مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی چهاردهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۱۴ ـ ۲۰۷ (شهریور ۱۳۹۱)

مقاله‌ی پژوهشی

اثر مکمل ویتامین C بر استرس اکسیداتیو، شاخص‌های التهابی و پروفایل لیپیدی در حالت ناشتا و بعد از صرف غذا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

زهره مظلوم[۱]، نجمه حجازی[۱]، محمد حسین دباغ منش[۲]، حمیدرضا طباطبایی[۳]

۱) گروه علوم تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ۲) مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، بیمارستان نمازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ۳) گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: شیراز، بلوارمدرس، بلوار رازی، دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه، گروه تغذیه، کدپستی: ۷۱۶۴۵-۱۱۱، نجمه حجازی؛
e-mail: n20hejazi@yahoo.com

چکیده

مقدمه: با توجه به اهمیت دیابت ملیتوس به‌عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های اندوکرین و از جمله مهم‌ترین مشکلات بهداشتی در حال رشد، که با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و کاهش سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی به ویژه در وضعیت بعد از صرف غذا همراه است، در پژوهش حاضر به بررسی اثر مکمل آنتی‌اکسیدانی ویتامین C بر استرس اکسیداتیو، شاخص‌های التهابی و پروفایل لیپیدی در حالت ناشتا و بعد از صرف غذا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته شد. مواد و روش‌ها: افراد مورد بررسی در پژوهش حاضر ۳۰ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲، با دامنه‌ی سنی ۲۵ تا ۶۵ سال بودند. آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه آزمون روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم کپسول ویتامین C و گروه شاهد معادل آن کپسول دارونما به مدت ۶ هفته دریافت کردند. در ابتدا و انتهای دوره از هر دو گروه پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و ۲ ساعت بعد از صرف یک وعده‌ی غذایی حاوی ۸۰ گرم چربی، خون‌گیری به عمل آمد و سطح مالون‌دی‌آلدهید (MDA)، اینترلوکین-۶، hs-CRP و پروفایل‌لیپیدی سرم در حالت ناشتا و بعد از صرف غذا اندازه‌گیری شد. داده‌های به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۱ و آزمون من ـ ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها: مصرف ویتامین C سطح سرمی MDA ناشتا (P=۰/۰۰۶) و بعد از صرف غذا (P<۰/۰۰۱) را نسبت به گروه شاهد به‌صورت معنی‌داری کاهش داد، اما تغییر معنی‌داری در پروفایل لیپیدی و شاخص‌های التهابی مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: تجویز کوتاه مدت ویتامین C با کاهش MDA در حالت ناشتا و بعد از صرف غذا ممکن است بتواند مانع عوارض قلبی‌ـ عروقی دیابت گردد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، استرس اکسیداتیو، ویتامینC، وضعیت بعد از صرف غذا، مالون‌دی‌آلدهید

دریافت مقاله: ۹۰/۷/۲۵ـ دریافت اصلاحیه: ۹۰/۱۱/۲۳ـ پذیرش مقاله: ۹۱/۱/۲۳

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های اندوکرین و از جمله مهم‌ترین مشکل بهداشتی در حال گسترش در دنیای امروز می‌باشد.[۱] به علت هزینه‌ی بالای اقتصادی و بهداشتی ناشی از عوارض این بیماری، در بیشتر جوامع بررسی‌های زیادی به منظور بیان راه‌کارهای مناسب برای پیش‌گیری، درمان، کنترل و کاهش عوارض این بیماری صورت گرفته است.[۲]

در رابطه با علایم پاتوفیزیولوژی دیابت از اختلال ترشح انسولین، مقاومت محیطی به انسولین و تولید بیش از حد گلوکز به وسیله‌ی کبد نام برده شده است.[۳] بررسی‌های چند سال اخیر نشان داده‌اند تشکیل رادیکال‌های آزاد به علت افزایش قند خون ناشی از مقاومت انسولینی، در بیماری‌زایی و پیشرفت عوارض این بیماری شامل نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی، آسیب عروقی و .... نقش دارد.[۳،۴] یکی از عوارض شایع ناشی از دیابت، بروز بالای بیماری‌های قلبی ـ عروقی است که کنترل ضعیف افزایش قند خون نقش قابل توجهی در این زمینه دارد.[۵]

افزایش قند خون در نتیجه‌ی دیابت و افزایش اسیدهای چرب ناشی از کاهش انسولین از یک سو، و کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی (کاهش آنزیم‌های دفاعی و مولکول‌های آنتی‌اکسیدانی) از سوی دیگر، زمینه را برای افزایش استرس اکسیداتیو، ناشی از عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم‌های به دام اندازنده‌ی رادیکال‌ها[۶]، به عنوان عامل اصلی بروز عوارض بیماری فراهم می‌کند.[۳،۷،۸]

