ و یا ۲) با قند خون ناشتا بیش از ۱۲۶ میلی‌گرم درصد و مبتلا به هیپرلیپیدمی (تری‌گلیسرید یا کلسترول بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم درصد) مراجعه کننده به انستیتو غدد داخلی و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی انجام شد که پس از توجیه طرح و کسب موافقت برای همکاری انتخاب شدند. مشخصات بیماران مانند سن، جنس، قد، وزن، نمایه توده بدن (BMI)، نسبت دور کمر به باسن

(WHR)، استعمال دخانیات، مصرف الکل، مواد مخدر، طول مدت ابتلا به دیابت، داروهای مصرفی و نیز سابقه ابتلا به دیگر بیماری‌ها ثبت گردید. افرادیکه به بیماری‌های کبدی، کلیوی، هیپر یا هیپوتیروئیدی، انفارکتوس میوکارد یا اختلالات خونی مبتلا بوده و یا از داروهای حاوی استروژن یا پروژسترون، B- بلوکرها، دیورتیک‌ها، ویتامینهای C یا E و یا مولتی ویتامین استفاده می‌کردند از مطالعه حذف شدند. از کلیه بیماران پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن و قبل از تزریق انسولین یا مصرف داروهای کاهنده قند و چربی خون در ساعت ۹/۵-۸ صبح ده میلی‌لیتر خون وریدی گرفته شد. قند خون به روش ارتوتولوئیدین (۱۱)، تری‌گلیسیرید، کلسترول و HDL به روش آنزیماتیک (کیت شرکت MAN)، ویتامین C پلاسما به روش کلریمتریک (۱۲) و ویتامین E توسط HPLC (۱۳) اندازه‌گیری و LDL از رابطه Friedewald و ویتامین E استاندارد شده با لیپید برحسب نسبت ویتامین E سرم (mg/l) به مجموع کلسترول و تری‌گلیسرید سرم (g/l) محاسبه گردید. رژیم غذایی افراد با استفاده از پرسشنامه ۲۴ ساعت یادآمد Processor محاسبه گردید. میانگین و انحراف معیار شاخصهای مورد ارزیابی محاسبه و با استفاده از آماره‌های t و ضریب همبستگی پیرسون (Pearson) تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

از میان ۵۹ فرد دیابتی مورد بررسی ۳۷ زن و ۲۲ نفر مرد بوده که ۳۹ نفر به دیابت غیروابسته به انسولین (نوع ۲) و ۲۰ نفر به دیابت وابسته به انسولین (نوع ۱) مبتلا بودند. افراد در سنین ۲۹ تا ۷۵ سال قرار داشتند (۹/۹ ± ۵۲/۸ سال) و طول مدت ابتلا به دیابت از ۱ تا ۲۶ سال (۶/۹ + ۱۰/۶ سال) بود. میانگین نمایهٔ تودهٔ بدنی بیماران برابر ۴/۴ ± ۲۸/۵ مترمربع/کیلوگرم و میانگین نسبت دور کمر به باسن نیز ۰/۵ ± ۰/۹۲ بود.

میزان قند خون ناشتا، HbA_1c، کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL و LDL بیماران به ترتیب ۷۶ ± ۲۱۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، ۰/۹۹ ± ۴/۹۹ درصد، ۵۳ ± ۲۳۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، ۲۹۷ ± ۳۶۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، ۹/۴ ± ۳۳/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ۴۲ + ۱۴۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بودند.

میزان ویتامین C پلاسما، ویتامین E سرم و ویتامین E استاندارد شده با لیپید در افراد مورد بررسی به ترتیب: از ۰/۸۱ تا ۱/۹۲ میلی‌گرم درصد، از ۵/۲ تا ۶۹/۸ میکروگرم در میلی‌لیتر و از ۱/۲۵ تا ۶/۷۳ بود که این مقادیر از اندازه‌های تعیین شدهٔ نرمال بالاتر بودند. در جدول ۱ میانگین این شاخصها به تفکیک جنس و نوع دیابت نشان داده شده است. با وجود آنکه میانگین تمامی شاخصهای فوق در زنان بیش از مردان است اما این تفاوت به لحاظ آماری معنی‌دار نبود($P>0/05$). همچنین تفاوت معنی‌داری بین NIDDM و IDDM ملاحظه نگردید.

