

Revisión

Meta-análisis del papel del licopeno en la diabetes mellitus tipo 2

M. A. Valero¹, A. Vidal², R. Burgos³, F. L. Calvo⁴, C. Martínez⁵, L. M. Luengo⁶ y C. Cuerda⁷

¹Unidad de Nutrición. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ²Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Asistencial Universitario de León. León. ³Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. ⁵Unidad de Nutrición. Hospital Central de Asturias. Oviedo. ⁶Unidad de Nutrición. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ⁷Unidad de Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen

Introducción: El licopeno es un caroteno con un potente efecto antioxidante que se encuentra en el tomate y sus derivados. Dado que los pacientes diabéticos presentan un incremento del estrés oxidativo, el licopeno podría ser beneficioso. El objetivo de la revisión ha sido analizar la evidencia científica del papel del licopeno como antioxidante en la diabetes, en su prevención y en el control metabólico y desarrollo de complicaciones.

Material y método: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en Medline y Cochrane Library, utilizando los términos MeSH: "carotenoids" OR "lycopene" AND "type 2 diabetes mellitus". Se completó la búsqueda de modo manual a partir de la bibliografía de los trabajos encontrados. La calidad de los estudios se valoró mediante la escala de JADAD y STROBE. Se incluyeron un total de 10 artículos.

Resultados: Después de ajustar por otros factores de riesgo, el OR para desarrollar DM2 es similar en los diferentes niveles de ingesta de licopeno. La concentración plasmática de licopeno aumenta en el grupo de intervención. El licopeno disminuye el malonil-dialdehído y la peroxidación lipídica. La relación carotenoides no provitamina A/provitamina A se asocia inversamente al riesgo de padecer retinopatía diabética.

Conclusión: La ingesta de tomate o licopeno aumenta los niveles plasmáticos de esta sustancia. Sin embargo, no existe evidencia de asociación entre la ingesta de licopeno y el riesgo de padecer diabetes. Tanto esta sustancia como otros productos del tomate pueden tener un efecto beneficioso en el estrés oxidativo de los pacientes diabéticos. La relación carotenoides no provitamina A/provitamina A se asocia inversamente al riesgo de padecer retinopatía diabética, pero no hay datos sobre la relación entre el licopeno y otras complicaciones de la diabetes.

(Nutr Hosp. 2011;26:1236-1241)

DOI:10.3305/nh.2011.26.6.5406

Palabras clave: Licopeno. Tomate. Carotenos. Estrés oxidativo. Diabetes mellitus tipo 2.

Correspondencia: M.ª Ángeles Valero Zanuy.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital 12 de Octubre.
28041 Madrid.
E-mail: mvalero.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 19-VII-2011.
Aceptado: 19-VII-2011.

META-ANALYSIS ON THE ROLE OF LYCOPENE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abstract

Introduction: lycopene is a carotene with a potent anti-oxidant effect found in tomato and its derivatives. Given that diabetic patients present an increased oxidative stress, lycopene could be beneficial. The aim of this scientific review has been to analyze the scientific evidence of the role of lycopene as an anti-oxidant agent in diabetes, its prevention and the metabolic control and development of complications.

Materials and methods: We carried out a systematic review and meta-analysis. A literature search was done in Medline and the Cochrane Library, using the MeSH terms "carotenoids" OR "lycopene" AND "type 2 diabetes mellitus". The search was manually completed from the references of the papers found. The quality of the studies was assessed by using the JADAD and STROBE scales. We included a total of 10 articles.

Results: After adjusting for other risk factors, the OR for developing DM2 as similar among the different levels of lycopene intake. The plasma levels of lycopene increase in the intervention groups. Lycopene decreases the malonyl-dialdehyde and lipid peroxidation. The non-provitamin A/provitamin A carotenoids ratio is negatively associated with the risk for suffering from diabetic retinopathy.

Conclusion: Tomato or lycopene intake increases the plasma levels of this compound. However, there is no evidence for the association between lycopene intake and the risk for having diabetes. This compound and other tomato derivatives may have a beneficial effect on the oxidative stress in diabetic patients. The non-provitamin A/provitamin A carotenoids ratio is negatively associated with the risk for suffering from diabetic retinopathy, although there are no data available on the relationship between lycopene and other diabetic complications.

