

丁丽娜, 王志斌, 王瑶, 等. 维生素 C 防治 2 型糖尿病研究进展 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(15): 372-376. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020070147

DING Lina, WANG Zhibin, WANG Yao, et al. Research Progress on the Utilization of Vitamin C Against Type 2 Diabetes[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(15): 372-376. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020070147

· 专题综述 ·

维生素 C 防治 2 型糖尿病研究进展

丁丽娜¹, 王志斌¹, 王瑶¹, 宁杰¹, 张宪党², 丁文宇^{1,*}

(1. 山东第一医科大学附属内分泌与代谢病医院 (山东省内分泌与代谢病研究所),
山东济南 250062;

2. 山东第一医科大学 (山东省医学科学院), 山东济南 250062)

摘要: 2 型糖尿病 (T2DM) 是由胰岛素缺乏和胰岛素抵抗引起的复杂代谢紊乱性疾病。维生素 C (V_C) 是人体必需的营养素, 是众所周知的抗氧化剂, 可保护细胞免受氧化应激的伤害。T2DM 患者的氧化应激状态对并发症的发生发展起重要作用, 适量补充 V_C 可降低 T2DM 的发病风险。V_C 与 T2DM 及其并发症密切相关, T2DM 患者血浆 V_C 水平普遍偏低, 且血浆 V_C 水平与 T2DM 的患病风险呈负相关; 补充 V_C 可以改善胰岛素抵抗、改善炎症状态, 同时可延缓糖尿病肾病的发生发展和心血管的发生风险, 但在糖尿病牙周疾病方面并没有明显的改善作用。本文对 V_C 与 T2DM 发生发展中的作用予以综述, 旨在为 T2DM 的防治提供一定的参考。

关键词: 维生素 C, 2 型糖尿病, 氧化应激, 自由基, 抗氧化剂

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2021)15-0372-05

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2020070147

Research Progress on the Utilization of Vitamin C Against Type 2 Diabetes

DING Lina¹, WANG Zhibin¹, WANG Yao¹, NING Jie¹, ZHANG Xiandang², DING Wenyu^{1,*}

(1. Endocrine and Metabolic Diseases Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Institute of Endocrine and Metabolic Diseases), Jinan 250062, China;

2. Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a complex metabolic disorder caused by insulin deficiency and insulin resistance. Vitamin C (V_C) is an essential nutrient for human body. Vc is an antioxidant to protect cells from oxidative stress. Oxidative stress state played an important role in the occurrence and development of T2DM and its complications. Appropriate supplementation of V_C can reduce the risk of T2DM and complications. Recent studies has shown that V_C is closely related to the occurrence of T2DM and its complications. The evidence is that plasma V_C levels are generally low in patients with T2DM and inversely associated with the risk of T2DM. Supplementation of V_C in T2DM patients can improve insulin resistance and inflammation, and also reduce the risk of diabetic nephropathy and cardiovascular disease, but there is no significant improvement in diabetic periodontal disease. This paper summarizes the role of V_C in the occurrence and development of T2DM and its complications, with the purpose of providing reference for the prevention and treatment of T2DM.

Key words: vitamin C; type 2 diabetes; oxidative stress; free radicals; antioxidants

2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以胰岛素缺乏或胰岛素抵抗或者两者兼有引起

的, 以高血糖和血管并发症为特征的慢性代谢紊乱性疾病。国际糖尿病联合会 (IDF) 估计^[1], 2019 年全球

收稿日期: 2020-07-14

基金项目: 山东省重点研发计划 (2017YYSP017, 2018YYSP030); 山东省医学科学院医药卫生科技创新工程。

作者简介: 丁丽娜 (1986-), 女, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 糖尿病营养与代谢, E-mail: morningdln99@163.com。

* 通信作者: 丁文宇 (1977-), 女, 学士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病营养学, E-mail: 18553135697@163.com。

20~79 岁的成年人中有 4.63 亿人患糖尿病,其中 T2DM 占 90%。2020 年中国成人糖尿病患病率为 12.8%,成人糖尿病前期比例为 35.2%,大陆糖尿病患者总数估计为 1.298 亿^[2]。中国糖尿病患病率持续升高,加强和改善糖尿病管理仍然任重而道远。

