

تأثیر ویتامین های آنتی اکسیدان بر چربی های خون بیماران تحت درمان با لواستاتین

چکیده:

مقدمه و هدف: بیماریهای قلبی - عروقی در آمریکا، آمار بیشترین عامل مرگ و میر را به خود اختصاص داده است. امروزه علاوه بر داروهای متداول، داروهای مکمل از جمله ویتامین ها تحت مطالعه و یا مصرف، برای این بیماران هستند. در این رابطه، ویتامین های آنتی اکسیدان بیش از بقیه مورد توجه می باشند. هدف از این تحقیق تعیین تأثیر ویتامین ای و یا مجموعه ویتامین های ای و ث بر کلسترول، تری گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته کم و لیپوپروتئین با دانسیته زیاد بیماران هیپرلیپیدمیک می باشد که تحت درمان با لواستاتین هستند.

مواد و روش ها: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور ۹۳ بیمار هیپرلیپیدمیک به ترتیب مراجعه به یکی از مطب های پزشکان داخلی شهر کرد درسال ۱۳۸۳ در یکی از سه گروه دارویی زیر قرار گرفتند. گروه اول لواستاتین (۴۰ - ۲۰ میلی گرم) و پلاسبو(کپسول نشاسته)، گروه دوم لواستاتین (۴۰ - ۲۰ میلی گرم) و ویتامین ای (۴۰۰ واحد روزانه) و گروه سوم لواستاتین (۴۰ - ۲۰ میلی گرم) به اضافه ویتامین ای (۴۰۰ واحد روزانه) و ث (۱۰۰۰ میلی گرم روزانه) دریافت کردند. در ابتدای مطالعه و ۱۰ هفته پس از مصرف دارو، میزان کلسترول، تری گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته کم و لیپوپروتئین با دانسیته زیاد بیماران اندازه گیری و مقایسه شدند. داده های جمع آوری شده با نرم افزار SPSS و آزمون آماری تی آنالیز شد.

یافته ها: کلسترول، تری گلیسرید و لیپوپروتئین با دانسیته کم بیماران در همه گروه ها بعد از ۱۰ هفته مصرف دارو کمتر و لیپوپروتئین با دانسیته زیاد آنها بیشتر از شروع مصرف دارو بود ($p < 0/01$). پارامترهای فوق بر همین روال در گروه های دوم و سوم با گروه اول متفاوت بود ($p < 0/01$)، ولی در گروه سوم به جز لیپوپروتئین با دانسیته کم ($p < 0/05$) که کمتر از گروه دوم بود، بقیه پارامترها با گروه دوم تفاوت معنی دار آماری نداشتند.

نتیجه گیری: اضافه شدن ویتامین های آنتی اکسیدان به خصوص ویتامین ای به رژیم درمانی بیماران هیپرلیپیدمیک احتمالاً مفید خواهد بود.

واژه های کلیدی: هیپرلیپیدمی، ویتامین های آنتی اکسیدان، ویتامین ث، ویتامین ای، لواستاتین

دکتر محمود رفیعیان*
دکتر علی مؤمنی**
دکتر جعفر مهوری***
دکتر اکبر توکلی****

* دکترای دارو سازی، دانشیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی ملکولی
** متخصص داخلی، استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، دانشکده پزشکی، بخش داخلی
*** متخصص نورولوژی، استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، دانشکده پزشکی، بخش نورولوژی
**** دکترای میکروبیولوژی، دانشیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، بخش میکروبیولوژی

تاریخ وصول: ۱۳۸۴/۹/۱۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۱۰/۲۰

مؤلف مسئول: دکتر محمود رفیعیان
پست الکترونیکی: rafieian @ Yahoo.com

مقدمه

بیش از ۴۱ درصد مرگ و میر در ایالات متحده آمریکا مربوط به بیماریهای قلبی - عروقی است که نیمی از آنها بیماران عروق کرونری می باشند. خوشبختانه با مصرف داروهایی مثل پایین آورنده های چربی و فشار خون به عنوان پیشگیری، میزان مرگ و میر رو به کاهش است (۱). امروزه ضمن مصرف داروهای نسبتاً مؤثر در درمان بیماریهای قلبی - عروقی، داروهای مکمل مثل؛ داروهای گیاهی، ویتامین ها و مواد تغذیه ای دیگر نیز در حال مطالعه هستند که تأثیر مثبت بسیاری از آنها به اثبات رسیده و به خصوص برای بیماریهای مزمن و صعب العلاج در حال مصرف می باشند (۲).

