

## مقاله اصلی

# اثر مصرف همزمان مکمل ویتامین سی با لوو تیروکسین بر تیروتروپین خون بیماران با کم کاری اولیه تیروئید

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۹/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۱/۱۰

### خلاصه

**مقدمه:** ویتامین سی یکی از ویتامینهای محلول در آب ضروری جهت حفظ حیات انسان می باشد که نقش آن در ساخت کلاژن، سیستم ایمنی، پیشگیری از سرطان و فعالیت بسیاری از آنزیمها نشان داده شده است. تاثیر مکمل ویتامین سی بر هورمونهای تیروئیدی نیز در بعض مطالعات حیوانی یا انسانی مطرح گردیده است. هدف بررسی تاثیر مصرف همزمان مکمل ویتامین سی با لوو تیروکسین در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدسم اولیه بود.

**روش کار:** در این کار آزمایی بالینی قبل و بعد که از مهرماه سال ۱۳۹۴ لغایت شهریور ۱۳۹۵ در بیمارستان امیرالمومنین (ع)، اراک انجام شده است، ۷۳ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه، تحت درمان با یک Brand لووتیروکسین سدیم (شرکت اسوه) قرار گرفتند. سطح TSH, T4, T3 ناشتای بیماران در زمان ورود و ۸ هفته بعد اندازه گیری شد. سپس همان بیماران تحت درمان با لووتیروکسین به اضافه ی ۵۰۰ میلیگرم ویتامین سی روزانه ناشتا قرار گرفتند و پس از ۸ هفته مجدداً هورمونهای تیروئیدی اندازه گیری شد. در صورت  $p < 0.05$ ، نتایج معنی دار در نظر گرفته شد. از آزمون های ویلکاکسون و آنالیز واریانس استفاده شد.

**نتایج:** میانگین دوز لووتیروکسین بعد از مصرف ویتامین C، در ۸۳/۶٪ افراد شرکت کننده، به صورت معناداری کاهش یافت. ( $p = 0/001$ ) نتایج این آزمون نشان داد که بین میانگین TSH اندازه گیری شده قبل از مصرف ویتامین سی و ۸ هفته بعد از آن اختلاف معنادار آماری وجود دارد. ( $p = 0/001$ )

**نتیجه گیری:** مصرف ویتامین سی همراه با لوو تیروکسین، کنترل هیپوتیروئیدی اولیه را بهبود می دهد.

**کلمات کلیدی:** مکمل ویتامین سی، عملکرد تیروئید، هیپوتیروئیدسم اولیه

**پی نوشت:** این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

حمید کاظمزاد<sup>۱</sup>

افسانه طلایی<sup>۲</sup>

اکرم میرزایی<sup>۳</sup>

فاطمه رفیعی<sup>۴</sup>

محمد رضا رضوانفر<sup>۵\*</sup>

۱- دستیار تخصصی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک - ایران

۲- فوق تخصص غدد و متابولیسم، دانشیار دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک - ایران

۳- کارشناس مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک - ایران

۴- فوق لیسانس آمار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اراک

\* مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

بیمارستان امیرالمومنین (ع) اراک، آموزش گروه داخلی، اراک، ایران

تلفن: ۰۹۱۸۱۶۲۳۸۵۷ - ۰۳۴۱۷۳۶۳۰ - ۰۸۶

Email: rezvanfar@arakmu.ac.ir

## مقدمه

انجام شده است، بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیه از هر دو جنس زن و مرد که سن آنها بین ۱۲-۷۵ سال و تحت درمان خوراکی لووتیروکسین بودند و طی سه ماه اخیر یوتیروئید بودند، به شرط عدم مصرف داروهای مداخله گر در جذب یا متابولیسم هورمونهای تیروئیدی مثل فرروس سولفات، کلسیم کربنات، کلستیرامین، آلومینیوم هیدروکساید، سوکرافیت، پروپرانولول، laxatives، (ملین ها) لواستاتین، آنتی اسیدها، سوکرافیت، سدیم پلی استیرن سولفونات، آنالوگ های دوپامین، استروئیدها، سوماتوستاتین، داروهای ضد تشنج، رالوکسی فن، سایمتیدین، آمیودارون، سرتالین و شارکول فعال وارد مطالعه شدند.