(Nutr Hosp. 2011;26:1236-1241)

DOI:10.3305/nh.2011.26.6.5406

Key words: Lycopene. Tomato. Carotenoids. Oxidative stress. Type 2 diabetes mellitus.

Introducción

Los radicales libres son especies químicas que contienen uno o más electrones desapareados en su órbita externa. Son sustancias inestables y muy reactivas, ya que una vez formadas interactúan con diferentes moléculas, dañando proteínas, lípidos y DNA. Esto origina alteraciones estructurales y funcionales de diferentes componentes de la célula. Como consecuencia, se produce un deterioro de la homeostasis celular, dando lugar a la aparición de diferentes enfermedades crónicas e, incluso, se ha implicado en la muerte celular.

Los mamíferos como el hombre han desarrollado un sistema de defensa antioxidante endógeno, genéticamente programado, que incluye enzimas como las superóxido dismutasas, las glutatión peroxidadas, la glutatión reductasa, la catalasa, las fosfolipasas y la poliADP-ribosa sintetasa, entre otras. Además, disponen de sustancias antioxidantes no enzimáticas exógenas, que provienen de la dieta, como la vitamina C, E, selenio, polifenoles y carotenoides. Existen más de 600 carotenoides en la naturaleza. Su poder antioxidante está relacionado con el número de dobles enlaces conjugados de su molécula. El licopeno es un carotenoide no provitamina A, de estructura lineal, que posee 11 dobles enlaces en su cadena. Se encuentra en la naturaleza en forma trans. Su forma cis presenta un elevado poder antioxidante, comparado con otros carotenoides¹. En el organismo se isomeriza a su forma cis en presencia de la luz, el calor y el pH ácido del estómago^{2,3}.

El estrés oxidativo se ha implicado en la patogénesis de la diabetes mellitus y en el desarrollo de sus complicaciones⁴. El aumento de los radicales libres empeora la acción de la insulina a nivel periférico, contribuye a la disfunción de la célula beta pancreática^{5,6} y está implicado en la progresión de las complicaciones crónicas^{7,8,9,10}. Además, los pacientes diabéticos presentan un aumento de la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados, que conlleva la génesis de reacciones en cadena, que contribuye al mayor riesgo cardiovascular. En pacientes con diabetes mellitus se ha demostrado una respuesta al estrés oxidativo disminuido. Estos enfermos pueden presentar niveles plasmáticos de enzimas antioxidantes y de vitaminas antioxidantes menores que los individuos sanos¹¹. La ingesta de antioxidantes naturales, procedentes de frutas y verdura, podría tener un efecto beneficioso por mejorar la morbimortalidad de estos pacientes^{12,13,14}. Estas sustancias podrían prevenir y retrasar el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes¹⁵.

Los resultados obtenidos en estudios de intervención con diferentes vitaminas antioxidantes en la prevención de la diabetes y en el efecto de estas sustancias sobre el estrés oxidativo en pacientes diabéticos han sido revisados previamente¹⁶. En la actualidad otros antioxidantes de la dieta como los carotenoides no provitamina A están siendo estudiados. El objetivo de esta revisión ha sido analizar la evidencia científica dispo-

nible en relación al papel del licopeno como antioxidante en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Material y método

Se realizó una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la relación del licopeno y el desarrollo de DM2, y su posible efecto sobre el control metabólico y las complicaciones crónicas de la enfermedad.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases Medline (PubMed) y Central Cochrane Library. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda a partir de términos MeSH: "carotenoids" OR "lycopen" AND "type 2 diabetes mellitus". Se obtuvieron inicialmente 124 artículos en total, todos ellos en Medline y ninguno en la Cochrane Library. Se filtró por población (estudios en humanos), idioma (inglés y español) y tipo de revista (core clinical journals), obteniendo 14 trabajos. Se seleccionó mediante la lectura de los mismos 7 artículos, después de excluir aquellos estudios con carotenos diferentes al licopeno o realizados en población no diabética. Del examen de la bibliografía de los artículos se obtuvieron otros 3 estudios.