ارتباط افزایش لیپوپروتئین با دانسیته کم^(۱) با آترواسکلروز و نارسایی احتقانی قلب ثابت شده است (۳). اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته کم یکی از عوامل مهم آترواسکلروز و به دنبال آن ایجاد بیماریهای قلبی - عروقی است. آنتی اکسیدانها از اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع باند شده در لیپوپروتئین با دانسیته کم ممانعت می کنند و لذا احتمالاً مصرف آنتی اکسیدانها می تواند در جلوگیری از آترواسکلروز مؤثر باشد (۴). ویتامین ای^(۲) آنتی اکسیدانی است که به صورت آلفا، بتا، گاما و دلتا توکوفرول موجود است و از بین آنها آلفا توکوفرول قوی ترین آنتی اکسیدان است (۵).

ویتامین ث^(۳) (اسید اسکوربیک) یک ویتامین آنتی اکسیدان است که به باز سازی آلفا توکوفرول از رادیکالهای توکوفرولکسیل کمک می کند و لذا باعث حفظ آنتی اکسیدان لیپوفیلیک در داخل لیپوپروتئین با

دانسیته کم می شود (۴). امروزه توجه زیادی به مصرف آنتی اکسیدانها برای جلوگیری از بیماریهای قلبی - عروقی به خصوص بیماریهای عروق کرونر می شود و بیش از همه به ویتامین ای (به دلیل نتایج بهتر) توجه شده است (۸ - ۶).

در مطالعه ای که ارتباط بین مصرف روزانه ویتامین ای و بیماریهای عروق کرونر بررسی شده مشخص گردید که از ۸۷۲۴۵ زن بدون ناراحتی قلبی در شروع مطالعه، زنانی که روزانه به طور متوسط بیش از ۲۰۰ واحد ویتامین ای مصرف کرده بودند ناراحتی قلبی و مرگ و میر کمتر از زنانی داشتند که روزانه به طور متوسط ۲/۸ واحد این ویتامین را مصرف کرده بودند. مصرف ویتامین بیشتر عوارض بیشتری در پی نداشته است (۹). در مطالعه مشابهی که بر روی ۳۹۹۱۰ بیمار مرد سالم انجام و به مدت ۴ سال پیگیری شده بود، افرادی که روزانه بیش از ۴۰۰ واحد ویتامین ای مصرف کرده بودند احتمال دچار شدن آنها به ناراحتی های عروق کرونر^(۴) حدود نصف افرادی بود که روزانه به طور متوسط ۶/۴ واحد ویتامین ای مصرف کرده بودند. در این مطالعه ویتامین ث بی تأثیر بوده است (۱۰). بررسی های دیگر نیز کم و بیش نتایج مشابهی داشته اند (۱۱ و ۱۲).

1-Low Density Lipoprotein - Cholesterol (LDL - C)
2-E Vitamin
3-C Vitamin
4-Coronary Heart Disease (CHD)

به گروه سوم علاوه بر ویتامین ای، ۱۰۰۰ میلی گرم ویتامین ث اضافه گردید. در پایان ۱۰ هفته مجدداً از هر دو گروه فاکتورهای فوق الذکر اندازه گیری شد و میزان اثر بخشی ویتامین ای و یا مجموعه ویتامینهای ای و ث بر چربی های پلاسما اندازه گیری گردید. بیماران هیپرلیپیدمیک افرادی بودند که کلسترول - لیپوپروتئین با دانسیته پایین بالای ۱۶۰ میلی گرم در دسی لیتر و تری گلیسرید بالای ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر داشته اند. پس از کسب مجوزهای لازم از کمیته اخلاقی و علمی دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد جهت شروع پژوهش، بیمارانی که شرایط شرکت در مطالعه را داشتند با گرفتن رضایت نامه به صورت کتبی و آگاهانه در طرح شرکت داده شدند. از بیماران خواسته شد که در طول زمان انجام طرح از تغییر رژیم غذایی و یا میزان تحرک (ورزش) خودداری کرده و در صورت تغییر گزارش کنند. این سری از افراد از مطالعه خارج شدند.