T2DM 的代谢异常可导致氧和氮自由基(ROS/RNS)水平的增加,这些物质的增加与脂质过氧化、蛋白质的非酶糖基化以及葡萄糖的氧化有关,成为内皮细胞功能障碍、细胞损伤和糖尿病并发症的主要因素之一^[3-4]。研究表明,抗氧化剂如维生素等能够中和自由基,可以有效防止糖尿病及其并发症的发生,且血浆维生素水平与疾病发生具有相关性^[5-7]。因此,抗氧化治疗成为糖尿病治疗中的有效措施之一。维生素 C(vitamin C, V_C)作为一种抗氧化剂,广泛应用于临床治疗,如癌症、哮喘、败血症等^[8-10],但在糖尿病的预防和治疗方面应用少见。本文通过总结近年来国内外关于 V_C 在 T2DM 防治中的作用,分析 V_C 的潜在作用机制,为 V_C 在 T2DM 的防治提供参考。

1 维生素 C 概述

20 世纪 20 年代,匈牙利科学家诺贝尔奖获得者阿尔伯特·森特·哲尔吉首次发现了 V_C,并揭示了 V_C 在治疗和预防坏血病中的作用。V_C 是一种水溶性维生素,广泛存在于水果和蔬菜中。V_C 作为人体必需的微量营养素,充足的摄入量,有助于维持人体的健康。

V_C 是单加氧酶、双加氧酶和混合功能加氧酶催化的生化反应的酶辅因子,可参与到各种酶促反应中^[11]。在胶原蛋白的生物合成中 V_C 起着重要作用,胶原蛋白约占人体总蛋白的四分之一,是皮肤、骨骼、牙齿和结缔组织的主要蛋白质。脯氨酸羟化酶和赖氨酸羟化酶是参与前胶原生物合成的两种酶,都需要 V_C 才能发挥最大活性,若 V_C 缺乏会损害胶原蛋白的合成^[12-13]。V_C 可通过胆固醇单加氧酶参与胆固醇到胆汁酸的代谢,以及肾上腺的类固醇代谢。同时,它还能促进前列腺素 E1 和前列腺素 I2 以及一氧化氮的合成,具有细胞保护、抗突变活性、血管舒张和抑制血小板聚集的作用^[14]。

2 维生素 C 水平与 2 型糖尿病发生发展密切相关

目前,国内外有关维生素 C 与 T2DM 相关性的研究发现,健康人群血浆 V_C 水平较低时,患 T2DM 的风险增加;同时 T2DM 患者的血浆 V_C 水平是偏低的,这主要与膳食营养中 V_C 摄入水平有关,有吸烟史、糖尿病前期、T2DM 患者或肥胖的成年人对 V_C 的需求量更高^[15]。另外,糖尿病并发症的发生与体内 V_C 的水平也有相关性。所以,V_C 水平的高低与糖尿病的发生发展密切相关,需引起广泛重视。

2008 年,欧洲诺福克癌症(EPIC-Norfolk)前瞻性研究对 25639 人进行了一项 12 年的随访研究^[16],

该研究结果显示,血浆中 V_C 浓度高的个体患糖尿病的风险较低。EPIC-Norfolk 研究^[17]2020 年又更新了一项对欧洲 8 个国家不同种族的 22833 人为期 9.7 年的随访调查研究,结果显示血浆 V_C 水平与 T2DM 发病率呈负相关。Eshak 等^[18]进行了一项纳入 40~79 岁的 19168 名健康人的 5 年前瞻性随访研究,研究显示,最终有 494 名志愿者发展为 T2DM,通过比较两组志愿者水溶性维生素的摄入水平,得出 V_C 摄入量与 T2DM 发生风险呈负相关。Ashor 等^[19]进行关于补充 V_C 对血糖控制的影响荟萃分析得出,长期补充 V_C 的老年糖尿病患者的血糖浓度明显降低。

近几年来,国内相关研究也得出 V_C 摄入水平与患 T2DM 的风险成反比。中南大学湘雅医院 5168 名被体检人员中 502 名为 T2DM 患者,其中 V_C 摄入水平的高低与 T2DM 患病之间呈负线性关系^[20]。Zhou 等^[21]通过对哈尔滨市 3483 人进行调查发现,有 178 名为 T2DM 患者,V_C 的摄入在糖尿病发展中起到了保护作用,当 V_C 的摄入量大于 140 mg/d 时,患糖尿病的风险小于 5%。同济医学院对 3009 例无糖尿病史的妊娠妇女进行调查^[22],结果显示:其中 344 例被诊断为妊娠糖尿病,膳食维生素 C 的摄入量与患病风险成反比。