هم‌چنین، فعالیت التهابی افزایش یافته در بیماران دیابتی که با سطح افزایش یافته‌ای از سیتوکین‌های قبلی التهابی مانند CRP معین می‌گردد، بیان‌گر تحریک فعالیت التهابی پروآتروژنیک است، که این تحریک فعالیت نیز زمینه را برای اثرگذاری هر چه بیشتر استرس اکسیداتیو بر دیواره‌ی عروق این گروه از بیماران و ایجاد عوارض دراز مدت فراهم می‌نماید.[۹]

پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند افزایش قند خون و افزایش چربی خون و استرس اکسیداتیو بعد از صرف غذا[i] در ایجاد عوارض قلبی ـ عروقی به دست آمده از دیابت نقش موثرتری دارند و با توجه به این‌که هر فردی روزانه مدت زمان طولانی را در این وضعیت می‌گذراند افزایش تری‌گلیسرید خون و افزایش قند خون بعد از صرف غذا را می‌توان به عنوان یک عامل خطرساز مستقل در افزایش استرس اکسیداتیو و تشکیل رادیکال‌های آزاد به شمار آورد، که خود زمینه‌ساز عوارض قلبی ـ عروقی و مرگ آور دیابت می‌باشد.[۵،۱۰-۱۲]

پژوهش‌های فراوانی روی گلوکز خون ناشتا[ii] و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1C}) [۱۳] بیان‌گر این نکته هستند که کنترل این دو فاکتور در افراد دیابتی به تنهایی در پیش‌گیری و تاخیر از بیماری‌های ناشی از افزایش قند خون نمی‌تواند کافی باشد.[۱۰] پس کاهش استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد تولیدی همراه با کنترل افزایش چربی و افزایش قند خون بعد از صرف غذا می‌تواند یک روش موثر و کارآمد در کنترل عوامل زمینه‌ساز عوارض مرگ‌آور دیابت باشد. در این رابطه تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی یکی از روش‌های قابل استفاده است، که در این زمینه می‌توان از مکمل‌های تغذیه‌ای با خاصیت آنتی‌اکسیدانی نام برد که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به ویتامین C اشاره نمود.

ویتامین C به عنوان جاروکننده‌ی رادیکال‌های آزاد عمل می‌نماید، این ویتامین دو الکترون را به صورت متوالی از باند دوگانه بین کربن ۲و ۳ خود از دست می‌دهد، زمانی که این الکترون‌ها از دست می‌روند این ویتامین اکسید شده و ترکیب دیگری را احیا می‌نماید، به همین دلیل این ویتامین را آنتی‌اکسیدان می‌نامند.[۱۴] هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر ویتامین C بر استرس اکسیداتیو و پروفایل لیپیدی در حالت ناشتا و بعد از صرف غذا در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، به منظور کنترل عوامل زمینه‌ساز عوارض دراز مدت این بیماری بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک کارآزمایی بالینی یک سو کور بود که روی ۳۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ (۲۲ زن و ۸ مرد) مراجعه کننده به درمانگاه مطهری شیراز با میانگین سنی ۴۷/۲±۷/۵ سال، به منظور برررسی تاثیر مکمل ویتامین C بر استرس اکسیداتیو بعد از صرف غذا انجام گرفت. تعداد نمونه در هر گروه با در نظر گرفتن قدرت ۸۰٪، سطح معنی داری (α) ۵٪ و با توجه به بررسی‌های قبلی ۱۰ نفر محاسبه گردید،

i- Postprandial

ii- Fasting Blood Suger

که با توجه به احتمال ریزش در هر گروه ۱۵ نفر مورد بررسی قرار گرفتند.

در ابتدای پژوهش، هدف و روش اجرای طرح برای بیماران توضیح داده شد و برگه‌ی رضایت‌نامه‌ی آگاهانه تکمیل گردید، لازم به یادآوری است این پژوهش توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز به تصویب رسیده و با شماره IRCT138904073236N1 در سایت وزارت بهداشت و درمان ثبت گردیده است. معیارهای ورود به پژوهش شامل قند خون ناشتای بالای ۱۲۶ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، یا قند خون ۲ ساعته بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر، یا تایید پزشک بالینی همکار، دامنه‌ی سنی ۲۵ تا ۶۵ سال، ابتلای بیشینه ۱۵ سال به دیابت، فشار خون طبیعی، عدم مصرف دخانیات و الکل، عدم مصرف آسپرین یا درمان جایگزینی با هورمون، یا مکمل‌های ویتامینی و یا داروهای کنترل‌کننده‌ی چربی و فشارخون، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن کلیوی، سنگ کلیه، بیماری کبدی، ریوی یا بیماری مزمن یا حاد التهابی، و عدم استفاده از اشعه درمانی بود که بر این اساس و برحسب دسترسی، افراد واجد شرایط انتخاب شدند، سپس برای قرار دادن افراد به گروه‌های مورد (روزانه یک عدد کپسول ۱ گرمی ویتامین C) و شاهد (روزانه یک عدد کپسول ۱ گرمی کریستال سلولز)، آن‌ها را بر اساس جنس تفکیک کرده و در میان زن‌ها با انجام شیر و خط، گزینه‌ی شیر به گروه مداخله و گزینه‌ی خط به گروه شاهد اختصاص داده شد و از آن پس افراد به صورت یکی در میان در گروه‌های موردنظر قرار داده شدند، پیرامون مردها هم به همین شیوه عمل شد.