بیمارانی که شرح حال بیماری های مزمن گوارشی مثل سلیاک، عدم تحمل لاکتوز، ژیا دیازیز، بیماری های مزمن ربوی، کلیوی، قلبی، سیروز، کمبود ب ۱۲، نارسایی پانکراس و بای پاس گوارشی داشتند، وارد مطالعه نشدند. همچنین بیمارانی که در طی مطالعه، مصرف ضد بارداری یا استروژن و تستوسترون داشته و یا دچار بارداری و یا عوارض ویتامین سی (تهوع و استفراغ شدید یا اسهال شدید) شدند، از مطالعه خارج شدند. به بیماران توصیه شد تا ۴ ساعت پس از مصرف لووتیروکسین از خوردن مرکبات، قهوه، سویا اجتناب کنند.

در ۷۳ بیماری که معیارهای ورود یعنی سطح TSH بین ۰/۵ تا ۴/۵ میکرو واحد در لیتر و مصرف حداقل ۶ ماه لووتیروکسین بدون تغییر دوز را داشتند، در ابتدای ورود، سطح TSH, T4 ناشتا اندازه گیری شد. در هشت هفته اول، لووتیروکسین سدیم (شرکت اسوه) به همراه ۲۰۰ سی سی آب تجویز گردید. مجدداً سطح TSH, T4 اندازه گیری و ثبت شد و آنگاه، همان بیماران در هشت هفته بعدی، تحت درمان با همان دوز لووتیروکسین به

ویتامین سی یا اسید آسکوربیک، یکی از ویتامینهای محلول در آب ضروری، جهت حفظ حیات انسان است که نقش آن در ساخت کلاژن، سیستم ایمنی، پیشگیری از سرطان و فعالیت بسیاری از آنزیم های بدن مورد مطالعه قرار گرفته است (۱). مطالعات نشان داده است که سطح ویتامین سی سرم در بسیاری از بیماری های خوشخیم تیروئید کمتر از میزان طبیعی است و کمبود ویتامین سی، سبب اختلال در متابولیسم سلنیوم و در نتیجه کاهش نقش محافظتی سلنیوم در مقابل آسیب ناشی از مواد اکسیدان مثل آب اکسیژنه، در فرایند تولید هورمونهای تیروئیدی می شود (۲). با توجه به نیمه عمر کوتاه ویتامین سی، (۱۰-۲۰ روز) مصرف منظم مکمل آن علاوه بر اثرات متعدد آنتی اکسیدانی، در عملکرد تیروئید نیز ممکن است موثر باشد (۳). مطالعات نشان داده است که فاصله ی یک ساعته بین مصرف لووتیروکسین با صرف صبحانه واسیدیته معده در جذب حداکثری دارو موثر است و عواملی مانند مصرف همزمان قهوه و نیز بیماری سلیاک<sup>۴</sup> از جذب تیروکسین در روده جلوگیری می کنند (۴، ۵).

مطالعات جدید تاثیر مکمل ویتامین سی را بر جذب لووتیروکسین مطرح کرده اند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر مصرف مکمل ویتامین سی همراه با لووتیروکسین بر سطح هورمونهای تیروئیدی در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم اولیه میباشد.

## روش کار

در این کار آزمایشی بالینی قبل و بعد که از مهرماه سال ۱۳۹۴ لغایت شهریور ۱۳۹۵ در بیمارستان امیرالمومنین (ع)، اراک

مصرف همزمان ویتامین C را در ۸۳/۶ درصد افراد شرکت کننده، نشان داد. (جدول ۱)

آنالیز واریانس با اندازه های مکرر بر روی میانگین TSH و نتایج آزمون کرویتموخلی و با استفاده از تصحیح آزمون گرینهاس- کیسر در ۳ زمان مختلف، نشان داد که بین میانگین TSH اندازه گیری شده در ۳ زمان مختلف تفاوت معناداری وجود دارد. ( $p=0/001$ ) با بررسی دو به دوی بین میانگین ها، از طریق مقایسه های زوجی (تفاوت میانگین ها (i-j)) با آزمون تعقیبی LSD (جدول ۲) مشخص گردید که بین میانگین tsh پایه و tsh پس از ۸ هفته از شروع مطالعه اختلاف معنادار آماری وجود ندارد، اما اختلاف میانگین tsh قبل از مصرف ویتامین C و پس از مصرف ویتامین C از نظر آماری معنادار است. ( $p=0/001$ ) (نمودار ۱)