Ragheb 等^[23]发现糖尿病患者补充 V_C 可以帮助降低空腹血糖。周清^[24]把小鼠体内合成 V_C 的古洛糖酸内酯氧化酶(Gluo)敲除后,发现 V_C 的缺乏会促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的胰岛素抵抗。Tu 等^[25]通过小鼠试验发现,高血糖会导致红细胞 V_C 降低,红细胞刚性增加,这可能是导致微血管病变的原因之一。Owu 等^[26]在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中发现,口服 V_C 可改善糖尿病大鼠的血液指标,减少血小板聚集,恢复电解质失衡。Devanandan 等^[27]发现大多数服用二甲双胍的糖尿病患者缺乏 V_C,补充 V_C 会降低糖尿病患者的心血管风险。

3 维生素 C 治疗 2 型糖尿病的可能机制

V_C 通常以两种形式存在于体内,还原型维生素 C(又称 L-抗坏血酸(L-ascorbic acid,AA))和氧化型维生素 C(dehydroascorbic acid,DHA),通常指的 V_C 是 AA。V_C 利用其特异的钠离子依赖的专一转运体-维生素 C 转运体 1 和 2(SVCT1/2)转运进入细胞内发挥其生物学效应,而 DHA 则通过葡萄糖转运体(GLUTS)被转运进入细胞内^[28]。在高血糖浓度下,氧化型 DHA 会被抑制吸收进入细胞,使细胞内 V_C 水平偏低。

3.1 维生素 C 与胰岛素抵抗

补充 V_C 可以提高血液和肌肉中的 V_C 水平,为机体清除氧自由基、改善氧化应激提供基础,进而改善胰岛素抵抗。周清^[24]以 V_C 合成酶基因缺失的 *Gulo*^{-/-} 基因敲除小鼠为研究对象,研究发现 V_C 缺乏能通过促进 TNF- α 的表达引起慢性低度炎症进而引起胰岛素抵抗;然后通过建立 TNF- α 诱导的胰岛素

抵抗的 HepG2 细胞模型,验证了 V_C 具有改善胰岛素抵抗的效应;最终得出 V_C 是通过调节胰岛素受体底物/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3 β 信号通路来上调葡萄糖转运酶 2 蛋白表达,进而改善 TNF- α 诱导的 HepG2 细胞的胰岛素抵抗。同时,Zhou 等^[21] 在 3483 人的调查试验中发现膳食 V_C 的补充(高于 200 mg/d),降低了 T2DM 的发生风险,其推测机制可能是通过抑制或改善氧化应激而改善胰岛素抵抗。EI-Aal 等^[29] 研究了服用二甲双胍的 T2DM 患者补充 V_C (1 g/d, 90 天),可以显著改善胰岛素抵抗;他们还发现,与安慰剂相比,维生素补充组的 SOD 和 GSH 水平显著升高, V_C 作用于自由基以减少氧化损伤,提高机体抗氧化防御能力,从而改善胰岛素抵抗。Donin 等^[30] 研究表明血浆 V_C 水平与胰岛素抵抗呈负相关。然而,Ali 等^[31] 通过给予糖尿病大鼠不同剂量的 V_C 8 个月发现, V_C 增加了空腹血糖和胰岛素抵抗,通过损害胰岛素受体及其底物的磷酸化来减弱肝脏胰岛素的上游作用,从而破坏糖耐量。因此, V_C 对胰岛素抵抗的作用目前仍有不一致的结论,各项研究明确了氧化应激在糖尿病及其并发症中的关键作用, V_C 作为抗氧化剂通过降低氧化应激对机体起到保护作用。