در کل ۲۷ نفر از افراد شرکت‌کننده دوره‌ی ۶ هفته‌ای پژوهش را به پایان رساندند. مکمل ویتامین C (۱۰۰۰ میلی-گرم) مورد استفاده از شرکت Nature's Bounty (آمریکا) و کپسول‌های دارونما توسط دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد. بسته‌های مکمل در ابتدای پژوهش و سپس برای اطمینان از مصرف، هر دو هفته یک‌بار به بیماران تحویل داده شد و در طول پژوهش تغییری در دوز و نوع سایر داروهای مصرفی بیماران ایجاد نگردید. در ابتدای بررسی، قد بیماران بدون کفش توسط قدسنج سکا با دقت ۵ سانتی‌متر و وزن بیماران در ابتدای بررسی و پایان هفته‌ی ششم با کمینه لباس و بدون کفش، با ترازوی دیجیتالی سکا با دقت ۱۰۰ گرم اندازه‌گیری شد و نمایه‌ی توده‌ی بدن[i] با استفاده از فرمول وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر قد بر حسب متر به توان دو محاسبه گردید.

نمونه‌ی خون وریدی در ابتدای بررسی و هفته‌ی ششم، هر بار به میزان ۷ سی‌سی در حالت ناشتایی ۱۲ ساعته و ۲ ساعت بعد از صرف یک وعده‌ی غذایی حاوی ۸۰ گرم چربی (شامل یک برش کیک، یک ساندویچ کوچک نان و پنیر و گردو، و یک بسته‌ی کوچک شیر) با کمک اسکالپ وین در حالت نشسته روی صندلی از بیماران دریافت شد. لازم به یادآوری است در فاصله‌ی دو ساعته بعد از صرف غذا و خون‌گیری دوم از بیماران درخواست گردید در مکانی که برای آن‌ها در نظر گرفته شده بود بنشینند، و به بررسی روزنامه یا مشاهده‌ی تلویزیون بپردازند، هم‌چنین از آن‌ها خواسته شد به جز آب از مصرف هر گونه ماده‌ی غذایی در این مدت اجتناب نمایند.

نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ و سرم جدا شد. سطح گلوکز خون و پروفایل لیپیدی سرم در حالت ناشتا و دو ساعته در ابتدا و انتهای بررسی با کمک دستگاه اتوآنالیزور بیوسیستم A25 و به وسیله‌ی روش کالری‌متری تعیین شد، و در آغاز و پایان بررسی سطح سرمی MDA[ii] در دو حالت ناشتا و بعد از صرف غذا برای اندازه‌گیری میزان پراکسیداسیون لیپیدی با استفاده از روش TBA و با کمک دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری گردید. به منظور تعیین سطح سرمی اینترلوکین ـ ۶ و hs-CRP ناشتا و بعد از صرف غذای ابتدا و انتهای بررسی به ترتیب از روش‌های رادیوایمنواسی (کیت biosource، آلمان) و الایزا (کیت IBL، آلمان) استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۱ انجام گرفت. در این بررسی مقدار کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای مقایسه‌ی داده‌های پایه بین دو گروه مورد و شاهد از آزمون تی مستقل، و به منظور مقایسه‌ی اختلاف میانگین قبل و بعد از مداخله بین گروه‌های مورد و شاهد (اختلاف میانگین قبل و بعد از مداخله را در دو گروه مورد و شاهد محاسبه کرده و این اختلاف بین دو گروه با هم مقایسه گردید)، از آزمون من ـ ویتنی استفاده گردید و داده‌ها در هر گروه قبل و بعد از مداخله به صورت میانه (فواصل صدک ۲۵ و ۷۵) ارایه شدند.

---

i- Body mass index
ii- Malondialdehyde

یافته‌ها

از ۳۰ بیمار مبتلا مورد مطالعه در گروه‌های تست و شاهد به ترتیب ۱۴ و ۱۳ نفر در گروه مداخله و کنترل، پژوهش را تا پایان ادامه دادند که ۲ نفر به علت عدم مصرف منظم مکمل‌ها و ۱ نفر به علت ابتلا به بیماری زونا از پژوهش کنار گذاشته شدند.