La calidad de los estudios de intervención se valoró según la escala de JADAD¹⁷, mientras que la calidad de los estudios observacionales se evaluó siguiendo los criterios STROBE¹⁸.

Cuando fue posible se realizó el metaanálisis de los datos obtenidos. Se calculó la diferencia de medias (DM) y odds ratio (OR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), utilizando el método del inverso de la variancia. Se evaluó la heterogeneidad mediante el estadístico Q, considerando que existía ésta cuando $p < 0,05$.

Resultados

Tras el proceso de búsqueda y selección se incluyeron en la revisión un total de 10 artículos (fig. 1). Las características y los principales resultados se resumen en las tablas I y II.

Licopeno y riesgo de DM2

Los estudios no observacionales presentaron una calidad media. Los 2 estudios transversales hallados difieren en los resultados encontrados. Ford et al.¹¹ analizaron una subpoblación de pacientes de la primera fase del *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* y encontraron una concentración plasmática menor de licopeno en intolerantes a la glucosa y DM2, comparados con los sujetos sanos, y una relación negativa entre la concentración de licopeno y la insulinemia en ayunas. Coyne et al.¹⁹, en un subanálisis de un estudio australiano sobre diabetes, obesidad y estilo de vida, observaron que los niveles de licopeno plasmáticos disminuían con la edad y aumen-

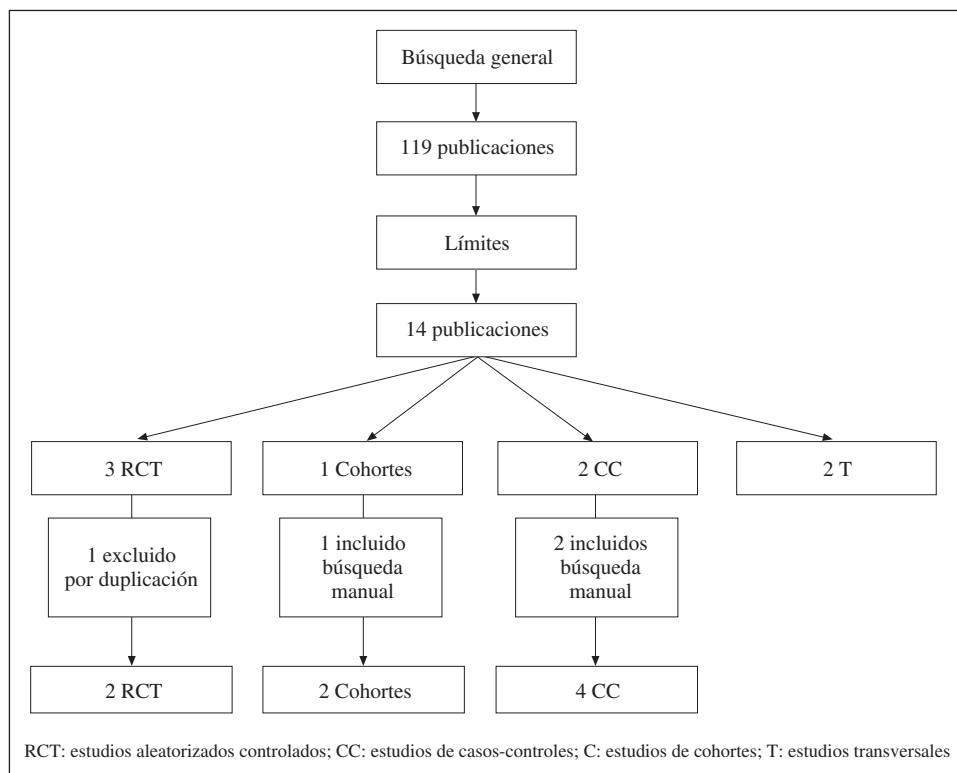


Fig. 1.—Estrategia de selección de estudios.