همبستگی مثبت و معنی‌داری بین ویتامین E سرم با کلسترول و تری‌گلیسرید سرم مشاهده شد؛ به ترتیب: $r=0/48$ و $P=0/001$، $r=0/82$ و $P=0/001$ (نمودار ۱ و ۲). حال آنکه همبستگی معنی‌داری بین میزان ویتامین C یا E خون با قند خون ناشتا، HbA_1c، مدت ابتلا به دیابت و سن بیماران وجود نداشت.

میزان دریافت روزانه ویتامین C و ویتامین E در افراد مورد بررسی به ترتیب برابر ۱۰۹/۲ ± ۱۲۱/۶ میلی‌گرم در روز و ۸/۱ ± ۹/۶ میلی‌گرم در روز بودند؛ که میانگین دریافتی این دو ویتامین بیش از مقادیر سپارش شدهٔ روزانه بود.

جدول ۱) میانگین و انحراف معیار ویتامین C پلاسما، ویتامین E سرم و ویتامین E استاندارد شده با لیپید به تفکیک جنس و نوع دیابت.

شاخص	کل (n=۵۹)	زن (n=۳۷)	مرد (n=۲۲)	دیابت نوع۲ (n=۳۹)	دیابت نوع ۱ (n=۲۰)
ویتامین E سرم (µg/ml)	۲۲/۷ ± ۱۳/۳	۲۵/۴ ± ۱۳/۷	۱۶/۷ ± ۱۱/۵	۲۰/۹ ± ۱۳	۲۴/۸ ± ۱۴/۴
ویتامین E استاندارد شده	۳/۸ ± ۱/۳۳	۴/۰۷ ± ۱/۳۲	۳/۲۶ ± ۱/۲۲	۳/۷۴ ± ۱/۴۳	۳/۸۹ ± ۱/۲
ویتامین C پلاسما (mg/dl)	۱/۳۵ ± ۰/۲۴	۱/۴۱ ± ۰/۲۶	۱/۲۵ ± ۰/۱۸	۱/۳۴ ± ۰/۲۳	۱/۳۶ ± ۰/۲۷

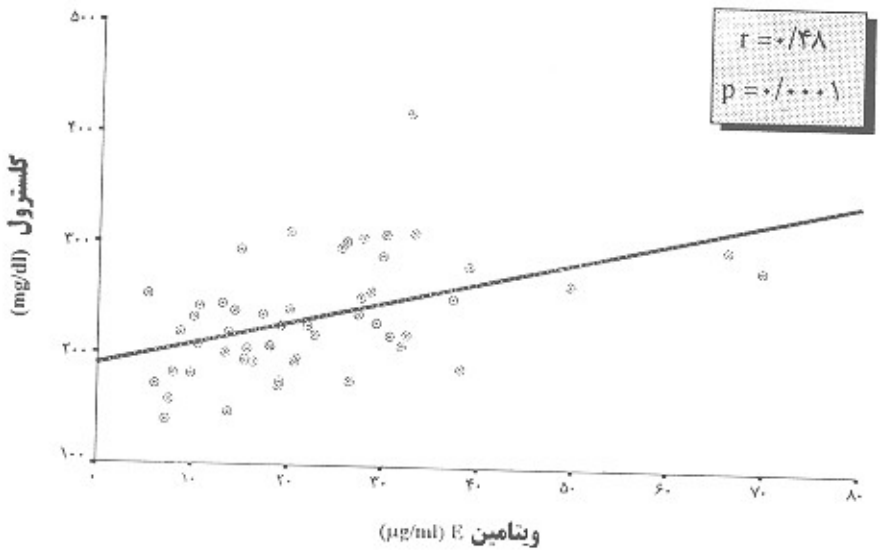
* مقادیر طبیعی ویتامین E، ویتامین E استاندارد شده و ویتامین C پلاسما به ترتیب ۱/۸ - ۰/۵ میکروگرم در سی‌سی، ۰/۸ < و ۱/۵ - ۰/۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشند.