افزای ۵۰۰ میلیگرم ویتامین سی روزانه صبح ناشتا در ۲۰۰ سی سی آب قرار گرفتند در پایان این دوره، مجدداً عملکرد تیروئید اندازه گیری شد. کلیه آزمایشات در یک آزمایشگاه و با یک دستگاه انجام شد و نتایج قبل و بعد از مداخله تحت آنالیز قرار گرفت. این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه با کد ۹۳-۱۷۶ مورد تصویب و در پایگاه ثبت کار آزمایشی بالینی ایران با کد IRCT2015102124634N1 ثبت گردید و بیماران رضایت نامه کتبی را برای شرکت در مطالعه امضا کردند. در صورت  $p < 0.05$  نتایج معنی دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

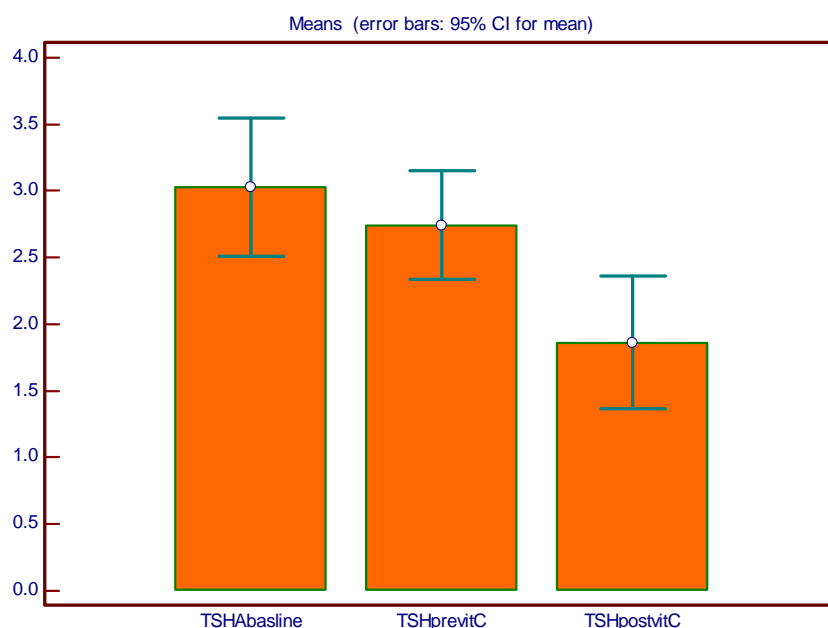
دامنه سنی بیماران، ۱۸ - ۶۵ سال (میانگین  $39/45 \pm 11$ ) و میانگین مدت ابتلا به بیماری  $4/3 \pm 4/87$  سال بود. نتایج آزمون ویلکاکسون کاهش معنی دار میانگین دوز لووتیروکسین پس از

### جدول ۱: میانگین دوز دارو قبل و بعد از مصرف ویتامین سی

آزمون ویلکاکسون	آماره	معنی داری	بعد		قبل		دوز لووتیروکسین در هفته
			میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
	۶/۷۶-	۰/۰۰۱	۵۵۴/۲۸	۱۶۷/۸	۶۴۷/۵	۱۸۷/۸	

### جدول ۲: میانگین و انحراف معیار tsh قبل از شروع مطالعه، قبل و بعد از تجویز ویتامین سی

فاصله اطمینان ۹۵٪ برای میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	تعداد	TSH Abaseline	
				کمترین	بیشترین
	۰/۲۶۱	۳/۰۲۸	۷۳	۲/۵	۳/۵۴
	۰/۲۰۶	۲/۷۴۴	۷۳	۲/۳۳	۳/۱۵
	۰/۲۵۲	۱/۸۶۴	۷۳	۱/۳۶	۲/۳۶



### نمودار ۱: میانگین TSH در سه اندازه گیری مختلف

#### بحث

از نظر سلیاک و عملکرد کبدی نرمال و از نظر آنتی بادی ضد گلیادین و اندومیزیال منفی بودند، نشان داد که مصرف همزمان ۱ گرم ویتامین سی با قرص لووتیروکسین در ۶۹٪ از بیماران سطح TSH را کاهش داده و در ۱۹ بیمار از ۲۸ بیمار، سطح TSH را به هدف رساند (۹).

