

Revisión

Antioxidantes y diabetes mellitus: revisión de la evidencia

C. Cuerda¹, L. M. Luengo², M. A. Valero³, A. Vidal⁴, R. Burgos⁵, F. L. Calvo⁶ y C. Martínez⁷

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

Resumen

Introducción: En la diabetes mellitus existe un aumento del estrés oxidativo y una disminución de los sistemas de defensa antioxidante, que se han implicado en la etiopatogenia de la enfermedad y en la aparición de complicaciones crónicas.

Metodología: Realizamos una revisión no sistemática con el objetivo de evaluar la relación entre el estrés oxidativo y la diabetes, y los posibles efectos de los antioxidantes en la prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones

Resultados: Los estudios de intervención con diferentes combinaciones de antioxidantes no han demostrado un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad cardiovascular y global en diferentes poblaciones, incluidos los pacientes con diabetes mellitus. Tampoco en estos estudios se ha demostrado un efecto beneficioso de estas sustancias en la prevención de la diabetes. La evidencia científica actual apoya que estas sustancias pueden disminuir la peroxidación lipídica, la oxidación de las partículas de LDL-colesterol y mejorar la función endotelial y la vasodilatación dependiente del endotelio, sin mejorar de forma significativa el control metabólico de estos pacientes.

Conclusiones: La evidencia actual no apoya la utilización de dosis altas de antioxidantes en la prevención y en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.

(Nutr Hosp. 2011;26:68-78)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5115

Palabras clave: Estrés oxidativo. Diabetes mellitus. Antioxidante. Vitamina E. Vitamina C.

Introducción

Los seres vivos aerobios necesitan oxígeno para generar energía. El oxígeno puede reaccionar con otros elementos químicos, produciendo radicales libres. Estas sustancias son especies químicas que contienen uno o

Correspondencia: María Cristina Cuerda Compés.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid, España.
E-mail: mcuerda.hugum@salud.madrid.org

Recibido: 3-XI-2010.
Aceptado: 7-XI-2010.

ANTIOXIDANTS AND DIABETES MELLITUS: REVIEW OF THE EVIDENCE

Abstract

Introduction: An increase in the oxidative stress and a decrease in the antioxidant levels have been described in diabetic patients, that have been related with the etiopathogenesis of diabetes and its chronic complications.

Methods: We performed a non-systematic review to evaluate the relationship between oxidative stress and diabetes, and the possible effects of antioxidants in the prevention and treatment of diabetes and its complications.

Results: The intervention studies including different antioxidants have not demonstrated any beneficial effect on cardiovascular and global morbimortality in different populations, including diabetic patients. Neither of these studies has demonstrated a beneficial effect of antioxidant supplementation on the prevention of diabetes. According to these studies, these substances can decrease lipid peroxidation, LDL-cholesterol particles oxidation and improve endothelial function and endothelial-dependent vasodilatation, without significant improvement in the metabolic control of these patients.

Conclusions: The current evidence does not support the use of high doses of antioxidants on the prevention and treatment of diabetes and its complications.

(Nutr Hosp. 2011;26:68-78)

DOI:10.3305/nh.2011.26.1.5115

Key words: Oxidative stress. Diabetes mellitus. Antioxidant. Vitamin E. Vitamin C.

más electrones desapareados en su órbita externa. Son inestables y muy reactivas, ya que una vez formadas pueden captar un electrón de otras moléculas cercanas. El organismo dispone de un sistema de defensa antioxidante capaz de eliminar estos radicales libres, una vez formados. Estos incluyen enzimas como las superóxido dismutasas, las glutatión peroxidasas, la glutatión reductasa, la catalasa, las fosfolipasas y la poliADPribosa sintetasa, entre otras. Además, dispone de diferentes sustancias no enzimáticas como glutatión, taurina, coenzima Q, vitamina C, E y carotenoides.

En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre la generación y degradación de radicales libres.

Cuando este equilibrio se rompe, bien por producción de radicales en exceso, bien por disminución de los sistemas de defensa, se origina lo que se conoce como daño oxidativo. Este daño se debe a la capacidad que tienen los radicales libres de actuar sobre las proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos de la célula. Cuando los radicales libres interactúan con estos componentes celulares, se originan alteraciones estructurales y funcionales. Como consecuencia de ello, se produce un deterioro de la homeostasis de la célula y la aparición de diferentes enfermedades crónicas, e incluso la muerte celular.

El estrés oxidativo se ha implicado en la patogénesis de la diabetes mellitus. El aumento de los radicales libres empeora la acción de la insulina a nivel periférico, contribuye a la disfunción de la célula beta pancreática^{1,2} y está implicado en el desarrollo de las complicaciones crónicas³⁻⁶. En pacientes diabéticos existe un desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y oxidantes. Se ha demostrado una disminución de los niveles plasmáticos de enzimas antioxidantes, de glutatión y de vitaminas antioxidantes. Por otro lado, existe evidencia de un aumento de la peroxidación lipídica mediada por radicales libres en estos enfermos.

Los antioxidantes de la dieta juegan un papel importante en la defensa frente al envejecimiento y frente a las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, el cáncer y la enfermedad cardiovascular. Estas sustancias inactivan los radicales libres implicados en el estrés oxidativo e impiden su propagación. La suplementación con antioxidantes naturales podría tener un efecto beneficioso por mejorar la morbimortalidad de los pacientes diabéticos^{7,8}, de tal forma que podrían prevenir y retrasar el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes⁹. Sin embargo, los resultados obtenidos con estas sustancias en los diferentes estudios de intervención han sido controvertidos. El objetivo de esta revisión ha sido analizar la evidencia científica disponible en relación al papel de diversos antioxidantes (vitamina E, vitamina C, betacaroteno, selenio, entre otros) en la diabetes mellitus.

Metodología

Se planteó una revisión no sistemática con el objetivo de evaluar la relación entre el estrés oxidativo y la diabetes, y los posibles efectos de los antioxidantes en la prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases Medline (PubMed) y Central (Cochrane Library). La estrategia de búsqueda de artículos sobre la relación entre estrés oxidativo y diabetes fue la siguiente: "Oxidative stress" AND "Diabetes Mellitus", y se obtuvieron 2.555 referencias. La estrategia de búsqueda sobre antioxidantes y estrés oxidativo en diabetes fue "Antioxidants" OR "Flavonoids" OR "Carotenoids" OR "Ubiquinone" OR "Selenium" OR "Zinc" OR "Chro-

mium" OR "Glycine" OR "Glutamine" OR "Vitamin E" OR "Ascorbic Acid" AND "Diabetes Mellitus." La búsqueda inicial obtuvo 7.393 artículos en Medline y 24 en la Cochrane Library.

Se realizaron dos procesos de filtrado, el primero automático, seguido de otro segundo manual mediante la lectura de la bibliografía obtenida. Se seleccionaron los artículos según los siguientes criterios: tipo de estudio (estudios clínicos, ensayos aleatorizados y controlados, estudios de casos y controles), otros tipos de publicación (metanálisis, guías de práctica clínica, revisión), sujetos (humanos, mayores de edad), idiomas (inglés, español) y tipo de revista (core clinical journals). El número de artículos tras el filtro automático fue de 48 y 41 respectivamente. Se completó el proceso con una búsqueda en racimo a partir de la bibliografía de las publicaciones halladas. El número final de artículos incluidos fue de 74.

Estudios realizados con antioxidantes en pacientes diabéticos

La mayoría de los estudios con antioxidantes se han realizado en población general y en pacientes con riesgo cardiovascular (diabéticos, hipertensos, fumadores...). Son menos los estudios que incluyen únicamente pacientes diabéticos, y dentro de ellos la mayoría están realizados en pacientes con diabetes tipo 2.

Hay dos tipos de estudios: epidemiológicos y de intervención. Los primeros se realizan en población general y relacionan los niveles de ingesta de ciertos antioxidantes con la morbimortalidad cardiovascular y por otras causas. Los estudios de intervención estudian el efecto de la suplementación de antioxidantes sobre la morbimortalidad cardiovascular o por otras causas, o el riesgo de desarrollar diabetes.

Otro grupo de estudios analizan el efecto de la administración de antioxidantes de forma puntual o por un período corto de tiempo, sobre diferentes componentes de la función endotelial, perfil lipídico, estrés oxidativo, etc.

A continuación, presentamos una revisión de los estudios encontrados sobre el efecto de los antioxidantes en pacientes con diabetes mellitus. Los hemos dividido teniendo en cuenta el tipo de antioxidante utilizado, si incluía o no vitamina E, y si ésta se administraba de forma aislada o combinada. Asimismo los hemos estructurado según el objetivo del estudio: morbimortalidad cardiovascular, prevención de diabetes, función endotelial y control metabólico. No hemos incluido como objetivos el cáncer, cataratas o degeneración macular.

Estudios con vitamina E aislada

La mayoría de los estudios realizados con antioxidantes tanto en población general como en diabéticos han utilizado la vitamina E aislada o en combinación

Tabla I
Estudios epidemiológicos en población general sobre vitamina E y morbimortalidad cardiovascular

Estudio	Resultado
<i>Nurses' Health Study</i> ¹⁰	RR de enfermedad coronaria de 0,66 (95% IC 0,50-0,87) para mujeres en el quintil superior de ingesta de vitamina E frente al quintil inferior
<i>Health Professionals' Follow-up Study</i> ^{11,12}	RR de mortalidad coronaria 0,68 (95% IC 0,42-1,11, hombres) y 0,34 (0,14-0,88, mujeres) para los tertiles extremos de ingesta de vitamina E
<i>Iowa Women's Study</i> ¹³	La ingesta de vitamina E, a diferencia de la vitamina E suplementada, se asociaba de forma inversa con el riesgo de muerte por enfermedad coronaria
<i>Losonczy et al.</i> ¹⁴	RR de mortalidad coronaria en ancianos 0,53 (0,34-0,84) y RR de mortalidad global 0,66 (0,53-0,83) para el grupo con mayor ingesta de vitamina E (en la dieta y en suplementos)

con otros antioxidantes. Las dosis de vitamina E empleadas son de 300 a 1800 UI al día, generalmente en forma de alfa-tocoferol.

Morbimortalidad cardiovascular

Los estudios epidemiológicos en población general muestran resultados positivos que correlacionan la ingesta de vitamina E con una menor morbimortalidad cardiovascular (tabla I)¹⁰⁻¹⁴. No hemos encontrado estudios que correlacionen la ingesta de vitamina E con la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos.

Por el contrario, los estudios de intervención no han demostrado un beneficio claro de la suplementación con vitamina E sobre la morbimortalidad cardiovascu-

lar ni en la población general ni en pacientes con riesgo cardiovascular o diabetes. En la tabla II se resumen los resultados de varios estudios¹⁵⁻¹⁹. Uno de ellos se realizó en mujeres sanas¹⁵, 2 en pacientes con enfermedad cardiovascular^{16,17} y otros 2 en pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes^{18,19}. Las dosis de vitamina E variaron entre 300 y 800 UI/día y el período de seguimiento entre 1,5 y 10 años.

Prevención de diabetes

La evidencia actual no apoya un efecto beneficioso de la suplementación de vitamina E en la prevención de la diabetes. En el *Women's Health Study*²⁰, que reclutó 38.716 mujeres sanas tratadas durante 10 años con

Tabla II
Estudios de intervención con vitamina E sobre morbimortalidad cardiovascular en diferentes poblaciones

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
<i>Women's Health Study</i> ¹⁵	39.876 mujeres sanas	600 UI de una fuente natural de vitamina E/48 h durante 10 años	RR de eventos CV mayores 0,93 (0,82-1,05), mortalidad CV 0,76 (0,59-0,98), cáncer 1,01 (0,94-1,08), mortalidad global 1,04 (0,93-1,16)
<i>Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)</i> ¹⁶	2002 pacientes con ECV	400 o 800 UI al día de alfa-tocoferol durante 1,5 años	RR de mortalidad CV y de IAM no fatal en el grupo tratado fue de 0,53 (0,34-0,83)
<i>El GISSI-Prevenzione trial</i> ¹⁷	3.658 pacientes con IAM previo	300 mg de vitamina E al día durante 3,5 años	RR para el combinado de mortalidad CV, IAM no fatal, AVE no fatal fue de 0,88 (0,75-1,04) y el RR de mortalidad CV 0,8 (0,65-0,99)
<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE)</i> ¹⁸	9.541 pacientes con ECV o diabetes	400 UI alfa tocoferol al día durante 4,5 años	RR para el combinado IAM, AVE, mortalidad CV fue de 1,05 (0,95-1,16) No hubo tampoco diferencias en la incidencia de angina, ICC, mortalidad global, complicaciones de la DM o cáncer.
<i>HOPE and HOPE-TOO</i> ¹⁹	9.541 pacientes (HOPE) y 7.030 (HOPE-TOO) con ECV o DM	400 UI alfa tocoferol al día durante 7 años	Se observó un mayor riesgo de ICC 1,13 (1,01-1,26) y de hospitalización por ICC 1,21 (1-1,47) en el grupo tratado con vitamina E. No se observaron diferencias significativas en los eventos mayores CV, cáncer ni mortalidad por cáncer.

CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; AVE: accidente vascular encefálico; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; DM: diabetes mellitus. 1 UI de vitamina E equivale a 0,67 mg.

Tabla III
Estudios clínicos de suplementación con vitamina E sobre la función endotelial y vasodilatación dependiente del endotelio en diferentes poblaciones

<i>Estudio</i>	<i>Sujetos</i>	<i>Dosis y duración</i>	<i>Resultado</i>
<i>Simons et al.</i> ²⁴	20 sujetos asintomáticos	1000 UI/d de vitamina E durante 10 semanas	La suplementación no afectó a la vasodilatación dependiente del endotelio en respuesta a la hiperemia reactiva
<i>Kugiyama et al.</i> ²⁵	40 pacientes con dislipemia	300 UI/d de alfa-tocoferol durante 4 semanas	Mejóro la vasodilatación mediada por el endotelio y se asoció con una disminución de los TBARS
<i>Neunteufl et al.</i> ²⁶	22 fumadores sanos	600 UI de vitamina E al día durante 4 semanas	No mejoró la disfunción endotelial. Previno el descenso en la vasodilatación mediada por el endotelio en la arteria braquial inducida por el tabaco de forma aguda
<i>Motoyama et al.</i> ²⁷	60 pacientes con angina vasoespástica	300 mg de alfa-tocoferol durante 4 semanas	Mejóro la vasodilatación dependiente del endotelio y disminuyó los TBARS
<i>Skyrme-Jones et al.</i> ²⁸	41 DM tipo 1	1.000 UI de vit E durante 3 meses	Mejóro la vasodilatación mediada por el endotelio. Los niveles de vitamina E se correlacionaron con la mejoría del flujo y con los cambios en la oxidación de las LDL
<i>Economices et al.</i> ²⁹	89 DM tipo 1 y 2	1.800 UI/d de vitamina E durante 12 meses	Empeoramiento en la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio y en la PA sistólica
<i>Paolisso et al.</i> ³⁰	40 DM tipo 2	600 mg de vit E durante 8 semanas	Mejóro de la reactividad braquial, junto a un descenso de los TBARS

TBARS: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; DM: diabetes mellitus.

ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/48 h, alfa-tocoferol 600 UI/ 48 h, ambos o placebo, no se observó un efecto significativo de la vitamina E en el desarrollo de diabetes tipo 2 (RR 0,95, IC 95% 0,87-1,05). Sólo se observó una reducción significativa marginal en el riesgo de diabetes tipo 2 en mujeres asignadas al grupo de vitamina E sin historia familiar de diabetes (RR 0,88, IC 95% 0,78-1,00).

Función endotelial y actividad plaquetaria

En modelos animales, el alfa-tocoferol preserva la vasodilatación dependiente del óxido nítrico. En estudios *in vitro*, produce disminución en la expresión de moléculas de adhesión, en la adhesión de los monocitos al endotelio y mejora la vasodilatación mediada por el endotelio tras incubación con antioxidantes.

Además de los estudios *in vitro*, varios estudios clínicos apoyan este efecto beneficioso. Dos de ellos muestran que dosis altas de vitamina E disminuyen los marcadores solubles de activación endotelial como la P-selectina y reducen la adhesión de los monocitos en pacientes con hipercolesterolemia^{21,22} y en diabéticos²³.

Otros autores han estudiado el efecto de la administración de antioxidantes durante un tiempo variable (1-12 meses) sobre la vasodilatación dependiente del endotelio (tabla III)²⁴⁻³⁰.

En conjunto, la mayoría de estos estudios muestran un papel beneficioso de la vitamina E en la vasodilatación dependiente del endotelio en sujetos con riesgo cardiovascular como dislipemia, diabetes o enfermedad cardiovascular establecida. En alguno de ellos, la mejoría de la función endotelial se relacionó directamente con la reducción del estrés oxidativo, apoyando que el beneficio de la vitamina E sobre la función endotelial depende en parte de sus efectos antioxidantes.

Al menos tres estudios han investigado la influencia de la vitamina E sobre la función plaquetaria en diabéticos con diferentes resultados (tabla IV)³¹⁻³³. En dos de ellos^{32,33}, la suplementación con vitamina E produjo una disminución de la agregación plaquetaria.

Efectos sobre el control metabólico en pacientes diabéticos

Diferentes estudios han evaluado los efectos de la suplementación con vitamina E sobre el control glucémico, lipídico y el stress oxidativo en pacientes diabéticos³⁴⁻⁴⁰ (tabla V). En general estos estudios muestran que la suplementación con vitamina E disminuye la peroxidación lipídica y la oxidación de las lipoproteínas, sin mejoría significativa en el control glucémico, resistencia insulínica, perfil lipídico ni en la presión arterial en la mayoría de ellos.

Tabla IV
Estudios sobre el efecto de la suplementación con vitamina E sobre la función plaquetaria en diabéticos

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Clarke et al. ³¹	58 DM	500 mg/d alfa-tocoferol, 500 mg/d de una mezcla de tocoferoles (60% como gamma-tocoferol) o placebo durante 6 semanas	El alfa-tocoferol disminuyó el gamma-tocoferol eritrocitario. El gamma-tocoferol aumentó el alfa-tocoferol. No cambios en la actividad plaquetaria
Gisinger et al. ³²	22 DM tipo 1	400 mg de alfa-tocoferol o placebo durante 4 semanas	Disminución significativa de la producción plaquetaria de TxA2 en respuesta al ADP y al colágeno
Colette et al. ³³	9 DM tipo 1 y 9 controles	1 g de vitamina E durante 42 días	Disminución de la agregación plaquetaria inducida por ADP y una reducción de la producción plaquetaria de TxB2 y malonil-dialdehído, sin cambios en el metabolismo lipídico

DM: diabetes mellitus; TxA2: tromboxano A2; ADP: adenosín-fosfato; TxB2: tromboxano B2.

Tabla V
Estudios de los efectos de la suplementación con vitamina E sobre el control glucémico, perfil lipídico y stress oxidativo en pacientes diabéticos

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Manzella et al. ³⁴	50 pacientes con DM tipo 2	600 mg de vitamina E durante 4 semanas	Incrementó los niveles de vitamina E y capacidad antioxidante total. Disminuyeron las catecolaminas, TBARS, HbA1c, HOMA. Mejoró el balance simpátovagal cardíaco
Wu et al. ³⁵	55 DM	500 mg de alfa-tocoferol, mezcla de tocoferoles o placebo durante 6 semanas	Diferentes efectos de ambos preparados sobre los niveles de neutrófilos, los marcadores del stress oxidativo, las citocinas, leucotrienos y PCR
Engelen et al. ³⁶	44 DM tipo 1	750 UI de alfa-tocoferol o placebo durante 1 año	Los niveles de vitamina E se doblaron a los 3 meses, sin cambios posteriormente. No diferencias en el perfil lipídico, HbA1c, presión arterial. Disminución de la oxidación de las LDL y VLDL in vitro
Ward et al. ³⁷	58 DM tipo 2	500 mg de alfa-tocoferol, 500 mg de una mezcla de tocoferoles (60% como gamma-tocoferol) o placebo durante 6 semanas	Aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, a pesar de una disminución de los F2 isoprostanos en plasma y orina
Park et al. ³⁸	98 pacientes con DM tipo 2	200 mg de alfa-tocoferol o placebo durante 2 meses	Asociación significativa entre la glucemia basal, HbA1c y los marcadores de stress oxidativo. Disminuyó la peroxidación lipídica, sin modificación en la SOD, catalasa y glutatión peroxidasa
Fuller et al. ³⁹	28 diabéticos tipo 1 y 2	1.200 UI de alfa-tocoferol o placebo durante 8 semanas	Disminución de la oxidación de las LDL, sin cambios en la HbA1c ni en la glicación de las proteínas
Ble-Castillo et al. ⁴⁰	34 mujeres con DM tipo 2	800 UI de alfa-tocoferol versus placebo durante 6 semanas	Disminuyó el MDA intraeritrocitario y mejoró la capacidad antioxidante total. Aumentó el colesterol total y disminuyó la Cu-Zn SOD

DM: diabetes mellitus; TBARS: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HOMA: homeostatic model assessment; PCR: proteína C reactiva; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; SOD: superóxido dismutasa; MDA: malonil-dialdehído.

Tabla VI
Estudios de intervención con diferentes antioxidantes incluyendo vitamina E sobre morbimortalidad cardiovascular en diferentes poblaciones

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Linxian trial ⁴¹	29.584 sujetos sanos	Retinil-palmitato 10.000 UI, óxido de zinc 45 mg, riboflavina 5,2 mg, niacina 40 mg, vitamina C 180 mg, molibdeno 30 mcg, beta-caroteno 15 mg, selenio 50 mcg, alfa-tocoferol 60 mg, durante 5,25 años	RR de mortalidad por AVE de 0,71 (0,5-1) para las personas que recibieron beta-caroteno, selenio, alfa-tocoferol, retinol y zinc
SUVIMAX ⁴²	13.741 sujetos sanos	120 mg de vitamina C + 30 mg de vitamina E + 6 mg de beta-caroteno + 100 mcg de Se + 20 mg de Zn, versus placebo, durante 7,5 años	RR de enfermedad CV isquémica de 0,97 (0,77-1,2)
Alpha-Tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study (ATBC) ⁴³	27.271 varones fumadores	50 mg vitamina E, 20 mg beta-caroteno, ambos o placebo, durante 6,1 años	RR de mortalidad coronaria fue de 0,92 (0,81-1,05) y el RR de mortalidad coronaria e IAM no fatal 0,96 (0,88-1,04)
Heart Protection Study ⁴⁴	20.536 pacientes con alto riesgo CV o DM	Vitamina E 600 mg, vitamina C 250 mg, beta caroteno 20 mg, o placebo, durante 5 años	No se observaron diferencias en la mortalidad global, CV o por otras causas, ni en morbilidad CV ni por cáncer
POPADAD ⁴⁵	1.276 DM tipo 1 y 2 con arteriopatía periférica	AAS con o sin una mezcla de antioxidantes incluyendo (200 mg de alfa-tocoferol, 100 mg de vitamina C, 25 mg de piridoxina, 10 mg de sulfato de zinc, 10 mg de nicotinamida, 9,4 mg de lecitina y 0,8 mg de Se) frente placebo, durante 6 años	El grupo tratado con AAS + AOX no mostró mejoría en la mortalidad CV, total, o morbilidad CV. El grupo de AOX solo tuvo un aumento de la mortalidad global (excluida la coronaria)

DM: diabetes mellitus; AVE: accidente vascular encefálico; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; AAS: ácido acetil salicílico; AOX: antioxidantes.

Estudios con varios antioxidantes que incluyan vitamina E

demostrado beneficios en la morbimortalidad cardiovascular en sujetos sanos ni en pacientes con riesgo cardiovascular o diabetes (tabla VI)⁴¹⁻⁴⁵.

Morbimortalidad cardiovascular

El estudio epidemiológico de Losonczy et al. en ancianos, encontró que la ingesta o suplementación con vitaminas E y C produjo una mayor disminución del riesgo de mortalidad coronaria y global que de forma aislada, sugiriendo un efecto sinérgico de ambas vitaminas¹⁴.

Los estudios de intervención con diferentes pautas de antioxidantes incluyendo la vitamina E no han

Prevención de diabetes

Los datos de los estudios disponibles no son concluyentes sobre los efectos de diferentes combinaciones de antioxidantes en la prevención de la diabetes (tabla VII)^{46,47}. En el estudio SUVIMAX se observó una correlación directa entre los niveles plasmáticos basa-

Tabla VII
Estudios sobre los efectos de la suplementación con antioxidantes incluyendo vitamina E sobre la prevención de la diabetes

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Song ⁴⁶	8.171 mujeres con alto riesgo CV	8 brazos de tratamiento con diferentes combinaciones de vitamina C 500 mg, beta-caroteno 50 mg, vitamina E 600 UI y placebo, durante 9 años	Reducción significativa del riesgo de DM en el grupo tratado con vitamina C sin AF de hipercolesterolemia (RR 0,64, IC 95% 0,48-0,87)
SUVIMAX ⁴⁷	13.017 sujetos sanos	120 mg de vitamina C + 30 mg de vitamina E + 6 mg de beta-caroteno + 100 mcg de Se + 20 mg de Zn versus placebo, durante 7,5 años	Se observó una correlación directa entre los niveles basales de glucemia y Se, e inversa para los de vitamina C y beta-caroteno

DM: diabetes mellitus; TxA2: tromboxano A2; ADP: adenosinfosfato; TxB2: tromboxano B2.

Tabla VIII
Estudios sobre los efectos en la función endotelial de varios antioxidantes (incluyendo la vitamina E) en pacientes con riesgo cardiovascular o diabetes

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Seljeflot et al. ⁴⁸	41 fumadores con hiperlipemia	150 mg de vitamina C, 75 mg vitamina E, 15 mg beta-caroteno al día, durante 6 semanas	No demostró disminución en la concentración de moléculas de adhesión solubles
Neri et al. ⁴⁹	46 DM tipo 2 y 46 con IGT	300 mg de alfa tocoferol + 250 mg de vitamina C + 600 mg de Nacetil cisteína durante 15 días	Disminución de las VCAM-1, von Willebran, LDL oxidadas, malonil-dialdehído y un aumento de glutation y del óxido nítrico
Nappo et al. ⁵⁰	20 DM tipo 2 y 20 controles	800 UI vitamina E + 1.000 mg vitamina C	La suplementación con vitaminas impidió el aumento de citokinas (TNF-alfa, IL-6), y moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM) tras la dieta rica en grasa en el grupo control, pero no en los DM
Chui et al. ⁵¹	16 DM	1.000 mg de vitamina C + 800 UI de vitamina E	El grupo suplementado tenía mejor función endotelial tras una comida rica en grasa

DM: diabetes mellitus; IGT: intolerancia a la glucosa; VCAM: molécula de adhesión; ICAM: molécula de adhesión; LDL: lipoproteína de baja densidad; IL: interleukina; TNF: factor de necrosis tumoral.

les de glucemia y selenio, e inversa para los de vitamina C y beta-caroteno⁴⁷.

Función endotelial

Los estudios sobre función endotelial en pacientes diabéticos y con riesgo cardiovascular muestran en su mayoría una disminución en la producción de moléculas de adhesión en los pacientes suplementados. Además algunos autores han estudiado el efecto de la suplementación con antioxidantes sobre la función endotelial tras una comida rica en grasa. Estos estudios se resumen en la tabla VIII⁴⁸⁻⁵¹.

Otros estudios

Los resultados de la suplementación con antioxidantes en sujetos diabéticos sobre el estrés oxidativo, control glucémico y perfil lipídico se muestran en la tabla IX⁵¹⁻⁵⁴. En general, se observa una disminución de la peroxidación lipídica y de las LDL. En uno de ellos realizado con 2 fórmulas de nutrición enteral, una específica para diabetes que estaba enriquecida en antioxidantes y la otra una fórmula estándar, se observó una disminución significativa de la dosis total de insulina, glucemia basal y postprandrial, sin variaciones en los niveles de HbA1c ni en los lípidos en los sujetos trata-

Tabla IX
Otros estudios sobre suplementación con antioxidantes (incluyendo vitamina E) en pacientes diabéticos

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Chui et al. ⁵¹	16 DM tipo 2	800 UI de vitamina E y 1.000 mg de vitamina C	Mejoraban los test de memoria tras la ingesta de una comida grasa
Anderson et al. ⁵²	20 DM tipo 2	24 mg de beta-carotenos + 1.000 mg de vitamina C + 800 UI de alfa tocoferol durante 12 semanas	En el estudio in vitro se observó una disminución de las LDL oxidadas y de los TBARS
Vincent et al. ⁵³	48 voluntarios con peso normal o sobrepeso	800 UI de vitamina E + 500 mg de vitamina C + 10 mg de beta-caroteno versus placebo, durante 8 semanas	El HOMA fue superior en los sujetos con sobrepeso y disminuyó con los antioxidantes. Disminuyeron las moléculas de adhesión y los hidroperóxidos lipídicos en los sujetos tratados, mientras que aumentó la adiponectina
Pohl et al. ⁵⁴	105 pacientes con HbA1c ≥ 7% y/o glucemia basal > 120 mg/dl	Dieta enteral específica que incluía 250 mg de vitamina C, 100 mg de vitamina E, 10 mg de beta-caroteno y 300 mg de flavonoides/ 1.500 ml de fórmula, comparada con una fórmula isocalórica, isonitrogenada standard a 27 kcal/kg/d, durante 84 días	Disminución significativa de la dosis total de insulina, glucemia basal y postprandrial, sin variaciones en los niveles de HbA1c ni en los lípidos

DM: diabetes mellitus; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TBARS: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico; HOMA: homeostatic model assessment; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

Tabla X
Estudios sobre prevención de diabetes con diferentes antioxidantes sin vitamina E

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Physicians' Health Study ⁵⁵	21.468 varones	AAS, 25 mg/día de beta-carotenos, ambos o placebo, duración 12 años	No encontró diferencias en la incidencia de diabetes mellitus
Nutritional Prevention of Cancer ⁵⁶	1.202 personas con un bajo consumo de SE	200 mcg/día de selenio por vía oral, durante 7,7 años	Incrementó la incidencia de diabetes mellitus, con una hazard ratio de 1.55 (IC: 1.03-2.33)

AAS: ácido acetil salicílico.

dos con la dieta específica, si bien probablemente estos cambios se deban al efecto de la diferente composición de macronutrientes de ambas dietas⁵⁴.

Estudios con antioxidantes sin vitamina E

Estos estudios incluyen diferentes antioxidantes en dosis diarias variables: vitamina C 100-3000 mg, beta-caroteno 6-60 mg, Zn 10-30 mg, selenio 100-800 mcg, cromo 400-1.000 mcg, entre otros.

Morbimortalidad cardiovascular

No se han encontrado estudios sobre el efecto de la suplementación con antioxidantes (sin vitamina E) sobre la morbilidad cardiovascular en pacientes diabéticos entre las referencias evaluadas.

Prevención de diabetes

Los estudios disponibles no apoyan un efecto beneficioso de la suplementación con estos antioxidantes en la prevención de la diabetes⁵⁵. De hecho, la suplementación con algunos antioxidantes como el selenio parece asociarse a un aumento en el riesgo de esta enfermedad⁵⁶ (tabla X).

Función endotelial y actividad plaquetaria

En una revisión publicada por Brown y Hu en 2001⁵⁷, se repasan los resultados de varios estudios clínicos que examinan los efectos de distintos nutrientes sobre la función endotelial. En uno de ellos se ve cómo 2.000 mg/día de vitamina C durante 10 días en 10 fumadores disminuye la adhesión de los monocitos a los valores de los no fumadores⁵⁸.

Tabla XI
Efectos de diferentes antioxidantes distintos de la vitamina E sobre el stress oxidativo en la diabetes

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Anderson et al. ⁵⁹	20 DM mal controlados	1.000 mg/día de vitamina C durante 2 meses	Disminución de los TBARS
Roussel et al. ⁶⁰	56 pacientes con DM mal controlada	30 mg/día de zinc <i>versus</i> placebo durante 6 meses	30% eran deficitarios de zinc al inicio del estudio. Disminuía la diferencia de TBARS entre los diabéticos y los controles del 36% al 50%
Cheng et al. ⁶¹	DM normoglucémicos	1.000 mcg/día de cromo <i>versus</i> placebo durante 6 meses	Los niveles de cobre eran entre un 25% y un 30% menores en los pacientes diabéticos al inicio del estudio. Los TBARS y el estado oxidativo total eran superiores en la DM y disminuían con la suplementación
Anderson et al. ⁶²	110 pacientes DM mal controlados y sujetos sanos	Zinc 30 mg/día y cromo 400 mcg/día, combinados o por separado frente a placebo, durante 6 meses	30% de los diabéticos tenían déficit de zinc y tenían niveles mayores de TBARS, que disminuían un 13.6% con la suplementación de zinc o cobre y un 18.2% al suplementar ambos a la vez, aproximándose los niveles a los de los sujetos sanos
Neyestani et al. ⁶³	35 DM tipo 2	Licopeno 10 mg/día frente a placebo durante 2 meses	Aumento de la relación entre la capacidad antioxidante total del suero y el malonil-dialdehído en el grupo del licopeno
Mittermayer et al. ⁶⁴	1.030 pacientes con DM tipo 2	Ácido lipoico frente a placebo durante 3 semanas	Disminuyeron los niveles de ADMA

ADMA: dimetilarginina asimétrica; DM: diabetes mellitus; TBARS: sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico.

Tabla XII
Estudios realizados con vitamina C sobre la vasodilatación dependiente del endotelio en sujetos diabéticos

Estudio	Sujetos	Dosis y duración	Resultado
Anderson et al. ⁵⁹	20 DM mal controlados	1.000 mg/día de vitamina C durante 2 meses	Mejóro el flujo en la arteria braquial
Ting et al. ⁷⁰	11 pacientes con hipercolesterolemia	Vitamina C	Mejoraba la vasodilatación dependiente del endotelio, sin modificar la independiente de éste, en los sujetos diabéticos
Lu et al. ⁷¹	20 pacientes diabéticos tipo 2	3.000 mg de vitamina C versus placebo, durante 2 semanas	No encontró cambios en la reactividad microvascular

DM: diabetes mellitus.

Los resultados de los estudios con suplementación con antioxidantes sobre el estrés oxidativo y la función endotelial en los diabéticos se resumen en la tabla XI⁵⁹⁻⁶⁴. En ellos se pone de manifiesto el efecto positivo de estos antioxidantes sobre la disminución de los marcadores de peroxidación lipídica.

Respecto a la vasodilatación dependiente del endotelio, la mencionada revisión⁵⁷ evalúa cuatro ensayos clínicos controlados con placebo⁶⁵⁻⁶⁸, los tres últimos aleatorizados, realizados en un total de 93 sujetos sanos, fumadores, con insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica a los que se les administraron entre 500 y 2.000 mg de vitamina C diarios durante un periodo de entre 1 y 8 semanas y, en todos los casos excepto en el estudio realizado en fumadores⁶⁸, se vio una mejoría de la dilatación mediada por el flujo de las arterias braquial o radial.

En un estudio experimental⁶⁹, se administraron 2.000 mg/día de vitamina C a sujetos fumadores o no y en programa de by-pass coronario, y se logró un aumento de la superficie arterial tanto en fumadores como en no fumadores, pero fue mayor en el primer grupo. En una segunda fase del mismo estudio, se comparó la administración de vitamina C con la de diltiazem 120 mg/día en los pacientes pendientes de bypass coronario y se lograron mejores resultados en cuanto incremento de la superficie arterial con la vitamina C.

En la tabla XII se resumen los estudios realizados con vitamina C sobre la vasodilatación dependiente de endotelio en diabéticos, que muestran un efecto positivo de la misma^{59,70,71}.

Efectos sobre el control metabólico en pacientes diabéticos

Hay dos ensayos clínicos aleatorizados^{72,73} que evaluaron los efectos metabólicos de suplementar cromo en distintas dosis o cromo combinado con biotina a un total de 216 pacientes diabéticos tipo 2 y obtuvieron una disminución de la hemoglobina glicosilada de hasta 2%, la glucemia postprandial, la fructosamina, la insulinemia, el colesterol total, el cociente HDL/LDL, los triglicéridos y el índice de aterogenicidad.

En el ensayo clínico comentado anteriormente que estudió los resultados de suplementar zinc, cromo o ambos combinados frente a placebo⁶², no se obtuvieron cambios en la hemoglobina glicosilada ni otros parámetros de homeostasis de glucosa, al igual que en el ensayo en el que se suplementaba con 30 mg/día de zinc⁶⁰.

Se han encontrado ciertos beneficios metabólicos de suplementar con 3.000 mg/día de vitamina C a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un ensayo clínico referido anteriormente⁷¹, al obtenerse una tendencia a disminuir la hemoglobina glicosilada y el colesterol total en el grupo de vitamina C, aunque no hubo cambios en los niveles de interleukinas, proteína C reactiva ni en la oxidación de las partículas de LDL colesterol.

Por último, un estudio caso-control⁷⁴ evaluó el efecto sobre la oxidación del colesterol LDL de administrar 60 mg/día de beta-caroteno a 20 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y a 20 sujetos sanos durante 3 semanas. Los pacientes diabéticos tenían diferente composición lipídica del colesterol LDL, que se oxidaba más que en los controles sanos, y esta oxidación disminuía tras 3 semanas de suplementar con beta-caroteno.

Conclusiones

Aunque en la diabetes mellitus existe un aumento del estrés oxidativo y una disminución de los sistemas de defensa antioxidante, los estudios de intervención con diferentes combinaciones de antioxidantes no han demostrado un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad cardiovascular y global en diferentes poblaciones, incluidos los pacientes con diabetes mellitus. Tampoco en estos estudios se ha demostrado un efecto beneficioso de estas sustancias en la prevención de la diabetes. La evidencia científica actual apoya que estas sustancias pueden disminuir la peroxidación lipídica, la oxidación de las partículas de LDL-colesterol y mejorar la función endotelial y la vasodilatación dependiente del endotelio, sin mejorar de forma significativa el control metabólico de estos pacientes.

Agradecimientos

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

Referencias

1. 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.
2. 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.
3. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-67.
4. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetes vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (5 Suppl.): S35-42.
5. Yu Y, Lyons TJ. A lethal tread in diabetes, hyperglucemia, dyslipemia, oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Med Sci* 2005; 330: 227-32.
6. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1446-54.
7. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation on endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 71: 673-86.
8. Ceriello A, Testa R. Antioxidant anti-inflammatory treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: S32-6.
9. 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.
10. Stamper MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
11. Rimm EB, Stamper MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-60.
12. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1180-9.
13. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu J, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334: 115-62.
14. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 190-6.
15. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56-65.
16. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-6.
17. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
18. HOPE investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
19. The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1338-47.
20. Liu S, Lee I, Song Y, et al. Vitamin E and risk of type 2 diabetes in the Women's Health Study Randomized Control Trial. *Diabetes* 2006; 55: 2856-62.
21. Devaraj S, Li D, Jialal I. The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function. Decreased lipid oxidation, interleukin 1beta, and monocyte adhesion to endothelium. *J Clin Invest* 1996; 98: 756-63.
22. Davi G, Romano M, Mezzetti A et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998; 97: 953-7.
23. Devaraj S, Cahan AV, Jialal J. Alpha-tocopherol supplementation decreases plasminogen activator inhibitor-1 and P-selectin levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002.
24. Simons LA, von Konigsmark M, Simons J, Stocker R, Celermajer DS. Vitamin E ingestion does not improve arterial endothelial dysfunction in older adults. *Atherosclerosis* 1999; 143: 193-9.
25. Kugiyama K, Motoyama T, Doi H et al. Improvement of endothelial vasomotor dysfunction by treatment with alpha-tocopherol in patients with high remnant lipoproteins levels. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1512-8.
26. Neunteufl T, Priglinger U, Heher S et al. Effects of vitamin E on chronic and acute endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 277-83.
27. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K et al. Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilatation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1672-9.
28. Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Barry KL, Meredith IT. Vitamin E supplementation improves endothelial function in type 1 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 94-102.
29. Economides PA, Khaodhiar L, Caselli A et al. The effect of vitamin E on endothelial function of micro- and macrocirculation and left ventricular function in Type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 204-11.
30. Paolisso G et al. Chronic vitamin E administration improves brachial reactivity and increases intracellular magnesium concentration in type 2 diabetic patients. *JCEM* 2000; 85: 109-15.
31. Clarke et al. Supplementation with mixed tocopherols increases blood serum and blood cell gamma-tocopherol but does not alter biomarkers of platelet activation in subjects with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 94-102.
32. Gislinger C, Jeremy J, Mikhailidis D, et al. Effect of vitamin E supplementation on platelet thromboxane A2 production in type 1 diabetic patients. Double-blind crossover trial. *Diabetes* 1988; 37 (9): 1260-4.
33. Colette C, Pares-Herbute N, Monnier L, Cartry E. Platelet function in type 1 diabetes: effect of supplementation with large doses of vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 256-61.
34. Manzella D, Barbieri M, Ragno E, Paolisso G. Chronic administration of pharmacological doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (6): 1052-7.
35. Wu JH, Ward NC, Indrawan AP et al. Effects of alpha-tocopherol and mixed tocopherol supplementation on markers of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Clinical Chemistry* 2007.
36. Engelen W, Keenoy BM, Vertommen J, De Leeuw I. Effects of long-term supplementation with moderate pharmacologic doses of vitamin E are saturable and reversible in patients with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1142-9.
37. Ward NC, Wu JHY, Clarke MW et al. The effect of vitamin E on blood pressure in individuals with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2007; 25: 227-34.
38. Park S, Choi SB. Effects of alpha tocopherol supplementation and continuous subcutaneous insulin infusion on oxidative stress in Korean patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 728-33.
39. Fuller CJ, Chandalia M, Garg A, Grundy SM, Jialal I. RRR-alpha-tocopherol acetate supplementation at pharmacologic doses decreases low-density-lipoprotein oxidative susceptibility

- ity but not protein glycation in patients with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (5): 753-9.
40. Ble-Castillo JL, Carmona-Diaz E, Mendez JD, et al. Effect of alpha-tocopherol on the metabolic control and oxidative stress in female type 2 diabetics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005.
 41. Mark SD, Wang W, Fraumeni JF Jr et al. Do nutritional supplements lower the risk of stroke or hypertension? *Epidemiology* 1998; 9: 9-15.
 42. Hercberg S, Galan P, Preziosi P et al. The SUVIMAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamin and minerals. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2335-42.
 43. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S et al. Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 668-75.
 44. Heart Protection Study collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002; 360 (6): 23-33.
 45. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840 doi:10.1136/bmj.a1840.
 46. Song Y, Cook NR, Albert CM, Van Denburgh M, Manson JE. Effects of vitamin C and E and beta-carotene on the risk of type 2 diabetes in women at high risk of cardiovascular disease: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 429-37.
 47. Czernichov S, Couthous A, Bertrais S, et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SUVIMAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 395-9.
 48. Seljeflot I, Arnesen H, Brude IR, Nenseter MS, Drevon CA, Hjermann I. Effects of omega-3 fatty acids and/or antioxidants on endothelial cell markers. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 629-35.
 49. Neri S, Signorelli SS, Torrissi B et al. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction: a single-blind, 15-day clinical trial in patients with untreated type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. *Clinical therapeutics* 2005; 27 (11): 1764-73.
 50. Nappo F, Esposito K, Cioffi M et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1145-50.
 51. Chui MH, Greenwood CE. Antioxidant vitamins reduce acute meal-induced memory deficits in adults with type 2 diabetes. *Nutrition Research* 2008; 28: 423-9.
 52. Anderson JW, Gowri MS, Turner J et al. Antioxidant supplementation effects on low-density lipoprotein oxidation for individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutrition* 1999; 18: 451-61.
 53. Vincent HK, Bourguignon CM, Weltman AL et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009; 58: 254-62.
 54. Pohl M, Mayr P, Mert-Roetzer M et al. Glycemic control in patients with type 2 diabetes with a disease-specific enteral formula: Stage II of a randomized, controlled multicenter trial. *JPEN* 2009; 33: 37-49.
 55. Liu S, Ajan U, Chae C, Hennekens C, Buring JE, Manson JE. Long-term beta-carotene supplementation and risk of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282 (11): 1073-5.
 56. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 147 (4): 217-23.
 57. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 673-86.
 58. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996; 93: 1488-92.
 59. Anderson RA, Evans LM, Ellis GR et al. Prolonged deterioration of endothelial dysfunction in response to postprandial lipemia is attenuated by vitamin C in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23 (3): 258-64.
 60. Roussel AM, Kerkeni A, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Anderson RA. Antioxidant effects of zinc supplementation in Tunisians with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2003; 22 (4): 316-21.
 61. Cheng HH, Lai MH, Hou WC, Huang CL. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects. *J Agric Food Chem* 2004; 52 (5): 1385-9.
 62. Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr* 2001; 20 (3): 212-8.
 63. 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 (10): 833-8.
 64. Mittermayer F, Pleiner J, Francesconi M, Woltz M. Treatment with alpha-lipoic acid reduces asymmetric dimethylarginine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Transl Res* 2010; 155 (1): 6-9.
 65. Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 97: 363-8.
 66. Gocke N, Keaney JF, Frei B et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 3234-40.
 67. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999; 99: 1156-60.
 68. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Stocker R, Celermajer DS. Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short-term improvement, but no sustained beneficial effect. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1616-21.
 69. Drossos GE, Toumpoulis IK, Katritsis DG et al. Is vitamin C superior to diltiazem for radial artery vasodilatation in patients awaiting coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125 (2): 330-5.
 70. Ting HH, Timimi FK, Haley EA, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95: 2617-22.
 71. Lu Q, Björkhem I, Wretling B, Diczfalussy 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 (6): 507-13.
 72. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1997; 46 (11): 1786-91.
 73. Geohas J, Daly A, Juturu V, Finch M, Komorowski JR. Chromium picolinate and biotin combination reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Am J Med Sci* 2007; 333 (3): 145-53.
 74. Levy Y, Zaltsberg H, Ben-Amotz A, Kanter Y, Aviram M. Dietary supplementation of a natural isomer mixture of beta-carotene inhibits oxidation of LDL derived from patients with diabetes mellitus. *Ann Nutr Metab* 2000; 44 (2): 54-60.