نمونه گیری به صورت غیر احتمالی صورت گرفت و به ترتیب ورود بیماران به طرح در گروه های اول، دوم و سوم قرار گرفتند. مطالعه به صورت دوسوکور بود و در آن بیمار و مسئول جمع آوری اطلاعات از نوع داروی مصرفی بی اطلاع بودند. داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS^(۲) و آزمون تی^(۳) آنالیز گردید.

برخی گزارشها کم و بیش تأثیر مثبت این ویتامین ها را روی کاهش مرگ و میر گزارش کرده اند، ولی تأثیر مثبت آن در کاهش چربی های مضر خون تقریباً رد شده است (۱۳ و ۱۴). با توجه به این که ویتامین ای بر خلاف ویتامین ث، محلول در چربی بوده و به راحتی می تواند در قسمت های لیپوفیلیک وارد شود و نظر به تأثیر خوبی که در کاهش مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی - عروقی داشته است (۹-۱۱)، همچنین ویتامین ث آنتی اکسیدانی است که می تواند آلفا توکوفرول را از رادیکالهای توکوفرولکسیل باز سازی کرده و باعث پایداری آنتی اکسیدان لیپوفیلیک شود (۴). این بررسی به منظور تعیین تأثیر ویتامین ای و یا مجموعه ویتامینهای ای و ث بر روی کلسترول، تری گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته کم و لیپوپروتئین با دانسیته زیاد^(۱) خون بیماران هیپرلیپیدمیک مصرف کننده لواستاتین طرح ریزی شده است.

مواد و روش ها

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور سه گروه ۳۱ نفره از بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی مراجعه کننده به یکی از پزشکان داخلی شهر کرد در سال ۱۳۸۳ انتخاب شدند. ابتدا یک سری آزمایش که شامل؛ اندازه گیری میزان کلسترول، تری گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته زیاد و لیپوپروتئین با دانسیته کم بود، انجام شد. کلیه بیماران ضمن این که تحت درمان با لواستاتین قرار گرفتند، به داروی گروه اول پلاسبو، به گروه دوم روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین ای و

1-High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL- C)

2-Statistical Package for Social Sciences

3-T- test

یافته ها

نتایج سه گروه مورد مطالعه یعنی گروه مصرف کننده لواستاتین و پلاسبو، لواستاتین و ویتامین ای و لواستاتین، ویتامین های ای و ث در ابتدای مطالعه از نظر میزان چربی خون اختلاف معنی داری نداشتند. پس از مصرف دارو میزان کلسترول، تری گلیسرید و لیپوپروتئین با دانسیته کم در گروه دوم (مصرف کننده لواستاتین و ویتامین ای) نسبت به گروه اول (مصرف کننده لواستاتین و پلاسبو)، کمتر ($p < 0/01$) و میزان لیپوپروتئین با دانسیته زیاد بیشتر ($p < 0/05$) بود. پارامترهای فوق در گروه سوم (مصرف کننده لواستاتین، ویتامین های ای و ث) نیز

نسبت به گروه اول اختلاف معنی داری داشتند ($p < 0/01$). میزان کلسترول، تری گلیسرید و لیپوپروتئین با دانسیته زیاد در گروه سوم نسبت به گروه دوم تفاوت معنی داری نداشتند، ولی میزان لیپوپروتئین با دانسیته کم در گروه سوم کمتر از گروه دوم بود ($p < 0/01$). میزان کلسترول، تری گلیسرید و لیپوپروتئین با دانسیته کم در تمام گروه ها، بعد از ۱۰ هفته مصرف دارو کمتر ($p < 0/01$) و میزان لیپوپروتئین با دانسیته زیاد بیشتر ($p < 0/01$) از شروع مصرف دارو بود (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه فاکتورهای چربی قبل و پس از مصرف دارو در سه گروه دارویی