بحث

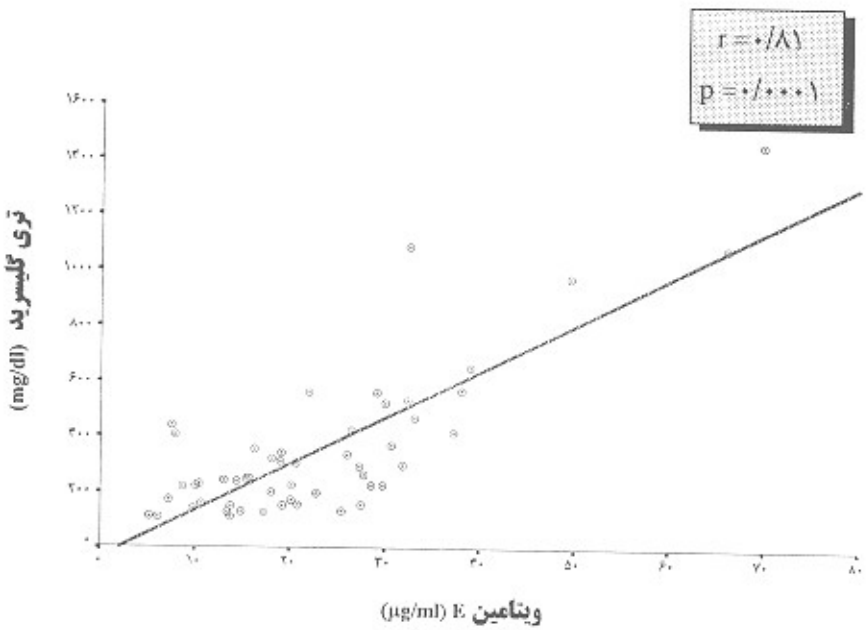
مدارک متعددی مبنی بر اثر رادیکالهای آزاد و اکسیژن فعال در بروز دیابت، سرطان و پیری وجود دارد. این مواد سبب تغییراتی در ترکیبات لیپیدی، پروتئینی و قندی بدن و اکسیداسیون فسفولیپیدهای غشاهای سلولی، اریتروسیتها و LDL می‌شوند. ویتامینهای آنتی‌اکسیدانی از قبیل ویتامین C و E نقش محافظتی مهمی در برابر این آسیبهای اکسیداتیو دارا می‌باشند. ویتامین C در بدن موجود زنده و همچنین محیط آزمایشگاهی بعنوان آنتی‌اکسیدان عمل نموده و مانع اکسیداسیون لیپیدهای غشاء و پلاسما و همچنین سبب خنثی نمودن اکسیدانهای مشتق از فاگوسیتها و در نتیجه پیشگیری از بیماریهایی از قبیل دیابت، سرطان و قلب و عروق می‌گردد. نقش آنتی‌اکسیدانی این ویتامین مربوط به خواص شیمیایی ملکول و توانایی در افزایش گلوتاتیون (GSH) و کاهش نسبت GSSH/GSH پلاسما است (۱۴). ویتامین E نقش محافظتی خود را از طریق بدام انداختن رادیکالهای آزاد با مکانیسمهای غیرآنزیمی خارج سلولی و بطور غیرمستقیم از طریق تنظیم فعالیت آنزیمهای داخل سلولی و افزایش گلوتاتیون اعمال می‌نماید (۱۵).

دیابت با افزایش فعالیت رادیکالهای آزاد و نسبت GSSH/GSH و کاهش میزان ویتامین C و E سرم همراه است و افزایش استرس اکسیداتیو در کنترل متابولیکی ضعیف و بروز عوارض مزمن دیابت گزارش شده است. بررسیها نشان داده‌اند که ارتباط معکوسی بین ویتامین C پلاسما و هموگلوبین گلیکوزیله وجود دارد و هیپرگلیسمی همراه با تخلیه ویتامین C بافتی می‌باشد. عواملی از قبیل تغییر در تعادل اسیدآسکوربیک با اسید دزئیدروآسکوربیک، افزایش دفع کلیوی، کاهش نیمه عمر ویتامین و رقابت ویتامین C با متابولیتهای گلوکز برای ورود به سلول می‌تواند سبب کاهش سطح پلاسمایی این ویتامین گردد (۱۴).