3.2 维生素 C 与胰岛素敏感性

V_C 可通过多个环节直接或间接影响胰岛素的敏感性。 V_C 通过抑制脂肪生成和改善脂肪变性来改善胰岛素敏感性^[32]。在高胰岛素血症状态下,骨骼肌可摄取吸收全身 85%~90% 的葡萄糖,是 T2DM 周围胰岛素抵抗的主要部位。Mason 等^[33] 发现每日口服 500 mg V_C ,连续 4 个月,可以显著改善 T2DM 患者的葡萄糖代谢,肌肉细胞中 V_C 浓度增加,活性氧和活性氮类物质水平显著降低,推测 V_C 是通过改善骨骼肌的氧化应激而增强胰岛素敏感性的。Evans 等^[34] 通过对胰岛素治疗患者补充 V_C (1 g/d, 6 周)后发现,患者氧化应激减少,增加了胰岛素对患者的有益作用。Dakhale 等^[35] 通过对 T2DM 患者补充 V_C (1 g/d, 12 周)的研究发现, V_C 组空腹血糖改善,间接的通过降低糖毒性改善了胰岛素的敏感性。Abdel-Wahab 等^[36] 通过对肥胖高血糖小鼠补充 V_C 的研究发现,饮水中补充 V_C 降低了 ob/ob 肥胖小鼠的空腹血糖、糖化血红蛋白和血液胰岛素浓度,同时提高了胰岛素敏感性。

3.3 维生素 C 与炎症

T2DM 肥胖患者体内存在慢性低度炎症,炎症过程增加了活性氧的产生,这可能会耗尽包括 V_C 等的抗氧化剂的储存; V_C 似乎可通过调节炎症因子改善慢性炎症状态^[37-38]。Ellulu 等^[39] 对糖尿病肥胖患者(平均 BMI 为 36.93 kg/m²)每日补充 1 g V_C ,结果显示补充 V_C 可以显著降低肥胖组患者的空腹血糖和体重,同时也明显降低了血清高敏 C 反应蛋白和 IL-6 等炎症因子的表达水平,改善了慢性低度炎症

状态。 V_C 的抗炎作用可能与其调节肝脏 NF- κ B DNA 结合活性和下调白细胞介素及肿瘤因子的 mRNA 表达有关。糖尿病中受损的肠屏障功能通过增加细菌和肠源性内毒素的吸收来介导代谢性内毒素血症^[40],增加炎症状态,而 V_C 水平的改善可以减轻内毒素血症及其引发的促炎症反应,从而改善胰岛素抵抗。

4 维生素 C 改善 2 型糖尿病并发症的作用及机制

高血糖会对人体的代谢机制产生多种影响,例如氧化应激的增加。异常高水平的自由基则导致细胞器和酶的破坏,增加脂质过氧化,并发展成胰岛素抵抗,继而引发糖尿病肾病、心血管疾病等。氧化应激和代谢途径紊乱的相互作用形成了一个恶性循环,互为因果。因此,清除或中和这些自由基是一种潜在的治疗糖尿病的方法。 V_C 具有清除自由基并增加抗氧化剂防御酶的能力,它的摄入量与血清抗氧化状态呈正相关^[41],在 T2DM 中发挥着重要作用。

4.1 维生素 C 对糖尿病肾病的影响

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最常见的慢病并发症之一,其发生的中心环节之一是细胞内活性氧自由基的过量产生。抗氧化剂的介入,可以降低氧化应激,延缓 DN 的发展。给予糖尿病患者 V_C 补充可能是一种有效的防治 DN 的治疗途径。

肖谦等^[42] 研究了不同剂量 V_C 对糖尿病大鼠肾脏醛糖还原酶(AR)活性的影响,3 种剂量 V_C 治疗组(30、90、270 mg/kg/d)的血浆、肾脏 V_C 水平与正常对照组比较差异无显著性,但是 AR 活性较糖尿病组明显降低。吉星^[43] 首先通过 *Gulo*^{-/-} 小鼠验证了, V_C 缺乏会加重链脲佐氧霉素(STZ)诱导的糖尿病小鼠的肾小球损伤;其次利用 STZ 诱导的糖尿病大鼠和 T2DM db/db 小鼠,发现补充 V_C 可显著降低其尿蛋白,改善动物的肾功能;最后用大鼠系膜细胞探索其分子机制为 V_C 可能通过 AKT/Ski/Smad7 信号通路抑制转化生长因子- β (TGF- β),抑制细胞扩张和细胞外基质的累积,从而通过抗炎作用改善 DN。