Tabla I
Resumen de estudios aleatorizados controlados

| Referencia | Pacientes | Intervención | Duración | Jadad | Resultados en el grupo suplementado |
|-----------------|---------------|---|-----------|-------|--|
| Uprichard, 2000 | DM2 | Zumo de tomate (500 ml/d) vs n = 57 vitamina C (500 mg/d) vs vitamina E (800 UI/d) vs placebo | 4 semanas | 4 | – Aumento de la concentración de licopeno. – Disminución de oxidación de LDL. |
| Neyestani, 2007 | DM2 n = 35 | Licopeno (10 mg/d) vs Placebo | 8 semanas | 4 | – Aumento de la concentración de licopeno. – Disminución de MDA. – Aumento de la relación TAC/MDA. – Correlación de niveles de licopeno on IgG e IgM. |

MDA: malonil-dialdehído; TAC capacidad antioxidante total.

taban con el IMC y el ejercicio físico. Después de ajustar por otros factores de riesgo, existía una relación lineal entre los diferentes carotenoides y el riesgo de DM2, exceptuando el licopeno.

En el trabajo de Wang et al.²⁰, una cohorte del *Women Health Study*, se observó que la ingesta de licopeno se correlacionaba significativamente con la ingesta de todos los productos de tomate, excepto de pizza. Durante los 10,1 años de seguimiento del estudio se diagnosticaron 1.544 casos de DM2. Después de ajustar por la edad, ingesta total de energía, IMC y otros factores de riesgo, no se encontró una asociación entre ingesta de licopeno y riesgo de DM2. Hozawa et al.²¹ publicaron los resultados del seguimiento de una cohorte del estudio *Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)*, y no encontraron asociación alguna entre las concentraciones de licopeno en

plasma y el riesgo de desarrollar DM2, con la insulinoemia o la resistencia a la insulina medida mediante HOMA. Curiosamente, observaron que los sujetos con concentraciones más elevadas de licopeno seguían un estilo de vida menos saludable, al contrario de lo encontrado en el trabajo anterior.

De los estudios de casos y controles únicamente en el de Polidori et al.²², realizado en ancianos, encontraron concentraciones plasmáticas disminuidas de licopeno entre los enfermos con DM2. Wang et al.²³ seleccionaron controles para compararlos con pacientes diabéticas del *Women Health Study*; después de ajustar por los diferentes factores de riesgo conocidos. No encontraron asociación entre niveles plasmáticos basales de licopeno y el riesgo de desarrollar DM2. Suzuki et al.²⁴ no observaron diferencias en los niveles plasmáticos de licopeno, pero sí una reducción del riesgo de HbA1c mayor de 5,6% entre

Tabla II
Resumen de estudios observacionales

| Referencia | n | Tipo de estudio | Resultados |
|-----------------|--------|-----------------|--|
| Ford, 1999 | 1.665 | T | – Relación inversa de licopeno con tolerancia a la glucosa y glucemia posprandial. – Relación inversa entre licopeno y colesterol total. – Disminución de licopeno plasmático en diabéticos. |
| Coyne, 2000 | 1.597 | T | – No relación del licopeno con diabetes o lípidos. |
| Wang, 2006 | 35.783 | C | – No relación entre la ingesta de licopeno y el riesgo de diabetes. |
| Hozawa, 2006 | 4.493 | C | – No relación de la concentración plasmática de licopeno con el riesgo de diabetes y la resistencia a la insulina. |
| Polidori, 2000 | 147 | CC | – Menor concentración de licopeno en diabéticos. – Menor concentración plasmática de licopeno en diabéticos mal controlados/con complicaciones. |
| Suzuki, 2002 | 852 | CC | – Concentraciones similares de licopeno en sanos y diabéticos tipo 2. – No incremento del riesgo de diabetes tipo 2 con concentración plasmática baja de licopeno. |
| Wang, 2006 | 940 | CC | – Concentraciones similares de licopeno en sanos y diabéticos tipo 2. – No incremento del riesgo de diabetes tipo 2 con concentración plasmática baja de licopeno. |
| Brazionis, 2009 | 111 | CC | – Concentración plasmática similar de licopeno en diabéticos con/sin retinopatía. |

T: Estudio transversal. C: Estudio de cohortes prospectivo. CC: Estudio de casos y controles.