جوبز<sup>۳</sup> و همکاران به بیماران هایپوتیروئیدی با کنترل ضعیف که پاتولوژی GI، گاستریت اثبات شده و برخی هلیکوباکتر پیلوری مثبت داشتند به مدت ۶ ماه روزانه ۵۰۰ میلیگرم ویتامین سی به همراه لووتیروکسین دادند و نشان دادند که ویتامین سی برای افزایش هورمون های تیروئیدی TSH, free T4, T3 از طریق افزایش جذب لووتیروکسین موثر است (۱۰). نتیجه جالبتر اینکه در مطالعه جوبز، دو ماه بعد از قطع ویتامین سی نیز همچنان سطح TSH و T4 ثابت ماند که نشان میدهد تاثیر ویتامین سی ممکن است فراتر از تاثیر بر جذب لووتیروکسین باشد.

مطالعه حاضر نشان داد که با مصرف ویتامین سی، میانگین دوز مصرفی لووتیروکسین در بیش از ۸۰٪ افراد کاهش می یابد که این کاهش ممکن است ناشی از جذب بیشتر دارو باشد. مطالعات نشان میدهد که PH پایین معده جذب لووتیروکسین را در معده تسهیل می کند (۵،۷،۸).

باچ هین<sup>۱</sup> و همکاران بیان کردند که عواملی مانند عدم تحمل لاکتوز، اسپروسیلیاک، گاستریت اتوایمیون و کاهش ترشح اسید معده سبب کاهش جذب لووتیروکسین می شوند و مصرف غذاهای پرفیبر و نوشیدنی ها نیز بر جذب لووتیروکسین تاثیر دارند (۴).

مطالعه آنتونز<sup>۲</sup> و همکاران بر بیماران هایپوتیروئیدی که تحت درمان با لووتیروکسین بودند اما به سطح TSH هدف نرسیده و

<sup>1</sup> Bach hin

<sup>2</sup> Autunez

<sup>3</sup> Jubiz

داده شد که مصرف مکمل ویتامین سی تاثیر اضافه تری بر سطوح هورمونهای در گردش تیروئید دارد، لذا ممکن است فرآیند ساخت هورمونهای تیروئیدی و یا متابولیزه شدن آنها را تحت تاثیر قرار دهد.

### نتیجه گیری

به طور خلاصه، نتایج این مطالعه مطرح کننده تاثیر مثبت مصرف ویتامین سی بر دوز مصرفی لوو تیروکسین در بیماران با کم کاری اولیه تیروئید می باشد و این تاثیر ممکن است ناشی از جذب بهتر لوو تیروکسین و یا بهبود فرایند ساخت و متابولیسم هورمونهای تیروئیدی باشد که نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه می باشد.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان بر خود لازم میدانند از همکاری مسئول محترم آزمایشگاه بیمارستان امیر المومنین (ع) جناب آقای دکتر محسنی و همکاران محترم تقدیر و تشکر بعمل آورند.

در مطالعه حاضر بیمارانی مورد بررسی قرار گرفتند که از ۶ ماه گذشته سطح TSH آنها در محدوده هدف قرار داشت؛ به این معنی که در جذب لوو تیروکسین مشکلی نداشتند، بنابر این کاهش بیشتر متوسط سطح TSH هشت هفته پس از مصرف ویتامین سی می تواند مطرح کننده تاثیر بیشتر مصرف این مکمل بر جذب لوو تیروکسین و یا بر متابولیسم هورمونهای تیروئیدی باشد.

مونکایو<sup>۱</sup> و همکاران نشان دادند که سطح ویتامین سی خون در بیماران مبتلا به بیماری های خوش خیم و بدخیم تیروئید کمتر از گروه سالم می باشد (۲). بنابر این افزایش سطح ویتامین سی خون در مطالعه حاضر ممکن است به بهبود عملکرد تیروئید کمک کند اگرچه عدم اندازه گیری سطح ویتامین سی خون قبل و بعد از تجویز ویتامین سی از محدودیتهای مطالعه به حساب می آید.

امبالی<sup>۲</sup> و همکاران روی موش های صحرایی مسموم شده با سرب و حشره کشهای ارگانوفسفره نشان دادند که مصرف مکمل ویتامین سی می تواند با خاصیت آنتی اکسیدانی از اثرات سوء این مواد بر تیروئید حیوان جلوگیری کند (۱۱).