اهمیت ویتامین C و E در رابطه با بیماریهای قلبی و عروقی بررسی گردیده است و Toohey و همکاران (۱۶) همبستگی معکوس و معنی‌داری بین ویتامین C پلاسما با عوامل خطر این بیماری از قبیل مالونیل دی آلدئید، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، کلسترول و LDL و همبستگی مستقیم با HDL و رگنستروم



نمودار ۱) همبستگی سطح سرمی ویتامین E با کلسترول سرم در افراد دیابتی هیپرلیپیدمیک



نمودار ۲) همبستگی سطح پلاسمایی ویتامین E با تری‌گلیسرید سرم در افراد دیابتی هیپرلیپیدمیک

(Regnstrom) و همکاران (۱۷) کاهش معنی‌دار ویتامین E سرم در افراد مبتلا به انفارکتوس میوکارد را گزارش کرده‌اند. از آنجا که افراد دیابتی بیش از سایرین در معرض خطر بیماریهای قلبی و عروقی قرار دارند و افزایش تولید رادیکالهای آزاد ناشی از اتواکسیداسیون گلوکز و پروتئینها(۳) در این افراد می‌تواند سبب بروز عوارض ثانویه دیابت گردد (۴) و با توجه به کاهش بیشتر ویتامین C در بیماران دیابتی مبتلا به رتینوپاتی (۹) و میکروآنژیوپاتی (۱۰)، توجه به سطح سرمی آنتی‌اکسیدانها حائز اهمیت است. هرچند که این مطالعه فاقد گروههای شاهد افراد نرمال و همچنین افراد طبیعی با سطح بالای چربی‌های خون نبود، اما پژوهش کنونی کاهش میزان ویتامین C پلاسما، ویتامین E سرم و ویتامین E استاندارد شده با لیپید در افراد دیابتی هیپرلیپیدمیک را تأیید ننمود. همچنین همبستگی معنی‌داری بین میزان سرمی این آنتی‌اکسیدانها با قند خون ناشتا و HbA_1c مشاهده نشد. بررسی رژیم غذایی دریافتی افراد مورد بررسی نشان داد که میزان دریافت این ویتامینها در محدوده میزان سپارش شده روزانه (RDA) و حتی در تعدادی از موارد بیش از آن بود و به نظر می‌رسد دریافت کافی این ویتامین می‌تواند بر مکانیسمهای اثر هیپرگلیسمی بر ویتامین C غلبه و از کاهش آن جلوگیری نماید. اگرچه که در مطالعه سینکلر (Sinclair) و همکاران (۶) حتی دریافت کافی این ویتامین نتوانسته بود سبب حفظ ویتامین C پلاسما در محدوده نرمال گردد.

وجود همبستگی مثبت و معنی‌دار بین ویتامین E سرم با میزان تری‌گلیسرید و کلسترول تأیید کننده راه اصلی نقل و انتقال آن توسط لیپوپروتئینها و لیپیدهای خون بخصوص تری‌گلیسرید می‌باشد (نمودارهای ۱ و ۲).

نوع دیابت تأثیری بر میزان سرمی آنتی‌اکسیدانها نداشت و این یافته توسط سون (Son) و همکاران (۱۸) تأیید می‌شود. در این تحقیق تفاوت معنی‌داری در میزان آنتی‌اکسیدانها بین زنان و مردان مشاهده نگردید حال آنکه در مطالعه بنزی (Benzie) و همکاران (۱۹) میزان آنها در زنان بیشتر از مردان بود که البته علت این اختلاف به نظر می‌رسد بیشتر به سبب دریافت غذایی بالاتر در این گروه باشد.