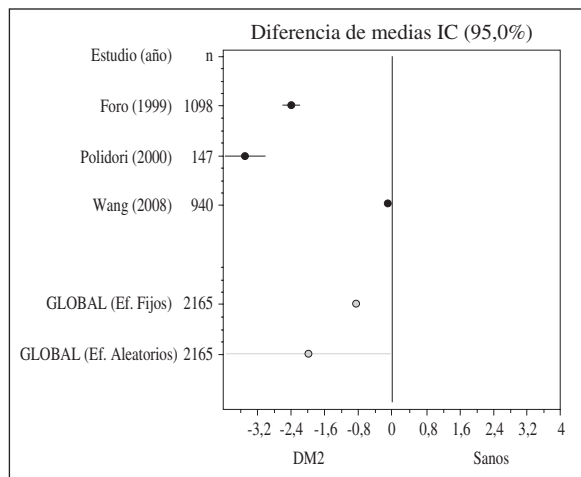


Fig. 2.—Diferencia de concentración de licopeno entre DM2 y sanos.

los pacientes con concentraciones más elevadas del antioxidante. Sin embargo, el empleo de ese punto de corte de HbA1c para la detección de DM2 hace difícil extrapolar los resultados (figs. 2 y 3).

La diferencia de medias de la concentración plasmática de licopeno entre DM2 y controles sanos fue $-2,00 \mu\text{M/l}$ (IC 95% $-3,97$ a $-0,03$; $p < 0,05$), aunque hubo heterogeneidad significativa entre estudios ($Q = 465,47$; $p < 0,05$). La OR para el desarrollo de DM2 en aquellos sujetos con concentraciones más elevadas de licopeno en plasma fue $0,99$ (IC 95% $0,84$ a $1,16$; $p > 0,05$), sin heterogeneidad significativa ($Q = 0,18$; $p = 0,670$).

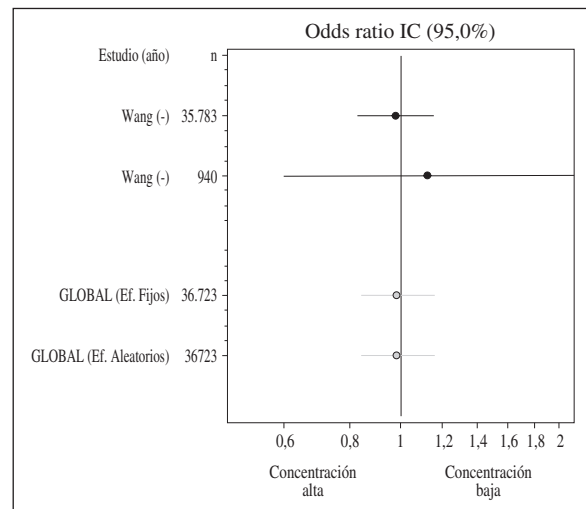


Fig. 3.—Odds ratio de DM2 para concentraciones plasmáticas altas de licopeno.

Estudios de intervención

El empleo del licopeno como suplemento antioxidante en DM2 se ha analizado en dos trabajos con una calidad metodológica suficiente según la escala de Jadad.

El estudio de Uprichard et al.²⁵ es un estudio aleatorizado, controlado con placebo en el que se incluyeron 57 pacientes con DM2 tratados con dieta y/o antidiabéticos orales y HbA1c $< 10\%$. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 4 tratamientos: 800 UI/día de

vitamina E, 500 mg/día de vitamina C, 250 ml de zumo de tomate dos veces diarias o placebo, durante 4 semanas. El grupo que recibió zumo de tomate presentó un incremento significativo de las concentraciones plasmáticas de licopeno y de la resistencia a la oxidación de las partículas de LDL. Los niveles de colesterol total aumentaron significativamente en los pacientes tratados con vitamina E, pero no cambiaron con las demás intervenciones. Los niveles de las moléculas de adhesión y de glucosa no cambiaron a lo largo del estudio en ninguno de los grupos.

Neyestani et al.²⁶ diseñaron un ensayo clínico, doble ciego, que incluyó a 35 pacientes con DM2. Aleatoriamente fueron asignados a recibir un suplemento de 10 mg de licopeno o placebo durante 8 semanas. Los niveles en suero de licopeno aumentaron significativamente en el grupo de tratamiento, mientras que los niveles de β -carotenos no cambiaron en ninguno de los dos grupos. La concentración sérica de malonildialdehído disminuyó y la relación capacidad antioxidante total/malonildialdehído se incrementó significativamente en el grupo tratado con licopeno, lo que indica una disminución del estrés oxidativo. Al final del estudio los niveles de anticuerpos anti-oxi-LDL decrecieron de modo no significativo con la toma de licopeno, pero aumentaron en el grupo control. La administración de licopeno se asoció a una mejoría significativa de los parámetros metabólicos (glucemia, peso, tensión arterial y perfil lipídico) (fig. 4).

Se analizaron los datos concernientes a la concentración final de licopeno obtenida de los estudios de Uprichard y Neyestani. La diferencia de medias para la concentración plasmática de licopeno entre el grupo suplementado y el grupo placebo fue 0,66 μ M/l (IC 95% 0,50 a 0,82; $p < 0,001$), sin encontrar una heterogeneidad significativa entre estudios ($Q = 65,30$; $p = 0,09$). No se pudo agrupar otros parámetros.

Licopeno y complicaciones crónicas de la DM2

En el estudio de Brazionis et al.²⁷ se compararon las concentraciones plasmáticas de diferentes carotenoides en pacientes diabéticos con y sin retinopatía. La concentración plasmática media de los diferentes carotenoides analizados, incluido el licopeno, fue similar en los 2 grupos. Una relación carotenoides no-provitamina A/carotenoides pro-vitamina A más elevada se asoció inversamente a la presencia de retinopatía, después de ajustar por otros factores de confusión [OR 0,33 (IC 95% 0,12 a 0,95); $p = 0,039$]. En el análisis multivariante el riesgo de retinopatía diabética aumentó con el incremento en la concentración plasmática de carotenoides pro-vitamina A.

Polidori et al.²², en una población anciana observaron concentraciones bajas de licopeno, α -tocoferol, β -caroteno y β -criptoxantina en aquellos sujetos con complicaciones de la DM2 (retinopatía, neuropatía, nefropatía o enfermedad vascular).

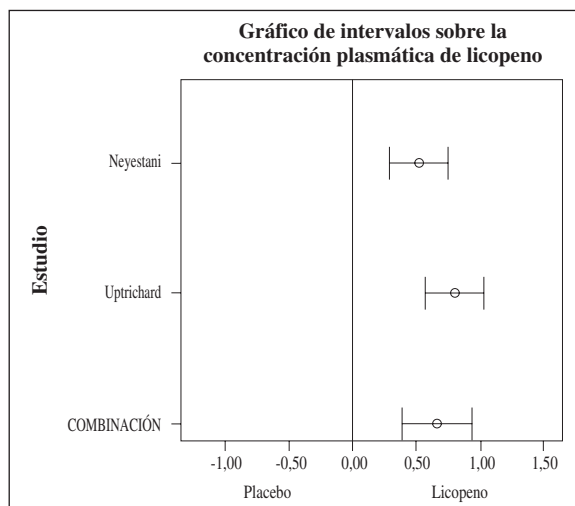


Fig. 4.—Efecto de la suplementación de licopeno.

Discusión

Los pacientes con diabetes presentan un aumento del estrés oxidativo y una disminución de los sistemas de defensa antioxidante. Se ha descrito que la ingesta de verdura y fruta tiene un efecto beneficioso por su alto contenido en magnesio, potasio y antioxidantes. Estas sustancias inactivan e impiden la propagación de los radicales libres implicados en el estrés oxidativo.

El licopeno, contenido en el tomate, es un carotenoide no provitamina A, que presenta un potente efecto antioxidante. La ingesta de licopeno podría tener un papel beneficioso en la DM2. Sin embargo, los resultados obtenidos con esta sustancia en los diferentes artículos publicados hasta la fecha han sido controvertidos. Los estudios realizados no demuestran una asociación entre la ingesta de licopeno y el riesgo de padecer diabetes. En los estudios de intervención, la suplementación con esta sustancia aumenta los niveles plasmáticos de licopeno y disminuye algunos parámetros que miden de forma indirecta el estrés oxidativo.

Con los datos obtenidos en esta revisión se puede concluir que la evidencia científica actual sugiere que tanto el licopeno como otros productos del tomate (vitamina C, vitaminas B, ácidos orgánicos) pueden tener un efecto antioxidante en pacientes diabéticos. Sin embargo, no se puede excluir que otras sustancias antioxidantes, diferentes al licopeno, contenidas en el tomate o sus productos puedan ser las responsables del efecto beneficioso en el estrés oxidativo de los pacientes diabéticos. Antes de establecer conclusiones definitivas, hay que tener en cuenta que el número de estudios realizados con licopeno hasta la fecha es muy escaso.

Agradecimientos

Los autores agradecen a *Vegenat S.A.* su iniciativa y apoyo en la realización de esta revisión

Referencias

1. Gerster H. The potential role of lycopene for human health. *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 109-26.
2. Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998; 56: 35-51.
3. Canene-Adams K, Campbell JK, Zaripheh S, Jeffery EH, Erdman JW. The tomato as a functional food. *J Nutr* 2005; 135: 1226-30.
4. Bisbal C, Lambert K, Avignon A. Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2010; 13: 430-46.
5. Evans JL, Goldfine IP, Maddus BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signalling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1-8.
6. Robertson R, Harmon J, Oanh P, Poitout V. Beta cell glucose toxicity, lipotoxicity and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl. 1): S119-24.
7. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
8. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetes vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (Suppl. 5): S35-42.
9. Yu Y, Lyons TJ. A lethal tread in diabetes, hyperglucemia, dyslipemia, oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Med Sci* 2005; 330: 227-32.
10. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1446-54.
11. Ford EA, Will JC, Bowman BA, Narayan MV. Diabetes mellitus and serum carotenoids: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidem* 1999; 149: 168-76.
12. Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willet WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1018-23.
13. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 71: 673-86.
14. Ceriello A, Testa R. Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: S232-6.
15. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816-23.
16. Cuerda C, Luengo LM, Valero MA, Vidal A, Burgos R, Calvo F, Martínez C. Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia. *Nutr Hosp* 2011; 26: 68-78.
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
18. Von Elm K, Altman DG, Egger G, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit* 2008; 22: 144-50.
19. Coyne T, Ibiebele TI, Baade PD, Dobson A, McClintock C, Dunn S, Leonard D, Shaw J. Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings of a population-based study in Queensland, Australia. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 685-93.
20. Wang L, Liu S, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. The consumption of lycopene and tomato-based food products is not associated with the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *J Nutr* 2006; 136: 620-5.
21. Hozawa A, Jacobs DR, Steffen MW, Gross MD, Steffen LM, Lee DH. Associations of serum carotenoid concentrations with the development of diabetes and with insulin concentration: interaction with smoking. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 929-37.
22. Polidori MC, Mecocci P, Stahl W, Parente B, Cecchetti R, Cherubini A et al. Plasma levels of lipophilic antioxidants in very old patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 15-9.
23. Wang L, Liu S, Pradhan AD, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM et al. Plasma lycopene, other carotenoids, and the risk of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 576-85.
24. Suzuki K, Ito Y, Nakamura S, Ochiai J, Aoki K. Relationship between serum carotenoids and hyperglycemia: a population-based cross-sectional study. *J Epidemiol* 2002; 12: 357-66.
25. Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 733-8.
26. Neyestani TR, Shariatzadeh N, Gharavi A, Kalayi A, Khalaji N. Physiological dose of lycopene suppressed oxidative stress and enhanced serum levels of immunoglobulin M in patients with Type 2 diabetes mellitus: A possible role in the prevention of long-term complications. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 833-8.
27. Brazionis L, Rowley K, Itsiopoulos C, O'Dea K. Plasma carotenoids and diabetic retinopathy. *Br J Nutr* 2009; 101: 270-7.