بهبود متابولیسم سلنیوم به دنبال مصرف ویتامین سیکه در مطالعه مونکایو نشان داده شده است ممکن است به طور غیر مستقیم بر عملکرد تیروئید تاثیر بگذارد هرچند در مطالعه حاضر، سطح سلنیوم خون اندازه گیری نشد.

از مزایای این مطالعه نسبت به مطالعه آنتونز، حجم نمونه بیشتر است. همچنین در این مطالعه، با انتخاب بیمارانی که قبلا با مصرف لووتیروکسین به ثبات سطح TSH رسیده بودند، نشان

<sup>1</sup> Monkaya

<sup>2</sup> Ambali

## References

1. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:18-35.
2. Moncayo R, Kroiss A, Oberwinkler M, Karakolcu F, Starzinger M, Kapelari K, et al. The role of selenium, vitamin C, and zinc in benign thyroid diseases and of selenium in malignant thyroid diseases: Low selenium levels are found in subacute and silent thyroiditis and in papillary and follicular carcinoma. *BMC Endocr Disord* 2008; 8:2.
3. Hornig D. Metabolism and requirements of ascorbic acid in man. *S Afr Med J* 1981; 60:818-23.
4. Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3905-12.
5. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354:1787-95.
6. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008; 18:293-301.
7. Centanni M. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. *Endocrine* 2013; 43:8-9.
8. Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B, Centanni M. *Helicobacter pylori* infection and drugs malabsorption. *World J Gastroenterol* 2014; 20:10331-7.
9. ntúnez P, Licht S. Vitamin C improves the apparent absorption of levothyroxine in a subset of patients receiving this hormone for primary hypothyroidism. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2011; 48:16-24.

10. Jubiz W, Ramirez M. Effect of vitamin C on the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism and gastritis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1031-4.
11. Ambali SF, Orijei C, Abubakar WO, Shittu M, Kawu MU. Ameliorative effect of vitamin C on alterations in thyroid hormones concentrations induced by subchronic coadministration of chlorpyrifos and lead in wistar rats. *J Thyroid Res* 2011; 2011:214924.

## Original Article

### The effect of simultaneous vitamin C and levothyroxine consumption on thyroid function of patients with primary hypothyroidism.

Received:21/11/2016 - Accepted: 29/01/2017

Kazemzad Hamid<sup>1</sup>

Talaie Afsaneh<sup>2</sup>

Mirzaie Akram<sup>3</sup>

Rafiee Fatemeh<sup>4</sup>

Rezvanfar Mohammad Reza<sup>2\*</sup>

1-Internal Medicine Resident, Arak University Of Medical Sciences, Arak, Iran

2-Endocrinologist, Associate Professor Of Medical School, Arak University Of Medical Sciences, Arak, Iran

3-Obstetrist, Arak University Of Medical Sciences, Arak, Iran

4-Statistics, Endocrinology and Metabolism Research Center, Arak University Of Medical Sciences, Arak, Iran

\* Associate Professor Of Medical School, Arak University Of Medical Sciences, Arak, Iran  
Tel:09181623857  
Email: rezvanfar@arakmu.ac.ir

#### Abstract

**Introduction:** Vitamin C is one of the life necessary soluble vitamins of body composition that its role has been shown in collagen synthesis, immunity, cancer prevention and a lots of enzyme activity. Thyroid function effects of vitamin C supplementation has proposed in some human and experimental studies. The aim of present study was to evaluate the effect of simultaneous consumption of vitamin C and levothyroxine on thyroid function of patients with primary hypothyroidism.

**Subjects and Methods:** In this before-after clinical trial, 73 patients with primary hypothyroidism of both sexes were treated with one brand of levothyroxine sodium (OSVEH Company). Fasting serum levels of T3, T4, and TSH were measured before and 8 weeks after treatment. Then, vitamin C tablet 500mg was added to levothyroxine treatment of the same patients for another 8 weeks. Again, thyroid function was measured at the end of this period. The results considered significant if P value was  $\leq 0.05$ .

**Results:** With vitamin C, the mean levothyroxine need reduced in 83.6 percent of patients. (P=0.001). The results of present study showed significant difference between mean TSH levels, before and after adding vitamin C. (P=0.001)

**Conclusion:** Consumption of Vitamin C with levothyroxine, improves primary hypothyroidism control.

**Keywords:** Vitamin C supplements, thyroid function, primary hypothyroidism

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest.