

Micronutrientes Antioxidantes e Risco Cardiovascular em Pacientes com Diabetes: Uma Revisão Sistemática

Antioxidant Micronutrients and Cardiovascular Risk in Patients with Diabetes: A Systematic Review

Roberta Aguiar Sarmento^{1,2}, Flávia Moraes Silva², Graciele Sbruzzi¹, Beatriz D'Agord Schaan^{1,2,3}, Jussara Carnevale de Almeida^{2,3}

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia¹, Porto Alegre, RS; Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Universidade Federal do Rio Grande do Sul², Porto Alegre, RS; Departamento de Medicina Interna - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul³, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: Associações inversas entre a ingestão de micronutrientes e desfechos cardiovasculares foram demonstradas previamente na população geral.

Objetivo: Revisar sistematicamente o papel de micronutrientes no desenvolvimento/presença de desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes.

Métodos: Foi realizada uma busca nas bases de dados *Medline*, *Embase* e *Scopus* (Janeiro/1949-Março/2012) por estudos observacionais que avaliaram micronutrientes antioxidantes e desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes e, em seguida, os dados foram selecionados e extraídos (dois revisores independentes).

Resultados: Dos 15658 estudos identificados, cinco foram incluídos, sendo três de caso-controle e dois de coorte, com um acompanhamento de 7-15 anos. Uma metanálise não foi realizada devido aos diferentes micronutrientes antioxidantes (tipos e métodos de medição) e os desfechos avaliados. Os micronutrientes avaliados foram: vitamina C (dieta e/ou suplementação), cromo e selênio em amostras de unha, e α -tocoferol e zinco no soro. A ingestão de > 300 mg de vitamina C a partir de suplementos esteve associada a um risco aumentado de doença cardiovascular, doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (RR 1,69-2,37). Altos níveis de α -tocoferol no soro foram associados a um risco 30% inferior de DAC em outro estudo (RR 0,71, IC 95% 0,53-0,94). Entre os minerais (zinco, selênio e cromo), foi observada uma associação inversa entre o zinco e a DAC: níveis inferiores a 14,1 μ mol/L foram associados a um risco aumentado para DAC (RR 1,70, IC 95% 1,21-2,38).

Conclusão: A informação disponível sobre essa questão é escassa. Estudos prospectivos adicionais são necessários para elucidar o papel desses nutrientes no risco cardiovascular de pacientes com diabetes. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(3):240-248)

Palavras-chave: Micronutrientes; Antioxidantes; Fatores de Risco; Doenças Cardiovasculares; Diabetes Mellitus.

Abstract

Background: Inverse associations between micronutrient intake and cardiovascular outcomes have been previously shown, but did not focus on diabetic patients.

Objective: To systematically review the role of micronutrients in the development/presence of cardiovascular outcomes in patients with diabetes.

Methods: We searched Medline, Embase, and Scopus (January/1949–March/2012) for observational studies that evaluated micronutrients and cardiovascular outcomes in patients with diabetes, and then selected and extracted the data (two independent reviewers).

Results: From the 15 658 studies identified, five were included, comprising three case-control and two cohorts, with a follow-up of 7–15 years. A meta-analysis was not performed due to the different antioxidant micronutrients (types and measurement methods) and outcomes evaluated. The micronutrients assessed were vitamin C intake in diet and/or supplementation, chromium and selenium in toenail samples, and α -tocopherol and zinc in serum levels. Intake of > 300 mg of vitamin C through supplementation was associated with increased risk of cardiovascular disease, coronary artery disease (CAD), and stroke (RR 1.69–2.37). High levels of α -tocopherol in serum were associated with 30% lower CAD risk in another study (HR 0.71; 95%CI 0.53–0.94). Among minerals (zinc, selenium, and chromium), an inverse association between zinc and CAD was observed; levels lower than 14.1 μ mol/L were associated with an increased risk for CAD (RR 1.70; 95%CI 1.21–2.38).

Conclusion: The information available on this issue is scarce. Further prospective studies are needed to elucidate the role of these nutrients in the cardiovascular risk of patients with diabetes. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(3):240-248)

Keywords: Micronutrients; Antioxidants; Risk Factors; Cardiovascular Diseases; Diabetes Mellitus.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Jussara Carnevale de Almeida •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar. CEP 90035-003. Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: jussara.carnevale@gmail.com

Artigo Recebido em 29/06/12; revisado em 12/03/13; aceito em 25/03/13.

DOI: 10.5935/abc.20130146

Introdução

Estudos experimentais sugerem um papel fundamental do estresse oxidativo na aterogênese; danos mediados por radicais livres induzem alterações oxidativas nas partículas de colesterol de baixa densidade que iniciam e promovem alterações ateroscleróticas. Este processo pode ser prevenido ou revertido através da utilização de antioxidantes¹. Estudos observacionais demonstraram uma associação inversa entre a ingestão de antioxidantes e eventos cardiovasculares², mas ensaios clínicos randomizados não demonstraram qualquer benefício dos antioxidantes na prevenção de eventos cardiovasculares³. No entanto, esses estudos não se concentraram em pacientes com diabetes mellitus (DM), uma população com alto risco de doença cardiovascular.

Doenças coronárias e cerebrovasculares, que são causadas principalmente pela aterosclerose, são a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DM⁴ e ocorrem com maior frequência e mais severamente nestes pacientes⁵. A hiperglicemia no DM é caracterizada por um estado de alto estresse oxidativo⁶, que está intimamente relacionado à gênese das complicações crônicas do DM, incluindo doenças cardiovasculares⁷. Tem sido dada especial atenção à aplicabilidade da terapia antioxidante (enzimas endógenas e substâncias alimentares) na prevenção e tratamento das complicações do DM, especialmente a doença cardiovascular aterosclerótica⁸.

Mudanças no estilo de vida e uma dieta saudável estão incluídas na prevenção e/ou tratamento da aterosclerose em pacientes com ou sem DM. O consumo elevado de frutas, vegetais, grãos integrais, oleaginosas e a redução do conteúdo de sódio é geralmente preconizado⁹. Estudos epidemiológicos mostraram que determinados alimentos com propriedades antioxidantes estão associados a uma redução dos marcadores inflamatórios e da oxidação do colesterol de baixa densidade⁸ e, conseqüentemente, melhoram a função endotelial¹⁰.

O objetivo do presente estudo foi revisar sistematicamente o papel das vitaminas (vitaminas A, C e E) e minerais (zinco, selênio, cromo, manganês e cobre) com propriedades antioxidantes, na presença ou desenvolvimento de desfechos cardiovasculares em pacientes com DM.

Métodos

Busca na literatura

A pesquisa foi realizada para selecionar estudos observacionais que avaliaram o papel da ingestão de micronutrientes antioxidantes (vitaminas e minerais) na presença ou desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes com DM. Os bancos de dados utilizados na pesquisa foram *Medline* via *Pubmed*, *Embase* e *Scopus* no período de janeiro de 1949 a março de 2012. A estratégia de busca incluiu termos referentes aos micronutrientes antioxidantes: "micronutrients," "antioxidant micronutrient," "trace elements," "biometals," "antioxidants," "vitamins," "antioxidant vitamins," "vitamin C," "ascorbic acid," "vitamin E," "tocopherols," "alpha-tocopherol," "beta-carotene," "vitamin

A," "pro-vitamin A," "minerals," "antioxidant minerals," "diet," "diet therapy," "zinc," "copper," "manganese," "chromium," "selenium", ao paciente (DM tipo 1 ou tipo 2): "Diabetes Mellitus, Type 1," "Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent," "Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset," "Diabetes Mellitus, Sudden-Onset," "Diabetes Mellitus, Type I," "IDDM," "Diabetes Mellitus, Brittle," "Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone," "Autoimmune Diabetes," "Diabetes Mellitus, Type 2," "Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant," "Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent," "Diabetes Mellitus, Slow-Onset," "Stable Diabetes Mellitus," "Diabetes Mellitus, Type II," "NIDDM," "Diabetes Mellitus, Adult-Onset," "Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent," "Maturity-Onset Diabetes Mellitus" e ao tipo de estudo (observacional), utilizando uma lista previamente validada de termos disponíveis em: <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#obs>.

A estratégia de busca descrita acima foi utilizada para identificar estudos no *Pubmed*. Termos similares foram pesquisados em outras bases de dados. Não houve restrição quanto ao idioma utilizado nas publicações. As referências de artigos incluídos na presente revisão foram consultadas para identificar outros estudos potencialmente elegíveis.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos observacionais (estudos de caso-controle e coortes, independentemente da sua natureza prospectiva ou retrospectiva) que avaliaram o papel da ingestão de micronutrientes antioxidantes (a partir da dieta e/ou suplementos) na presença ou desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 1 ou tipo 2.

Na seleção dos estudos, os micronutrientes antioxidantes considerados foram: vitamina A (beta-caroteno), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (tocoferol), zinco, selênio, cromo, manganês e cobre. Os desfechos considerados foram: eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e revascularização do miocárdio) e seus componentes isoladamente (infarto do miocárdio fatal e não fatal, acidente vascular cerebral fatal e não fatal, morte súbita ou revascularização do miocárdio).

Seleção dos estudos e extração de dados

Dois revisores (RAS e FMS) revisaram de forma independente os títulos e resumos de cada artigo identificado na busca na literatura. Nesta primeira fase todos os artigos que claramente não atendiam aos critérios de inclusão foram rejeitados. Os artigos selecionados foram analisados a partir da leitura do texto completo, e os artigos elegíveis foram então identificados. Discordâncias entre os revisores nesta fase de análise de artigo foram discutidas entre os revisores e esclarecidas por comum acordo. A concordância, estimada pelo coeficiente Kappa, foi boa (Kappa = 0,79).

A extração de dados de cada estudo incluído na presente revisão foi conduzida de forma independente por dois revisores (RAS e FMS), utilizando um instrumento

padronizado. Os dados extraídos foram: identificação da publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, tempo de acompanhamento (em estudos de coorte) e características gerais dos participantes (tipo de DM, idade, gênero, índice de massa corporal, tratamento do DM, hipertensão e tabagismo). Os dados sobre as características da dieta e os micronutrientes antioxidantes avaliados (quantidade, unidade de medida e método de avaliação) também foram extraídos. Quanto aos desfechos cardiovasculares, os dados extraídos foram: tipo de evento, número de casos e risco estimado, conforme apresentado no manuscrito [risco relativo (RR), *odds ratio* (OR), ou *hazard ratio* (HR)]. Foram extraídos os dados de estimativa de risco que consideraram o maior número de covariáveis nas análises.

Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade metodológica de cada estudo incluído na presente revisão foi avaliada de forma independente por dois revisores (RAS e FMS), a partir de um questionário desenvolvido pelos autores. O questionário foi baseado em quatro instrumentos para avaliação da qualidade de estudos observacionais desenhados pelo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* e *Critical Appraisal Skills Programme*, conforme proposto em *Cochrane Handbook*¹¹. O questionário incluiu questões relacionadas ao objetivo do estudo (clareza e especificidade), critérios de inclusão e exclusão utilizados para

selecionar os participantes, tamanho amostral dos grupos em comparação, número de pacientes perdidos em cada grupo, forma de avaliação do status de exposição ao fator estudado e dos desfechos (avaliação padronizada e feita por investigador cegado quanto ao status de exposição do participante).

Resultados

Busca na literatura

Dos 15.658 artigos identificados, 2.865 foram excluídos porque estavam duplicados entre as bases de dados pesquisadas. Após a análise dos títulos e resumos, 12.766 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão e 27 artigos foram selecionados para a leitura do texto completo. Após avaliar os textos completos, 22 artigos foram excluídos devido aos seguintes critérios: cinco estudos não eram observacionais, um estudo não envolveu pacientes com DM previamente (avaliou risco para DM), três estudos não avaliaram o efeito antioxidante dos micronutrientes, sete estudos não avaliaram os desfechos cardiovasculares e seis estudos incluíram o DM como fator de confusão na estimativa de risco cardiovascular, não sendo realizada análise separadamente desses indivíduos. Novos artigos não foram identificados a partir das listas de referência dos estudos consultados. Portanto, cinco estudos foram incluídos na presente revisão¹²⁻¹⁶. O diagrama de fluxo de seleção dos estudos está exibido na Figura 1.

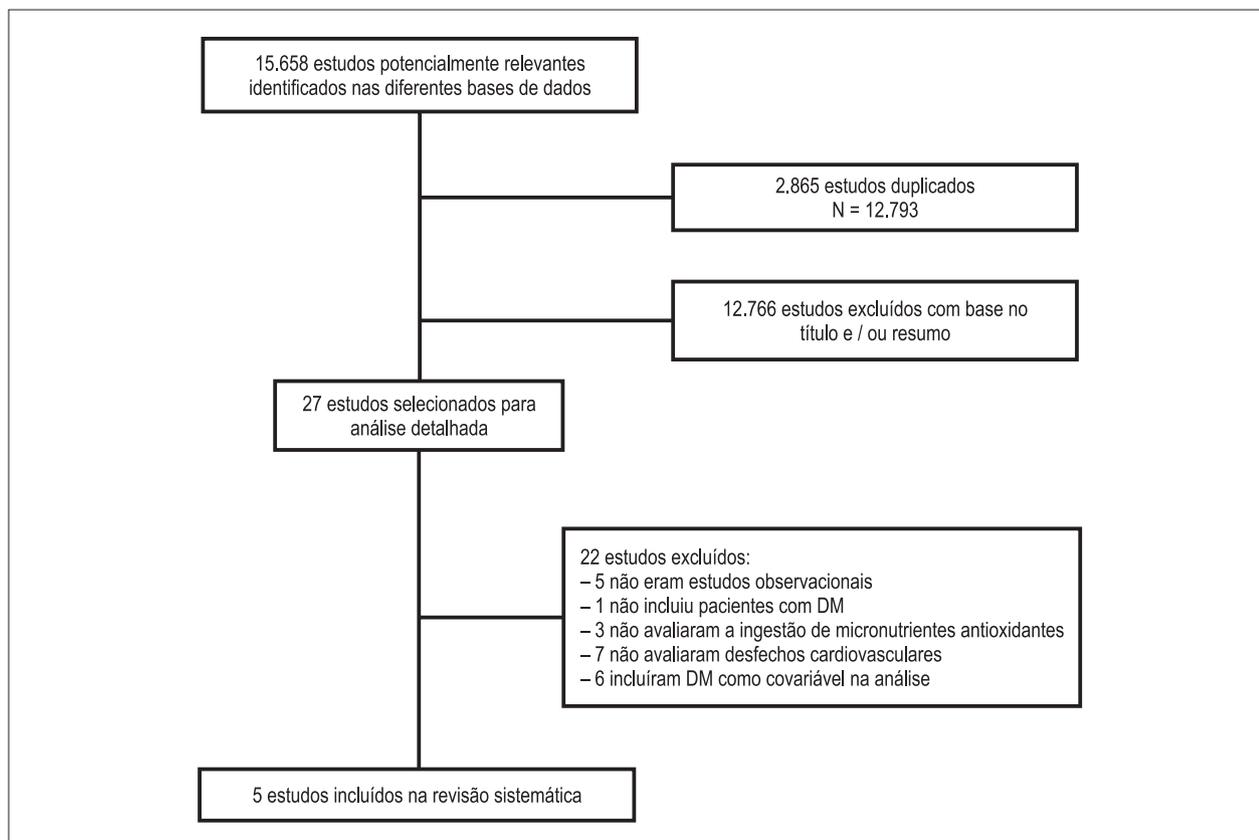


Figura 1 - Diagrama de fluxo de seleção do estudo.

Características gerais dos estudos

As principais características dos cinco estudos incluídos estão descritas na Tabela 1. Três deles apresentaram um desenho de caso-controle^{12,14,15} e dois eram estudos de coorte^{13,16} com acompanhamento variando de 7¹⁶ a 15 anos¹³. Um estudo foi realizado em pacientes com DM tipo 1¹⁵, um estudo incluiu pacientes com DM tipo 2¹⁶, e em um manuscrito os autores relataram que a maioria dos participantes apresentava DM tipo 2¹³. Os outros dois estudos não especificaram o tipo de DM^{12,14}. O tamanho da amostra variou de 121¹⁵ a 1923 participantes¹³. A idade dos pacientes variou de 34 e 75 anos. Dois estudos incluíram homens e mulheres^{15,16}, dois estudos foram realizados somente em homens^{12,14}, e um estudo foi realizado apenas em mulheres¹³. Dois estudos descreveram o tratamento do DM: em um deles a maioria dos participantes estava utilizando antidiabéticos orais¹⁶, enquanto que em outro estudo, aproximadamente 70% dos pacientes faziam uso de insulina e/ou antidiabéticos orais¹³. Apenas dois estudos relataram o número de participantes hipertensos, tabagistas atuais e os valores da razão cintura-quadril^{13,15}.

Diferentes micronutrientes antioxidantes foram avaliados nos estudos e diferentes métodos foram utilizados para medi-los. A vitamina C foi avaliada a partir da ingestão (dieta e/ou suplementação) através de um questionário de frequência alimentar¹³, cromo e selênio foram quantificados em amostras da unha do pé^{12,14}, e α -tocoferol e zinco foram medidos no soro dos pacientes^{15,16}. A composição da dieta habitual não foi descrita em nenhum estudo, apenas a quantidade de ácidos graxos saturados, vitamina E e beta-caroteno da dieta foi relatada em um estudo¹³.

Desfechos cardiovasculares foram avaliados de forma diferente entre os estudos: dois estudos avaliaram a presença de doença cardiovascular^{12,14}, dois relataram a presença de DAC^{15,16} e outro estudo relatou mortalidade por doença cardiovascular, DAC e acidente vascular cerebral¹³. Devido a estas diferenças não foi possível realizar uma metanálise dos dados extraídos. Sendo assim, os principais resultados de cada estudo incluído na presente revisão são exibidos na Tabela 2 e discutidos.

Principais achados dos estudos**Vitaminas antioxidantes e desfechos cardiovasculares**

O papel das vitaminas antioxidantes no desenvolvimento de doença cardiovascular foi avaliado em dois estudos^{13,15}.

A relação entre a ingestão de vitamina C (avaliada através de um questionário de frequência alimentar validado em uma subamostra da população em estudo) e os desfechos cardiovasculares em mulheres pós-menopáusicas com DM foi avaliada em um estudo de coorte prospectivo com duração de 15 anos¹³. Desfechos cardiovasculares (mortalidade por doença cardiovascular, doença coronariana e acidente vascular cerebral) foram definidos com base na Classificação Internacional de Doenças, sendo selecionados os códigos potencialmente relacionados aos diagnósticos de interesse, descritos nos registros de óbitos locais (Iowa, EUA). A ingestão de vitamina C superior a 667 mg/dia (dieta e/ou suplementação) aproximadamente dobrou o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares e DAC em pacientes com DM. Quando a vitamina C oriunda da dieta e suplementação foi analisada separadamente, apenas a suplementação de vitamina C mostrou uma associação positiva com desfechos de mortalidade: o uso de pelo menos 300 mg/dia de suplementos de vitamina C esteve associado com maior risco de mortalidade por doença cardiovascular (RR 1,69, CI 95% 1,09-2,44), DAC (RR 2,07, IC 95% 1,27-3,38) e acidente vascular cerebral (RR 2,3, IC 95% 1,01-5,57) do que o uso de quantidades menores desse suplemento.

O efeito do α -tocoferol, γ -tocoferol e retinol sobre a incidência de DAC em pacientes com DM tipo 1 foi avaliado em um estudo de 54 casos e 67 controles derivados de um estudo de coorte realizado em Pittsburgh, EUA¹⁵. Os casos foram definidos pelos participantes que previamente desenvolveram DAC, conforme determinado por um dos seguintes critérios: diagnóstico médico de angina, infarto do miocárdio confirmado por ondas Q no eletrocardiograma, registros hospitalares (código Minnesota 1.1 ou 1.2), estenose angiográfica

Tabela 1 - Principais características dos estudos

Autor, ano	Desenho (acompanhamento)	n	Tipo de DM	Duração do DM	Idade (anos)	Gênero	IMC (kg/m ²)	Micronutrientes
Rajpathak e cols. ¹² (2004)	caso-controle	886	Não informado	Não informado	40-75	100% homens	Não informado	Cromo
Lee e cols. ¹³ (2004)	coorte (15 anos)	1923	Não informado	10,3 anos	62,2	100% mulheres	30,1	Vitamina C
Rajpathak e cols. ¹⁴ (2005)	caso-controle	886	Não informado	Não informado	40-75	100% homens	Não informado	Selênio
Costacou e cols. ¹⁵ (2006)	caso-controle	121	Tipo 1	26,7 anos	34,6	47,9% mulheres	24,2	α -tocoferol
Soinio e cols. ¹⁶ (2007)	coorte (7 anos)	1059	Tipo 2	Não informado	45-64	45,1% mulheres	27,9	Zinco

DM: Diabetes Mellitus; IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2 - Principais resultados dos estudos incluídos na revisão

Autor (ano)	Micronutrientes (unidades de medida)	Critérios de análise estatística	Desfecho (número de casos / número total)	RR / OR / HR (IC 95%)	Variáveis consideradas para o ajuste na análise multivariada
Rajpathak e cols. ¹² (2004)	cromo em unha (µg/g)	quartil superior (> 2,08) versus outros quartis	DCV (198/886)	OR = 0,68 (0,42-1,10)	Idade, IMC, álcool, tabagismo, história familiar de IAM, atividade física, hipercolesterolemia, hipertensão, gorduras dietéticas, fibra, carga glicêmica, folato e níveis de selênio e mercúrio na unha.
			DCV (281/1923)	RR = 1,84 (1,12-3,01)	
			DAC (175/1923)	RR = 1,91 (1,05-3,48)	
Lee e cols. ¹³ (2004)	dieta e suplementação	quartil superior (> 667) versus outros quintis	AVC (57/1923)	RR = 2,57 (0,86-7,66)	Idade, VCT, RCQ, IMC, atividade física, tabagismo, alcoolismo, educação, estado civil, TRH, tratamento e duração do DM, gorduras alimentares, vitamina E, β-caroteno e ácido fólico.
			DCV (281/1923)	RR = 1,11 (0,66-1,87)	
			DAC (175/1923)	RR = 1,08 (0,57-2,06)	
	apenas dieta	quartil superior (> 251) versus outros quintis	AVC (57/1923)	RR = 1,89 (0,60-6,03)	
			DCV (281/1923)	RR = 1,69 (1,09-2,44)	
			DAC (175/1923)	RR = 2,07 (1,27-3,38)	
apenas suplementação	quartil superior (> 300) versus outros quartis	AVC (57/1923)	RR = 2,37 (1,01-5,57)		
		DCV (281/1923)	RR = 1,69 (1,09-2,44)		
		DAC (175/1923)	RR = 2,07 (1,27-3,38)		
Rajpathak e cols. ¹⁴ (2005)	selênio em unha (µg/g)	quartil superior (> 1,20) versus outros quartis	DCV (198/886)	OR = 1,47 (0,92-2,35)	Idade, IMC, álcool, tabagismo, história familiar de infarto do miocárdio, atividade física, hipercolesterolemia, hipertensão, gorduras alimentares, fibra, carga glicêmica, ácido fólico e cromo, e níveis de mercúrio na unha.
Costacou e cols. ¹⁵ (2006)	α-tocoferol sérico (µg/ml)	níveis elevados (> 10,45) versus níveis baixos	DAC (54/121)	HR = 0,71 (0,53-0,94)	Modelo de ajuste não especificado.
Soinio e cols. ¹⁶ (2007)	zinco sérico (µmol/L)	quartil inferior (< 14,1) versus outros quartis	DAC Fatal (156/1059)	RR = 1,70 (1,21-2,38)	Idade, sexo, duração do DM, colesterol total, HDL-c, triglicérides, HbA1c, TFG, hipertensão, tabagismo, IMC, local de residência e tratamento do DM.
			DAC Fatal ou IAM não fatal (254/1059)	RR = 1,37 (1,03-1,82)	

DAC: doença arterial coronariana; DCV: doença cardiovascular; DM: Diabetes Mellitus; IAM: infarto agudo do miocárdio; OR: odds ratio; HR: taxa de risco; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; RCQ: razão cintura-quadril; IMC: índice de massa corporal; TRH: terapia de reposição hormonal; HDL-c: colesterol HDL, HbA1c: hemoglobina glicada; TFG: taxa de filtração glomerular; AVC: acidente vascular cerebral; VCT: valor calórico total.

≥ 50%, cirurgia de revascularização do miocárdio, angioplastia, ou alterações eletrocardiográficas isquêmicas durante o período de acompanhamento. Níveis séricos de α-tocoferol ≥ 10,45 µg/ml foram inversamente associados com DAC (HR 0,71, IC 95% 0,53-0,94). No entanto, quando usuários de suplementos multivitamínicos foram comparados com não usuários, o efeito protetor desse micronutriente foi observado somente entre usuários de suplementos (HR 0,22, CI 95% 0,10-0,49). Vale ressaltar que os autores não relatam especificamente o tipo de suplemento utilizado pelos participantes do estudo.

Minerais antioxidantes e risco cardiovascular

A possível associação entre zinco, cromo e selênio e a presença ou desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes com DM foi avaliada em três estudos^{12,14,16}.

Um estudo de coorte com 7 anos de acompanhamento investigou os níveis séricos de zinco como um preditor de DAC em 1050 pacientes com DM tipo 2 da Finlândia¹⁶. Os desfechos avaliados foram: mortalidade por DAC, baseada em registros médicos e atestados de óbito, e a incidência de infarto do miocárdio, de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (dor no peito, alterações enzimáticas e no eletrocardiograma). Pacientes

com $\leq 14,1 \mu\text{mol/L}$ de zinco sérico no início do estudo apresentaram maior risco de morte por DAC (RR 1,7, IC 95% 1,21-2,38) e infarto do miocárdio fatal e não fatal (RR 1,37, IC 95% 1,03-1,82) do que os pacientes com níveis séricos $\geq 14,1 \mu\text{mol/L}$.

Em um estudo de caso-controle (derivado do *Health Professionals Follow-up Study*), os níveis de cromo¹² ou de selênio¹⁴ em unhas do pé foram determinados em 198 pacientes do sexo masculino com DM e doença cardiovascular prévia, bem como em 688 pacientes do sexo masculino com DM e sem doença cardiovascular. A doença cardiovascular foi considerada presente quando os indivíduos apresentaram infarto do miocárdio fatal e não fatal, tal como definido pelos critérios da Organização Mundial de Saúde, revascularização do miocárdio, angioplastia ou acidente vascular cerebral. Em uma análise multivariada ajustada para outros potenciais fatores de confusão, não houve associação entre os níveis de cromo¹² ou selênio¹⁴ e os desfechos cardiovasculares.

Avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade está exibida na Tabela 3. Nenhum dos estudos incluídos satisfaz todos os critérios previamente estabelecidos para avaliar a qualidade metodológica. No entanto, todos os cinco estudos tiveram como objetivo responder a uma pergunta clara e focada e quatro deles avaliaram o status de exposição e os desfechos de maneira padronizada e válida. As informações sobre os desfechos foram coletadas a partir de registros de base populacional nos dois estudos de coorte selecionados^{13,16}. Nos três estudos de caso-controle^{12,14,15}, os desfechos foram medidos de forma válida e padronizada. Potenciais fatores de confusão foram considerados na análise dos dados de quatro estudos^{12-14,16}. Apenas um estudo não mostrou resultados claros, porque os autores não descreveram quais covariáveis foram utilizadas para o ajuste de regressão multivariada¹⁵. Entre os três estudos de caso-controle, nenhum deles descreveu se as perdas no seguimento foram semelhantes entre os grupos^{12,14,15}. Nos dois estudos de coorte^{13,16}, a duração do acompanhamento foi considerada adequada e a seleção dos participantes foi controlada para potenciais fatores de confusão.

Discussão

O objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar o papel dos micronutrientes antioxidantes na presença ou desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes com DM. No entanto, a alta heterogeneidade clínica entre os estudos obtidos não possibilitou a realização de metanálise. Além disso, a informação sobre este assunto é escassa e de baixa qualidade. Vitamina C, vitamina E (α -tocoferol), zinco, selênio e cromo foram os micronutrientes com propriedades antioxidantes avaliados pelos estudos de caso-controle e de coorte incluídos na presente revisão. Os desfechos analisados foram infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral,

revascularização do miocárdio, morte súbita e morte por causas cardiovasculares.

A utilização superior a 300 mg/dia de suplementos de vitamina C esteve associada a um risco cardiovascular aumentado¹³. Curiosamente, isto não é relatado em indivíduos sem DM^{2,17}. Uma revisão sistemática de 15 estudos de coorte com 374488 indivíduos sem DM mostrou uma associação inversa entre uma maior ingestão de vitamina C (dieta e suplemento) e o risco de DAC (RR 0,84, IC 95% 0,73-0,95)², mas os resultados não foram confirmados com o uso somente de suplementos de vitamina C, neste mesmo estudo². Em ensaios clínicos com longos períodos de acompanhamento, analisados em outras revisões, o uso de suplementos de vitamina C não apresentou efeito significativo sobre o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em indivíduos sem DM¹⁷. A inconsistência desses achados pode ser parcialmente explicada pela presença de DM e pela ingestão diária recomendada da vitamina. A vitamina C pode atuar como um pró-oxidante, interagindo com o ferro livre¹⁸, e entre os pacientes com DM parece ocorrer um distúrbio no metabolismo do ferro, com um aumento dos depósitos de ferro livre¹⁹. Alternativamente, a vitamina C pode promover a glicação de proteínas²⁰ e estimular a peroxidação lipídica²¹, com um efeito possivelmente deletério sobre o sistema cardiovascular à medida que doses maiores sejam administradas. A quantidade diária de suplementação com vitamina C utilizada foi maior do que a dose diária recomendada para adultos (90 mg/dia para homens e 75 mg/dia para mulheres), mas inferior ao nível máximo aceitável (2000 mg/dia)²².

Níveis séricos reduzidos de α -tocoferol foram inversamente associados à incidência de DAC¹⁵, corroborando com estudos observacionais prospectivos em indivíduos sem DM e/ou sem doença cardiovascular prévia^{23,24}. A vitamina E em forma de α -tocoferol é mais biologicamente ativa e pode ser considerada um bom biomarcador do consumo desta vitamina²⁵. No entanto, o efeito benéfico observado no estudo incluído na presente revisão ocorreu entre os usuários de suplementos antioxidantes, sem especificar o tipo e a quantidade de suplemento¹⁵. Por outro lado, o aumento da mortalidade por todas as causas em indivíduos sem DM foi demonstrado com 10-5000 UI/dia de suplementação de vitamina E em ensaios clínicos randomizados³. Uma possível explicação para os efeitos adversos descritos é que a vitamina E pode inibir a função plaquetária²⁶.

Dosagens séricas elevadas de zinco em pacientes com DM apresentaram um papel protetor contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares¹⁶, um resultado que está de acordo com outros estudos em pacientes sem DM^{27,28}. Além disso, pacientes com DM tipo 2 apresentaram valores mais baixos de zinco sérico ($9,23 \mu\text{mol/L}$ versus $12,46 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) em comparação com pacientes sem DM, sugerindo uma menor capacidade antioxidante no DM²⁹. Possivelmente, a importância da manutenção de valores elevados de zinco sérico é devido ao seu papel no sistema antioxidante

Tabela 3 - Qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão

	Estudos de coorte		Estudos de caso-controle		
	Lee e cols. ¹³ (2004)	Soinio e cols. ¹⁶ (2007)	Rajpathak e cols. ¹² (2004)	Rajpathak e cols. ¹⁴ (2005)	Costacou e cols. ¹⁵ (2006)
Itens relacionados a todos os estudos observacionais					
Questão clara, focada e apropriada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Status de exposição avaliado de forma válida e padronizada	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Desfechos avaliados de forma válida e padronizada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Desfechos avaliados por investigadores cegados para a exposição	Não descrita	Não descrita	Sim	Sim	Não descrita
Potenciais fatores de confusão considerados na análise dos dados	Sim	Sim	Sim	Sim	Não descrita
Resultados claramente apresentados e discutidos	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Itens relacionados aos estudos de coorte					
Duração suficiente do acompanhamento	Sim	Sim	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Seleção dos participantes controlada para potenciais fatores de confusão	Sim	Sim	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Itens relacionados aos estudos caso-controle					
Tamanho da amostra semelhante entre casos e controles	Não aplicável	Não aplicável	Não	Não	Sim
Dados coletados de forma semelhante para casos e controles	Não aplicável	Não aplicável	Sim	Sim	Sim
Crítérios de exclusão aplicados da mesma forma para casos e controles	Não aplicável	Não aplicável	Não descrita	Não descrita	Não descrita
Casos claramente definidos	Não aplicável	Não aplicável	Sim	Sim	Sim
Controles claramente definidos	Não aplicável	Não aplicável	Sim	Sim	Sim
Perdas de acompanhamento semelhantes entre os casos e controles	Não aplicável	Não aplicável	Não descrita	Não descrita	Não descrita

endógeno³⁰ e/ou porque o zinco desempenha um papel bem definido na síntese, armazenamento e secreção de insulina³¹.

Cromo¹² e selênio¹⁴, que foram medidos na unha, não estiveram associados aos desfechos cardiovasculares em pacientes com DM nos estudos incluídos na presente revisão. Este resultado é diferente do que foi observado em indivíduos sem DM em um estudo de caso-controle realizado em oito países Europeus e Israel (estudo EURAMIC)³². No estudo EURAMIC, o nível de cromo nas unhas esteve inversamente associado à ocorrência de infarto do miocárdio (OR 0,59, IC 95% 0,37-0,95)³². Além disso, cromo³³ e zinco³¹ são benéficos na regulação da ação da insulina e no metabolismo energético. Um melhor controle glicêmico pode se refletir em menores desfechos cardiovasculares³⁴. Em uma recente revisão sistemática com metanálise, a suplementação com cromo (1,28-1000 mcg/dia) reduziu os valores de hemoglobina glicada em 0,6% (IC 95% -0,9 a -0,2) em 381 pacientes com DM³⁵. No entanto, os desfechos cardiovasculares não foram avaliados neste estudo.

Os resultados do estudo que avaliou selênio e que foi incluído na presente revisão não estão de acordo com uma recente metanálise de 25 estudos observacionais³⁶ que demonstrou uma redução de 24% (IC 95% 7-38) no risco de DAC com um aumento de 50% nos níveis de selênio (avaliado por métodos diferentes). O selênio é outro mineral essencial envolvido na defesa antioxidante, uma vez que faz parte da *glutathione peroxidase*, uma selenoproteína. Neste contexto,

baixos níveis séricos de selênio têm sido associados ao aumento do risco de doença cardiovascular em indivíduos sem DM³⁷. Os efeitos da suplementação de selênio (200 µg / dia) na prevenção de eventos cardiovasculares não foram confirmados em um ensaio clínico randomizado³⁶ e em um estudo prospectivo com um acompanhamento de 7,6 anos³⁸, provavelmente devido a sua estreita faixa terapêutica. A deficiência de selênio em seres humanos parece ser apenas um fator em um conjunto complexo de variáveis nutricionais que podem predispor ou proteger contra doenças cardiovasculares³⁷. Uma das limitações comuns aos estudos com selênio e cromo incluídos na presente revisão envolve o método de medição adotado. Embora os níveis destes minerais na unha possam refletir o consumo em longo prazo do mineral²⁵, a contaminação das amostras pode ser uma fonte de erro^{12,14}.

Nossa revisão sistemática apresenta várias limitações: 1) o número reduzido e a baixa qualidade dos estudos originais; 2) nenhum dos estudos incluídos na presente revisão atende a todos os critérios previamente estabelecidos para avaliar a qualidade metodológica; 3) potenciais fatores de confusão foram considerados na análise de dados de apenas quatro estudos^{12-14,16}; 4) nenhuma análise de sensibilidade pôde ser realizada devido à heterogeneidade clínica dos estudos incluídos; 5) os estudos caso-controle não permitem estabelecer uma relação causa-consequência entre a ingestão de micronutrientes e os desfechos cardiovasculares. Finalmente, os resultados sobre a suplementação com vitamina C são derivados de um único estudo de coorte e devem ser considerados com cautela.

Em conclusão, e de acordo com as evidências disponíveis, as informações sobre a ingestão de micronutrientes antioxidantes e o risco cardiovascular em indivíduos com DM são demasiadamente escassas para determinar qual micronutriente antioxidante pode estar relacionado a eventos cardiovasculares na população com DM. Além disso, a propriedade antioxidante de micronutrientes parece ser apenas um fator em um conjunto complexo de variáveis nutricionais que podem predispor ou proteger contra doenças cardiovasculares. Estudos adicionais devem ser realizados para explorar a relação entre a ingestão de micronutrientes antioxidantes e o desenvolvimento de doença cardiovascular em pacientes com DM, preferencialmente ensaios clínicos randomizados. A descrição dos resultados da presente revisão ajudará pesquisadores interessados em investigar o tema a desenvolverem suas hipóteses.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo

intelectual: Sarmiento RA, Silva FM, Sbruzzi G, Schaan BD, Almeida JC; Análise e interpretação dos dados: Sarmiento RA, Silva FM, Schaan BD, Almeida JC; Análise estatística: Sarmiento RA, Silva FM, Sbruzzi G, Schaan BD; Redação do manuscrito: Sarmiento RA.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de curso de especialização de Roberta Aguiar Sarmiento pelo Instituto de Cardiologia – Fundação Universitária de Cardiologia do RS.

Referências

1. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med*. 1997;337(6):408-16.
2. Ye Z, Song H. Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(1):26-34.
3. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297(8):842-57.
4. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e21-181. Erratum in: *Circulation*. 2009;119(3):e182. *Circulation*. 2010;122(1):e11. *Circulation*. 2011;124(16):e424.
5. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-41. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1281
6. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
7. Penckofer S, Schwartz D, Florczak K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants. *J Cardiovasc Nurs*. 2002;16(2):68-85.
8. Martini LA, Catania AS, Ferreira SR. Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev*. 2010;68(6):341-54.
9. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al; American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S61-78.
10. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
11. Higgins JPT, Green S. (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [Cited in 2012 Dec 10]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org>.
12. Rajpathak S, Rimm EB, Li T, Morris JS, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Lower toenail chromium in men with diabetes and cardiovascular disease compared with healthy men. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2211-6.
13. Lee DH, Folsom AR, Harnack L, Halliwell B, Jacobs Jr DR. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1194-200.
14. Rajpathak S, Rimm E, Morris S, Hu F. Toenail selenium and cardiovascular disease in men with diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(4):250-6.
15. Costacou T, Zgibor JC, Evans RW, Tyurina YY, Kagan VE, Orchard TJ. Antioxidants and coronary artery disease among individuals with type 1 diabetes: Findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *J Diabetes Complications*. 2006;20(6):387-94.
16. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Pyorala K, Lehto S, Ronnema T. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(3):523-8.
17. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med*. 2002;251(5):372-92.
18. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208.
19. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes*. 2002;51(8):2348-54.
20. Lee KW, Mossine V, Ortwerth BJ. The relative ability of glucose and ascorbate to glycate and crosslink lens proteins in vitro. *Exp Eye Res*. 1998;67(1):95-104.
21. Lee SH, Oe T, Blair IA. Vitamin C-induced decomposition of lipid hydroperoxides to endogenous genotoxins. *Science*. 2001;292(5524):2083-6.

Artigo Original

22. US National Academy of Sciences. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington DC: NationalAcademy Press; 2000.
23. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1444-9.
24. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1450-6.
25. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr.* 2003;133Suppl 3:933S-40S.
26. Steiner M. Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am CollNutr.* 1991;10(5):466-73.
27. Reunanen A, Knekt P, Marniemi J, Mäki J, Maatela J, Aromaa A. Serum calcium, magnesium, copper and zinc and risk of cardiovascular death. *Eur J ClinNutr.* 1996;50(7):431-7.
28. Lee DH, Folsom AR, Jacobs Jr DR. Iron, zinc, and alcohol consumption and mortality from cardiovascular diseases: the Iowa Women's Health Study. *Am J ClinNutr.* 2005;81(4):787-91.
29. Anetor JJ, Senjobi A, Ajose OA, Agbedana EO. Decreased serum magnesium and zinc levels: atherogenic implications in type-2 diabetes mellitus in Nigerians. *NutrHealth.* 2002;16(4):291-300.
30. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *ExpGerontol.* 2008;43(5):370-7.
31. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am CollNutr.* 1998;17(2):109-15.
32. Guallar E, Jiménez FJ, van't Veer P, Bode P, Riemersma RA, Gómez-Aracena J, et al; EURAMIC-Heavy Metals and Myocardial Infraction Study Group. Low toenail chromium concentration and increased risk of nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol.* 2005;162(2):157-64.
33. Lai MH. Antioxidant effects and insulin resistance improvement of chromium combined with vitamin C and e supplementation for type 2 diabetes mellitus. *J ClinBiochemNutr.* 2008;43(3):191-8.
34. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
35. Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2154-63.
36. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barrriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J ClinNutr.* 2006;84(4):762-73.
37. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Med SciMonit.* 2003;9(1):RA9-18.
38. Stranges S, Marshall JR, Trevisan M, Natarajan R, Donahue1 RP, Combs GF, et al. Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial. *Am J Epidemiol.* 2006;163(8):694-9.