ویژگی‌های عمومی و پایه‌ای گروه‌ها در جدول ۱ آورده، شده و همان‌طور که مشاهده می‌گردد بین بیماران شرکت کننده در دو گروه مورد بررسی از نظر سن، مدت زمان ابتلا به دیابت، میزان داروهای مصرفی کاهنده‌ی قند خون و نمایه‌ی توده‌ی بدن در ابتدای بررسی تفاوت آماری معنی-داری مشاهده نگردید.

جدول ۱- مقایسه‌ی میانگین داده‌های پایه در دو گروه مورد بررسی در ابتدای مطالعه*

متغیرها	گروه‌ها		مقدار P†
	ویتامین C	دارونما	
تعداد(مرد/زن)	(۱۰/۴)۱۴	(۹/۴)۱۳	۰/۸۴۷
سن (سال)	۴۷/۰±۸/۹	۴۶/۶±۷/۵	۰/۹۰۵
مدت ابتلا (سال)	۴/۵±۴/۲	۴/۹±۴/۷	۰/۸۴۱
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶/۹±۴/۳	۲۸/۸±۴/۰	۰/۲۵۸
متفورمین (گرم در روز)	۱/۱±۰/۶	۰/۷±۰/۷	۰/۱۳۵
گلیبن کلامید (میلی‌گرم در روز)	۸/۷±۱۰/۵	۹/۶±۸/۰	۰/۸۱۴
گلوکز (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۳۱/۱±۳۲/۷	۱۳۸/۰±۳۹/۹	۰/۶۲۹
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۷۴/۸±۱۱۰/۳	۱۴۷/۱±۳۷/۳	۰/۹۴۴
کلسترول (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۸۹/۴±۳۸/۰	۲۰۰/۱±۱۷/۵	۰/۳۵۴
کلسترول ـ LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۳۵/۲±۲۴/۱	۱۳۳/۳±۱۵/۰۱	۰/۷۴۷
کلسترول ـ HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۳۱/۲±۱۲/۶	۳۷/۴±۵/۶	۰/۱۱۶

* اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند، † مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است.

هم‌چنین مقایسه‌ی سطح گلوکز خون و پروفایل لیپیدی ناشتا هم در ابتدای بررسی، تفاوت آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد.

در پایان پژوهش، مقایسه‌ی اختلاف میانگین اجزا پروفایل لیپیدی قبل و بعد از مکمل یاری بین دو گروه نشان داد سطح این فاکتورها در حالت‌های ناشتا و دو ساعته با مصرف ویتامین C نسبت به دارونما تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد، با این حال یک روند رو به کاهش در مورد سطح تری-گلیسرید بعد از صرف غذا هم‌زمان با یک روند رو به افزایش کلسترول- HDL با مصرف ویتامین C برای مدت ۶ هفته مشاهده گردید (جدول ۲).

مقایسه‌ی اختلاف میانگین قبل و بعد از مکمل‌یاری در رابطه با MDA ناشتا و دو ساعت بعد از صرف غذا با استفاده از آزمون من ـ ویتنی نشان‌گر تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مورد بررسی در وضعیت MDA ناشتا (P=۰/۰۰۶) و دو ساعت بعد از صرف غذا (P<۰/۰۰۱) بود (جدول ۳) .

میزان MDA در گروه مداخله در حالت ناشتا از ۹/۲۵ به ۵/۶ میکرومول بر لیتر و در وضعیت دو ساعت بعد از صرف غذا از ۸/۵ به ۶/۷۵ میکرومول بر لیتر کاهش یافت، این در حالی است که سطح این شاخص در گروه شاهد روند رو به افزایشی بعد از ۶ هفته در هر دو حالت ناشتا و بعد از صرف غذا داشت.

همان‌طـور که در جدول ۳ آورده شده مقایسه‌ی شاخص‌های التهابی بین دو گروه بعد از مداخله، نشان‌دهنده‌ی عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه در وضعیت ناشتا و بعد از صرف غذا پیرامون hs-CRP و اینترلوکین ـ ۶ بود.