值得注意的是,由于 V_C 是通过肾脏进行排泄,因此会在肾衰竭患者体内形成积聚,并且在血液透析期间也会在透析液中流失。所以,肾脏功能损伤患者的 V_C 补充必须同时考虑 V_C 缺乏和 V_C 毒性这两个因素。

4.2 维生素 C 对糖尿病心血管疾病的影响

研究表明,糖尿病的代谢异常会导致大血管和小血管内皮细胞以及心肌细胞中线粒体超氧化物的过度产生,而抗氧化剂可以相应地改善血管内皮功能,补充 V_C 可降低心血管疾病的发生风险^[27],这也是日常生活中一直强调增加水果和蔬菜的摄入量的原因之一。

研究发现,补充 V_C 可改善糖尿病患者受损的内

皮依赖性血管舒张功能^[44],每日补充 0.3 g V_C 可明显改善 T2DM 患者血管内皮功能^[45]。Sabrina 等^[46]对糖尿病儿童和青少年长期摄入 V_C 后的观察显示, V_C 可以改善某些超声心动图参数从而增强血管内皮功能。Lamb 等^[47]对 401 名糖尿病患者进行了 5 年随访,研究者认为水果和蔬菜摄入量与诊断为糖尿病患者的心血管危险因素呈负相关。V_C 通过促进前列腺素 E1、前列腺素 I₂ 和内皮一氧化氮的生成,使必需脂肪酸代谢恢复正常,从而起到保护细胞、抗诱变、抗血管扩张和抗血小板聚集的作用,进而有助于降低 T2DM 患者的高血糖水平^[14]。糖尿病患者的红细胞 V_C 含量较低、硬度较高、 β -血影蛋白减少,人红细胞 β -血影蛋白随着糖尿病的恶化而下降,而补充 V_C 后,红细胞状态发生逆转^[25]。

4.3 维生素 C 对糖尿病牙周病的影响

V_C 在维持结缔组织和牙周组织的完整性方面起着关键作用,当 V_C 水平偏低时,更容易引发牙周疾病;当 V_C 水平正常时,对牙周疾病的改善似乎没有作用^[48]。

Patil 等^[49]研究发现,牙周炎合并 T2DM 组患者与健康对照组相比,血浆 V_C 水平和 SOD 水平显著降低,牙周炎中更严重的组织破坏与过度的活性氧生成有关;V_C 水平低时增加了机体感染的易感性,损害中性粒细胞和巨噬细胞的功能,进而降低了其清除自由基的作用。然而,在基线水平上有足够的血浆维生素 C 水平的 T2DM 患者,每日服用 500 mg V_C,2 个月,受试者血浆 V_C 水平明显升高到适当水平,患者牙周参数均较基线时有明显改善,但组间无显著性差异,从而得出 V_C 对牙周炎患者的牙周状况没有额外地改善作用^[50]。

5 结语

V_C 与 T2DM 及其并发症密切相关,健康人群血浆 V_C 水平与 T2DM 的患病风险呈负相关;T2DM 患者血浆 V_C 水平普遍偏低;补充 V_C 可以改善胰岛素抵抗、改善炎症状态,同时可延缓糖尿病肾病的发生发展和心血管发生风险,但在糖尿病牙周疾病方面并没有明显的改善作用。V_C 对糖尿病患者产生的积极作用,可能是通过改善机体氧化应激,进而改善胰岛素抵抗及胰岛素敏感性和炎症状态而起到的作用,但其作用机制仍未阐明清楚。对于 V_C 水平低的 T2DM 患者或早期 T2DM 患者,适当补充日常所需的 V_C,可能是一种防治糖尿病的有效措施。同时未来研究的深入,V_C 是否需要长期补充、补充量多少、补充来源等问题明确后,V_C 的利用^[51]将为糖尿病的防治提供新的思路。

参考文献

[1] IDF Diabetes Atlas (9th edition 2019)[R]. International Diabetes Federation, 2019.
[2] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American

Diabetes Association: National cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.

[3] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications[J]. *Circulation Research*, 2010, 107(9): 1058–1070.

[4] Zheng Y, Ley S H, Hu F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, 14(2): 88–98.

[5] Godala M, Materek-Kuśmierkiewicz I, Moczulski D, et al. The risk of plasma vitamin A, C, E and D deficiency in patients with metabolic syndrome: A case-control study[J]. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 2017, 26(4): 581.

[6] American Diabetes A, Association A, American P A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Supplement 1): S81–S90.

[7] Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 358(6): 580–591.

[8] Kaur B, Rowe B H, Stovold E. Vitamin C supplementation for asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4(10): D993.

[9] Gess B, Baets J, De Jonghe P, et al. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease[J]. *Cochrane database of Systematic Reviews*, 2015(12): D11952.

[10] Ang A, Pullar J M, Currie M J, et al. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2018, 46(5): 1147–1159.

[11] Linster C L, Schaftingen E V. Vitamin C[J]. *Febs Journal*, 2007, 274(1): 1–22.

[12] Bates C J, Tsuchiya H. Comparison of vitamin C deficiency with food restriction on collagen cross-link ratios in bone, urine and skin of weanling guinea-pigs[J]. *Br J Nutr*, 2003, 89(3): 303–310.

[13] Pekkala M, Hieta R, Kursula P, et al. Crystallization of the proline-rich-peptide binding domain of human type I collagen prolyl 4-hydroxylase[J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2003, 59(Pt 5): 940–942.

[14] Das U N. Vitamin C for type 2 diabetes mellitus and hypertension[J]. *Archives of Medical Research*, 2019, 50(2): 11–14.

[15] Wilson R, Willis J, Geary R, et al. Inadequate vitamin c status in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: Associations with glycaemic control, obesity, and smoking[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 997–1012.

[16] Harding A H, Wareham N J, Bingham S A, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption, and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus: the European prospective investigation of cancer--Norfolk prospective study[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(14): 1493–1499.

[17] Zheng J, Sharp S J, Imamura F, et al. Association of plasma biomarkers of fruit and vegetable intake with incident type 2 diabetes: EPIC-InterAct case-cohort study in eight European countries[J]. *BMJ*, 2020, 370: m2194.

[18] Eshak E S, Iso H, Muraki I, et al. Among the water-soluble vitamins, dietary intakes of vitamins C, B2 and folate are associated with the reduced risk of diabetes in Japanese women but not men[J]. *British Journal of Nutrition*, 2019, 121(12): 1357–1364.

[19] Ashor A W, Werner A D, Lara J, et al. Effects of vitamin C

- supplementation on glycaemic control: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(12): 1371–1380.
- [20] 李潇骁, 王新良, 魏捷, 等. 膳食维生素C与2型糖尿病的关系[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(10): 1109–1114.
- [21] Zhou C, Na L, Shan R, et al. Dietary vitamin C intake reduces the risk of type 2 diabetes in chinese adults: HOMA-IR and T-AOC as potential mediators[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e163571.
- [22] Liu C, Zhong C, Chen R, et al. Higher dietary vitamin C intake is associated with a lower risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal cohort study[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(1): 198–203.
- [23] Ragheb S R, El Wakeel L M, Nasr M S, et al. Impact of rutin and vitamin C combination on oxidative stress and glycemic control in patients with type 2 diabetes[J]. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2020, 35: 128–135.
- [24] 周清. 维生素C改善TNF- α 诱导的胰岛素抵抗的作用及其机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [25] Tu H, Li H, Wang Y, et al. Low red blood cell vitamin C concentrations induce red blood cell fragility: A link to diabetes via glucose, glucose transporters, and dehydroascorbic acid[J]. *EBio Medicine*, 2015, 2(11): 1735–1750.
- [26] Owu D U, Nwokocho C R, Ikpi D E, et al. Effect of vitamin C supplementation on platelet aggregation and serum electrolytes levels in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats[J]. *Niger J Physiol Sci*, 2016, 31(1): 55–61.
- [27] Devanandan P, P R C, Muthukumar V A. Effects of vitamin C supplementation on the glycemic control and cardiovascular risk in type II Diabetes Mellitus[J]. *Journal of Research in Pharmacy*, 2020, 24(2): 182–187.
- [28] Tsukaguchi H, Tokui T, Mackenzie B, et al. A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters[J]. *Nature*, 1999, 399(6731): 70–75.
- [29] El-Aal A A, El-Ghffar E A A, Ghali A A, et al. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial[J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2018, 12(4): 483–489.
- [30] Donin A S, Dent J E, Nightingale C M, et al. Fruit, vegetable and vitamin C intakes and plasma vitamin C: Cross-sectional associations with insulin resistance and glycaemia in 9–10 year-old children[J]. *Diabet Med*, 2016, 33(3): 307–315.
- [31] Ali M A, Eid R M H M, Hanafi M Y. Vitamin C and E chronic supplementation differentially affect hepatic insulin signaling in rats[J]. *Life Sciences*, 2018, 194: 196–204.
- [32] Xu Y, Wu Y, Xiong Y, et al. Ascorbate protects liver from metabolic disorder through inhibition of lipogenesis and suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3)[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2020, 17: 17.
- [33] Mason S A, Della Gatta P A, Snow R J, et al. Ascorbic acid supplementation improves skeletal muscle oxidative stress and insulin sensitivity in people with type 2 diabetes: Findings of a randomized controlled study[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, 93: 227–238.
- [34] Evans M, Anderson R A, Smith J C, et al. Effects of insulin lispro and chronic vitamin C therapy on postprandial lipaemia, oxidative stress and endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2003, 33(3): 231–238.
- [35] Dakhale G N, Chaudhari H V, Shrivastava M. Supplementation of vitamin C reduces blood glucose and improves glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind study[J]. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2011, 2011: 1–5.
- [36] Abdel-Wahab Y H, O'Harte F P, Mooney M H, et al. Vitamin C supplementation decreases insulin glycation and improves glucose homeostasis in obese hyperglycemic (ob/ob) mice[J]. *Metabolism*, 2002, 51(4): 514–517.
- [37] Ellulu M S. Obesity, cardiovascular disease, and role of vitamin C on inflammation: A review of facts and underlying mechanisms[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(3): 313–328.
- [38] Carr A, Maggini S. Vitamin C and immune function[J]. *Nutrients*, 2017, 9(11): 1211.
- [39] Ellulu M S, Rahmat A, Patimah I, et al. Effect of vitamin C on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: A randomized controlled trial[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3405–3412.
- [40] Traber M G, Buettner G R, Bruno R S. The relationship between vitamin C status, the gut-liver axis, and metabolic syndrome[J]. *Redox Biology*, 2019, 21: 101091.
- [41] Bei R. Effects of vitamin C on health: A review of evidence[J]. *Frontiers in Bioscience*, 2013, 18(3): 1017–1029.
- [42] 肖谦, 汪恕萍, 刘先俊. 维生素C对糖尿病大鼠肾脏醛糖还原酶活性的影响[J]. *中国药房*, 2002(12): 11–13.
- [43] 吉星. 维生素C通过激活蛋白激酶B抑制TGF- β 信号通路改善糖尿病肾病的作用和机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [44] 马红, 邓又斌, 刘爱玲, 等. 超声评价维生素C和维生素E对糖尿病血管内皮舒张功能的影响[J]. *中国超声医学杂志*, 2004(9): 48–51.
- [45] 向光大, 韩芳, 赵林双, 等. 维生素C对2型糖尿病患者血管内皮功能的影响[J]. *医药导报*, 2006(10): 1019–1022.
- [46] Sabri M, Ghaffari G, Hashemipour M, et al. Effect of long-term vitamin C intake on vascular endothelial function in diabetic children and adolescents: A pilot study[J]. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2016, 21(1): 119.
- [47] Lamb M J, Griffin S J, Sharp S J, et al. Fruit and vegetable intake and cardiovascular risk factors in people with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(1): 115–121.
- [48] Varela-Lopez A, Navarro-Hortal M D, Giampieri F, et al. Nutraceuticals in periodontal health: A systematic review on the role of vitamins in periodontal health maintenance[J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1226.
- [49] Patil V S. Chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus: Oxidative stress as a common factor in periodontal tissue injury[J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, 10(4): C12–C16.
- [50] Kunsongkeit P, Okuma N, Rassameemasuang S, et al. Effect of vitamin C as an adjunct in nonsurgical periodontal therapy in uncontrolled type 2 diabetes mellitus patients[J]. *European Journal of Dentistry*, 2019, 13(3): 444–449.