در نهایت برخلاف نظر بیشتر محققین، این مطالعه نشان داد که میزان ویتامین C و E افراد دیابتی هیپرلیپیدمیک، بعلت دریافت مناسب در محدوده طبیعی قرار دارد.

تشکر و قدردانی

یافته‌های این پژوهش حاصل انجام طرح تحقیقاتی مصوب انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور و همکاری کلیه بیماران شرکت کننده در آن است. نگارندگان بدین وسیله از پشتیبانی مالی و اجرایی این انستیتو، همچنین از بیماران و کلیه عزیزانی که به نحوی در طی این پروژه مشارکت داشته‌اند صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند.

مراجع

1. Traber MG. Vittamin E in human: Demand and delivering. Ann Rev Nutr 1996; 16: 321-47.
2. Sauberlich HE. Pharmacology of vitamin C. Ann Rev Nutr 1994; 14; 371-91.
3. Fuller CJ, Chandalia M, Garg A, et al. RRR-a-Tocopheryl acetate supplementation of pharmacologic doses decreases low density lipoprotein oxidative susceptibility but not protein glycation in patients with diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 1996; 63: 753-9.
4. Jain SK, Mcvie R, Yaramillo JJ, et al. Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type I diabetic patients. J Am Coll Nutr 1996; 15:458-61.
5. Stankova L, Riddle M, Larned J, et al. Plasma ascorbate concentrations and blood cell dehydroascorbate transport in patients with diabetes mellitus. Metabolism 1984; 33: 347-53.
6. Sinclair AJ, Taylor PB, Lunec J, et al. Plasma ascorbate levels in patients with type 2 diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. Diabet Med 1994; 33:347-53.
7. Karpen CW, Cataland S, O'Dorisio TM, et al. Interrelation of platelet vitamin E and thromboxane synthesis in type I diabetes mellitus. Diabetes 1984; 33:239-43.
8. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, et al. Pharmacological doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and non-insulin dependent diabetic patients. Am J Clin Nutr 1993; 57: 650-6.
9. Ali SM, Chakrobortv SK. Role of plasma ascorbate in diabetic microangiopathy. Bangladesh Med Res Coune Bull 1989; 15:47-59.
10. Sinclair AJ, Girling AJ, Gray L, et al. Disturbed handling of ascorbic acid in diabetic patients with and without microangiopathy during high dose supplementation. Diabetologica 1991; 34:171-5.
۱۱. پورخوشبخت ی. بیوشیمی بالینی، اصول و روشها. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۰، ۹-۸۴.
12. Omaye ST, Turnbull JD, Sauberlich HE. Selected methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues and fluids. Methods Enzymol 1979; 62: 7-8.
۱۳. اعرابی م ح، جلالی م. اندازه‌گیری همزمان ویتامین A، E به روش HPLC بهمراه مس، روی و سروپلاسمین در افراد مبتلا به آرتریت روماتوئید. پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته بیوشیمی. دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۴.
14. Paolisso G, Di-Maro G, Galzerano D, et al. Pharmacological doses of vitamin E and insulin action in elderly subjects. Am J Clin Nutr 1994; 59: 1291-6.
15. Paolisso G, D'Amove A, Balbi V, et al. Plasma vitamin C effects glucose homeostasis in healthy subjects and in non-insulin dependent diabetics. Am J Physiol 1994; 266: 261-8.
16. Toohey I., Harris MA, Allen KG, Melby CL. Plasma ascorbic acid concentration are related to cardiovascular risk factor in African-American. J Nut 1996; 126: 8-12.
17. Regnstrom J, Nilsson J, Moldeus P, et al. Inverse relation between the concentration of low density lipoprotein vitamin E and severity of coronary artery disease. Am J Clin Nutr 1996; 63: 377-85.
18. Som S, Basu S, Mukherjee D, et al. Ascorbic acid metabolism in diabetes mellitus. Metabolism 1981; 30: 572-7.
19. Benzie IF, Janus ED, Strain JJ. Plasma ascorbate and vitamin E levels in Hong Kong Chines. Eru J Clin Nutr 1998; 52:447-51.