جدول ۲- پروفایل لیپیدی در دوحالت ناشتا و بعد از صرف غذا در بیماران مبتلا به دیابت نوع۲ قبل و بعد از مداخله

متغیرها	گروه‌ها				مقدار P†
	ویتامینC	میانه (IQR)	دارونما	میانه * (IQR)	
	ابتدا	انتها	ابتدا	انتها	
در حالت ناشتا					
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۳۰(۵۶)	۱۲۸(۳۲)	۱۵۲(۶۹)	۱۳۸(۴۲)	۰/۶۱۴
کلسترول (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۲۰۲(۴۳)	۱۸۴(۴۴)	۲۰۴(۲۴)	۱۹۸(۴۴)	۰/۷۹۳
کلسترول ـ LDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۳۵/۵(۳۹/۲)	۱۳۲/۸(۳۳/۱)	۱۳۸/۳(۳۰)	۱۲۶/۸(۴۰/۲)	۰/۹۳۶
کلسترول ـ HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۳۵/۷(۲۰/۵)	۳۳/۸(۱۲/۴)	۳۸/۵(۷/۴)	۳۶/۹(۱۴/۳)	۰/۵۵
۲ ساعت بعد از صرف غذا					
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۲۶۲(۸۲)	۲۰۲(۸۰)	۲۲۷(۸۰)	۲۳۳(۱۳۱)	۰/۴۱۸
کلسترول (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۹۰(۵۰)	۱۸۸(۱۷)	۲۰۲(۳۲)	۲۰۹(۴۲)	۰/۷۹۳
کلسترول ـ LDL ((میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۱۱۷/۶(۳۲/۱)	۱۱۰(۲۷/۲)	۱۲۲/۲(۲۸/۳)	۱۱۱/۷(۳۶/۲)	۰/۱۱۸
کلسترول ـ HDL (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	۳۰(۱۵)	۳۲/۹(۶/۹)	۳۷/۵(۶/۴)	۳۶/۷(۱۲/۹)	۰/۷۲

*(IQR) interquartile range= فاصله‌ی صدک ۲۵ و ۷۵، †مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است.

جدول۳- سطح MDA و شاخص‌های التهابی در دوحالت ناشتا و بعد از صرف غذا در بیماران مبتلا به دیابت نوع۲ قبل و بعد از مداخله

متغیرها	گروه‌ها				مقدار P†
	ویتامین C	میانه* (IQR)	دارونما	میانه * (IQR)	
	ابتدا	انتها	ابتدا	انتها	
در حالت ناشتا					
MDA (میکرومول بر لیتر)	۹/۲۵(۳/۷۵)	۵/۶(۴/۶۵)	۵/۳(۳/۷۵)	۶/۷۵(۳/۷۵)	۰/۰۰۶
hs-CRP (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	۲/۱(۲/۲)	۲/۹(۲/۱)	۳/۶(۷/۹)	۲/۹(۹/۱)	۰/۰۵۲
IL-6 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۷/۶(۱۴/۸)	۵/۲(۵/۶)	۴/۸(۷/۶)	۱۰/۴(۳/۶)	۰/۱۷۶
۲ ساعت بعد از صرف غذا					
MDA (میکرومول بر لیتر)	۸/۵(۳/۵)	۶/۷۵(۳/۷۵)	۴/۵(۱/۳۵)	۶/۷(۴/۱)	<۰/۰۰۱
hs-CRP (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	۲/۱(۱/۶)	۴/۲(۲/۷)	۳/۶(۸/۱)	۳/۷(۱۰/۵)	۰/۰۶۸
IL-6 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۲/۴(۴/۴)	۱(۳/۶)	۳/۶(۷/۶)	۵/۶(۷/۶)	۰/۱۶

*(IQR) interquartile range= فاصله‌ی صدک ۲۵ و ۷۵، †مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است.

لازم به یادآوری است سطح IL-6 در دو حالت ناشتا و بعد از صرف غذا روند رو به کاهشی در گروه مداخله بعد از ۶ هفته داشت، در حالی‌که این روند در گروه شاهد افزایشی بود (جدول ۳).

بحث

در بررسی حاضر مکمل یاری روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C برای مدت ۶ هفته نسبت به دارونما سطح MDA در سرم را به عنوان فاکتور اندازه‌گیری میزان پراکسیداسیون لیپیدی در دو حالت ناشتا و بعد از صرف یک

وعده‌ی غذایی حاوی ۸۰ گرم چربی به‌طور معنی‌داری کاهش داد، اما تغییر معنی‌داری در سطح پروفایل لیپیدی ایجاد نکرد، هر چند روند رو به کاهشی در سطح تری‌گلسیرید ناشتا و دوساعته، و افزایش کمی در سطح کلسترول ناشتا و دوساعته نسبت به گروه کنترل دیده شد.

در این رابطه اندرسون و همکاران (۲۰۰۵) یافته‌هایی مشابه بررسی حاضر به دست آوردند، به طوری‌که مکمل یاری روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C برای مدت ۲ هفته در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ منجر به کاهش معنی‌دار در سطح TBARS[i] در سرم بعد از صرف غذا گردید، اما اثری بر کلسترول و تری‌گلیسرید در سرم دیده نشد[۱۵]، هم‌چنین در بررسی که توسط نری انجام گرفت مشاهده گردید مکمل‌یاری آنتی‌اکسیدانی (N– استیل سیستئین ۶۰۰ میلی‌گرم، ویتامین E ۳۰۰ میلی‌گرم و ویتامین C ۲۵۰ میلی‌گرم) برای مدت ۱۵ روز منجر به کاهش معنی‌دار سطح MDA در سرم بعد از صرف غذا گردید.[۱۶] در مقابل Tessier و همکاران (۲۰۰۷) در پژوهش خود به این یافته رسیدند که مکمل یاری ۰/۵ و ۱ گرم ویتامین C برای مدت ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تغییر معنی‌داری در سطح سرمی TBARS در حالت ناشتا ایجاد نمی‌کند،[۱۷] هم‌چنین لورنس (۲۰۰۰) مشاهده نمود دریافت مکمل یاری ۲ گرم ویتامین C و ۸۰۰ واحد ویتامین E به همراه آزمون تحمل گلوکز خوراکی تغییر معنی‌داری در سطح MDA پلاسما بعد از مصرف گلوکز ایجاد نمی‌کند.[۱۸]

به علاوه این پژوهش نشان داد مصرف روزانه ۱ گرم ویتامین C برای مدت ۶ هفته تغییر معنی‌داری در سطح شاخص‌های التهابی ناشتا و بعد از صرف غذا ایجاد نمی‌کند، هرچند روند رو به کاهشی را در سطح اینترلوکین ـ ۶ در هر دو حالت ایجاد نمود، بررسی انجام شده توسط Quing و همکاران (۲۰۰۵) نیز در تایید این بررسی نشان دادند مکمل‌یاری یک گرم ویتامین C سه بار در روز برای ۲ هفته در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ اثر قابل توجهی بر سطح سیتوکین‌های IL-6، hs-CRP ندارد،[۱۹] اما در مقابل Upritchard و همکاران (۲۰۰۰) نشان دادند استفاده‌ی روزانه از ۸۰۰ واحد ویتامین E برای مدت ۴ هفته به‌طور معنی‌داری سطح CRP را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهد.[۲۰]

افزایش تولید رادیکال‌های آزاد هم‌زمان با کاهش سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی لزوم مکمل‌یاری آنتی‌اکسیدانی را در حالت دیابت مطرح می‌نماید،[۳،۸] در وضعیت دیابت با افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی و در نتیجه افزایش تولید رادیکال پراکسیل و افزایش تولید رادیکال‌های آزادی مانند آنیون سوپراکسید و به واسطه‌ی آن ROS[ii] و RNS[iii] و کاهش ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین C زمینه‌ی استرس اکسیداتیو فراهم می‌گردد.[۲۱،۲۲]

علاوه بر این در فاز بعد از صرف غذا، افزایش سطح گلوکز، لیپید (به طور عمده تری‌گلیسرید) و انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به افراد طبیعی سریع‌تر است.[۲۳] همین امر منجر به افزایش سوبسترای موجود برای تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد و زمینه را برای ایجاد عوارض دیابت بیشتر از یک وضعیت ناشتا فراهم می‌نماید.

در این رابطه استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین E با خاصیت قطع‌کنندگی زنجیره‌ی پراکسیداسیون لیپیدی[۲۴] و ویتامین C با عملکرد جارو کنندگی می‌تواند در فرونشاندن رادیکال‌های آزاد و ممانعت از آسیب‌های گسترده‌تر دارای اهمیت باشد،[۲۱] به‌طوری‌که هیدروژن گروه هیدروکسیل حلقه توکوفرول به عنوان یک ویتامین محلول در چربی با رادیکال پراکسیل (ROO) به دست آمده از پراکسیداسیون لیپیدی واکنش می‌دهد، و ضمن خنثی‌سازی این رادیکال (ROOH) به رادیکال توکوفروکسیل تبدیل می‌گردد، که این رادیکال نیز می‌تواند با گرفتن یک هیدروژن از ویتامین C یا رادیکال آسکوربیل آن احیا شده و به طور مجدد ویتامین E را تولید نماید.[۲۴] به نظر می‌رسد استفاده از هر یک از این دو مکمل آنتی‌اکسیدانی می‌تواند با فراهم کردن سوبسترای لازم برای واکنش با رادیکال پراکسیل مانع آسیب‌زایی آن گردد. از سوی دیگر، ویتامین C به عنوان یک مهار کننده‌ی آنزیم آلدوز ردوکتاز عمل می‌نماید و مانع تجمع غیرطبیعی سوربیتول در سلول و آسیب‌زایی به دست آمده می‌گردد.[۲۵] هم‌چنین این ویتامین می‌تواند با خنثی نمودن رادیکال سوپراکسید مانع آغاز مسیرهای پیام‌دهی حساس به استرسی گردد که در بروز عوارض ثانویه‌ی دیابت مانند افزایش فشارخون و اختلال عملکرد اندوتلیالی به واسطه‌ی افزایش شاخص‌های التهابی، آنژیوتانسین[۲]، اندوتلین[۱]، فاکتورهای بافتی و کاهش نیتریک اکساید و پروستوسایکلین

i- Thiobarbituric acid reactive substances

ii- Reactive oxygen species
iii- Reactive nitrogen species

نقش دارند.[۲۶] در کنار این خواص ویتامین C، می‌توان تفاوت یافته‌های پژوهش‌های مختلف را به طور عمده به شیوه‌ی طراحی بررسی، نوع آنتی‌اکسیدان، دوز مصرفی، شدت بیماری و مدت زمان مکمل‌یاری نسبت داد. همان‌طور که در بررسی حاضر بر خلاف سایر پژوهش‌های مشابه که به طور عمده به بررسی یک دوز مکمل آنتی‌اکسیدانی همراه یک وعده‌ی غذایی یا یک دوره‌ی بیشینه دو هفته‌ای مکمل‌یاری پرداختند، مداخله برای مدت ۶ هفته ادامه داشته و بعد از این مدت، پروفایل لیپیدی علاوه بر فاکتور استرس اکسیداتیو به صورت بعد از صرف غذا مورد ارزیابی قرار گرفت. از دیگر تفاوت‌های این بررسی نسبت به برخی پژوهش‌های بررسی پروفایل لیپیدی و مارکر استرس اکسیداتیو بعد از صرف یک وعده‌ی غذایی حاوی ۸۰ گرم چربی (آزمون لود چربی) می‌باشد، اما از آنجا که بررسی حاضر اولین پژوهشی بود که به بررسی استرس اکسیداتیو بعد از صرف غذا در کشور ایران پرداخته، بهتر است در جامعه‌ی ایران پژوهشی صورت گیرد که در آن با بررسی ساعتی سطح قند خون و پروفایل لیپیدی در کنار میزان استرس اکسیداتیو بعد از صرف غذا در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بتوان پیک زمانی استرس اکسیداتیو و تری‌گلیسرید بعد از صرف غذا را در این گروه، برای تعیین زمان مناسب به منظور ارزیابی مداخلات پیدا نمود. هم‌چنین، از آنجا که سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن شبکه‌ی پیچیده‌ای بوده و از آنزیم‌های متعددی تشکیل گردیده، بهتر است در کنار اندازه‌گیری MDA از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام نیز قبل و بعد از مداخله استفاده گردد.

در مجموع، یافته‌های بررسی حاضر نشان داد تجویز کوتاه‌مدت ویتامین C در افراد دیابتی نوع ۲ می‌تواند منجر به کاهش معنی‌دار در سطح سرمی MDA ناشتا و بعد از صرف غذا گردد، و به این ترتیب از بروز عوارض ثانویه‌ی به دست آمده از دیابت، از جمله عوارض قلبی ـ عروقی پیش‌گیری نماید یا آن‌ها را به تاخیر اندازد.

سپاسگزاری: به این‌وسیله از پشتیبانی مالی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و همکاری مرکز تحقیقات غدد و گروه تغذیه‌ی دانشکده‌ی بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی شیراز قدردانی می‌شود.

References

1. Gavard JA, Ustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adult with diabetes. An epidemiological evaluation. Diabetes Care 1993; 16: 1167-87.
2. Sandra RA, Rauscher FM, Watkins JB. Effect of quercitin on antioxidant defense in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. 2001; 15: 143-9.
3. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocr Rev 2002; 49: 1939-45.
4. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C–dependent activeation of NAD (P)H Oxidase in Cultured Vascular Cells. Diabetes 2000; 49: 1939-45.
5. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabet complications: is it time to treat? Diabetes 2005; 54: 1-7.
6. Feillet-Coudray C, Rock E, Coudray C, Grzelkowska K, Azais-Braesco V, Dardevet D, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. Clin Chim Acta 1999; 284: 31-43.
7. Anderson JW. Diabetes Mellitus:medical nutrition therapy. In: Shils ME,Shike M, Ross AC, Caballera B, Cousins RJ, editors. Modern nutrition and diet therapy. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006; 1043-60.
8. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, Leguen C, Baxter MA, Thorpe GH, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Eur J Clin Investigation 1997; 27: 484-90.
9. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, et al. Postprandial endothelial activeation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1145-50.
10. Ceriello A, Taboga T, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. Circulation 2002; 106: 1211-8.
11. Kusunoki J, Aragane K, Kitamine T, Kozono H, Kano K, Fujinami K, et al. Postprandial hyperlipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats is due to abnormal increase in intestinal acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase activity. Arterioscler, Thromb, Vasc Biol 2000; 20: 171-8.
12. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. J Nutr 2005; 135: 969-72.
13. Manuel-y-Keenoy B, Campenhout AV, Aerts P, Vertommen J, Abrams P, Gaal LF, et al. Time Course of Oxidative Stress Status in the Postprandial and Postabsorptive States in Type 1 Diabetes Mellitus: Relationship to Glucose and Lipid Changes. J Am Coll Nutr 2005; 24: 474-85.
14. Levin M, Katz A, Padayatty SJ. Vitamin C. In: Shils ME,Shike M, Ross AC, Caballera B, Cousins RJ, editors. Modern nutrition and diet therapy. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006; 507-22.
15. Anderson RA, Evans LM, Ellis GR, Khan N, Morrist K, Jackson SK, et al. Prolonged deterioration of endothelial dysfunction in response to postprandial lipaemia is attenuated by vitamin C in Type 2 diabetes. Diabet Med 2006; 23: 258-64.
16. Neri S, Signorelli SS, Torrisi B, Pulvirenti D, Mauceri B, Abate G, et al. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative stress and endothelial dysfu-

nction: a single-blind, 15-day clinical trial in patients with untreated type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. Clin Ther 2005; 27: 1764-73.
17. Tessier DM, Khalil A, Trottier L, Fulop T. Effects of vitamin C supplementation on antioxidants and lipid peroxidation markers in elderly subjects with type 2 diabetes. Arch Gerontol Geriatr 2007; 1799: 1-6.
18. Title TM, Cummings PM, Giddens K, Nassar A. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. J Am Coll of Cardiol 2000; 36: 2185-91.
19. Lu Q, Bjorkhem I, Wretlind B, Diczfalusy U, Henriksson P, Freyschuss A. Effect of ascorbic acid on microcirculation in patients with Type II diabetes: a randomized placebo-controlled cross-over study. Clin Sci (Lond) 2005; 108: 507-13.
20. Upritchard JE, Sutherland WHE, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflamematory activity in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 733–8.
21. Lefe`bvre PJ, Scheen AJ. The Postprandial state and risk of cardiovascular disease. Diabetic Medicine 1998; 15: S63-S8.
22. Suchitra MM, Pallavi M, Sachan A, Seshadri VR, Aparna RB, Srinivasa P.V.L.N.R. Lipid peroxideation measured as serum malondialdehyde and vitamin-c as oxidative-antioxidative biomarkers in type II diabetic patients. IJBAR 2011; 2: 378-88.
23. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Crescentini A, Lizzio S, Russo A, et al. Meal-Generated Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 1998; 21: 1529-33.
24. Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME,Shike M, Ross AC, Caballera B, Cousins RJ, editors. Modern nutrition and diet therapy. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006, 396-409.
25. Abdel-Wahab Y, O'Harte F, Mooney MH, Barnett CR, Flatt PR. Vitamin C supplementation decreases insulin glycation and improves glucose homeostasis in obese hyperglycemic (ob/ob) mice. Metabolism 2002; 51: 514-7.
26. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. Circulation 2003; 108: 1527-32.

Original Article

Effect of Vitamin C Supplementation on Fasting and Postprandial Oxidative Stress, Inflammatory Markers and Lipid Profiles in Type 2 Diabetic Patients

Mazloom Z[1], Hejazi N[1], Dabbaghmanesh M[2], Tabatabaee H[3]

[1]Department of Nutrition, & [2]Endocrine and Metabolism Research Center, Namazi Hospital & Department [3]Department of Epidemiology, Faculty of Health and Nutrition Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, I.R. Iran.

e-mail: n20hejazi@yahoo.com

Received: 17/10/2011 **Accepted**: 11/04/2012

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is one of the most wide spread endocrine disorders and among the most important developing health issues. This disease is associated with increased free radical production and decrease in antioxidant defense systems. In this study we evaluated the effect of vitamin C supplementation on fasting and postprandial oxidative stress, inflammatory markers and lipid profiles in type 2 diabetic patients. Materials and Methods: Thirty patients with type 2 diabetes (age range 25 to 65 years) were randomly divided into two groups, 1) treatment with vitamin C (1000mg/d) and 2) the placebo group. They were supplemented for 6 weeks, after which we measured malondialdehyde, IL-6, hs-CRP and lipid profiles in fasting and postprandial state (after a breakfast containing 80g fat, the same as the first day of the study). Data analysis was carried out using Mann Whitney U test, with P<0.05 being significant by SPSS software version 11. Results: Results showed a significant decrease in fasting (p=0.006) and postprandial MDA (p<0.001) in the vitamin C group compared to controls but there were no significant changes in inflammatory markers and lipid profiles in the fasting and postprandial states. Conclusion: This study suggests that short term vitamin C supplementation can decrease fasting and postprandial oxidative stress, and thereby possibly prevent diabetes complications.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Oxidative stress, Vitamin C, Postprandial state, Malondialdehyde