گروه دارویی	قبل از مصرف دارو انحراف معیار ± میانگین	پس از مصرف دارو انحراف معیار ± میانگین	میزان تغییر انحراف معیار ± میانگین	درصد تغییر	سطح معنی داری
لیپوپروتئین با دانسیته زیاد (میلی گرم در دسی لیتر)	۲۳/۷ ± ۴/۲	۳۸/۸ ± ۵/۲	۵/۳۰ ± ۴/۴۰	۱۵/۴	
لواستاتین + پلاسبو	۳۸/۳ ± ۴/۴	۴۷/۲ ± ۹/۶	۸/۹ ± ۷/۷	۲۳	۰/۰۱
لواستاتین + ویتامین ای	۴۰/۵ ± ۹/۷	۴۹/۶ ± ۹	۹/۲ ± ۴/۲	۲۴	NS*
لواستاتین + ویتامین های ای و ث	۱۷۳/۶ ± ۲۱/۷	۱۶۴/۹ ± ۱۹/۸	-۸/۶ ± ۴/۲	-۴/۹	
لیپوپروتئین با دانسیته کم (میلی گرم در دسی لیتر)	۲۰۲/۳ ± ۷۱/۸	۱۶۶/۱ ± ۵۶/۴	-۳۵/۹ ± ۲۵/۸	-۱۶/۸	< 0/001
لواستاتین + پلاسبو	۱۹۸/۴ ± ۶۳/۷	۱۷۴/۴ ± ۶۱/۳	-۲۴ ± ۱۸	-۱۲/۸	0/02
لواستاتین + ویتامین های ای و ث	۲۹۵/۴ ± ۸۲	۲۷۰/۸ ± ۷۴/۹	-۲۴/۵ ± ۱۰/۵	-۸/۳	
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۱۸/۹ ± ۱۹۳/۸	۳۲۶/۴ ± ۱۵۹/۳	-۹۲/۶ ± ۴۶/۳	-۲۲/۳	< 0/001
لواستاتین + پلاسبو	۳۱۶/۱ ± ۲۰۱/۵	۲۳۲/۴ ± ۱۵۹/۱	-۸۳/۷ ± ۷۳/۱	-۲۷/۳	NS*
لواستاتین + ویتامین های ای و ث	۲۶۷/۴ ± ۴۲	۲۵۷/۳ ± ۴۱/۳	-۱۰/۱ ± ۷/۹	-۳/۷	
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۳۳۰/۲ ± ۹۵/۵	۲۸۱ ± ۸۱/۴	-۴۹/۲ ± ۳۱/۵	-۱۴/۵	< 0/001
لواستاتین + پلاسبو	۲۹۹/۴ ± ۹۱/۳	۲۶۱/۵ ± ۸۶	-۳۸ ± ۲۳/۱	-۱۲/۹	NS*
لواستاتین + ویتامین های ای و ث					

*NS: Not Significant

بحث و نتیجه گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که اضافه کردن ویتامین ای به لوستاتین بیماران هیپرلیپیدمیک باعث کاهش تری گلیسرید، کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته کم و افزایش لیپوپروتئین با دانسیته زیاد این بیماران شد. تأثیر مثبت ویتامین ای بر کاهش چربی های مضر قبلاً در حیوانات گزارش شده است (۱۵). البته اکثر تحقیقات در این زمینه به احتمال کاهش مرگ و میر با مصرف ویتامین ای مربوط می شود (۱۶ و ۸).

ویتامین ای آنتی اکسیدانی است که از اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته کم در جریان خون جلوگیری می کند. لیپوپروتئین با دانسیته کم اکسید شده در جریان خون، با مکانیسم های مختلف عامل اصلی ایجاد آترواسکلروز است (۴). به طوری که در مقایسه با نوع غیر اکسیده، لیپوپروتئین با دانسیته کم اکسید شده؛ راحت تر به وسیله ماکروماژها بلعیده شده و سلولهای فوم تشکیل می شود. روی سلولهای آندوتلیال اثر گذاشته و ماکروفاژهای بیشتری را جذب می کند. در پرولیفراسیون عضلات صاف عروق مؤثر است. تونوسیت عروق خونی را زیاد می کند. مصرف بعضی از آنتی اکسیدانها مثل ویتامین ای می تواند با ممانعت از اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته کم، از آترواسکلروز جلوگیری کند (۱۷). علاوه بر تأثیر فوق الاشاره که مانع از آترواسکلروز و احتمالاً کاهش مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی می شود، مطالعه حاضر نشان داد این ویتامین با تأثیر

مثبت خود در کاهش چربی های مضر و افزایش لیپوپروتئین با دانسیته زیاد نیز می تواند در کاهش آترواسکلروز مفید باشد. همان طور که گفته شد تأثیر ویتامین ای بر کاهش اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته کم و در نتیجه کاهش آترواسکلروز و مرگ و میر ناشی از آن تا حدودی مشخص است، ولی مکانیسم اثر این ویتامین در کاهش چربی های مضر یا افزایش لیپوپروتئین با دانسیته زیاد نامشخص است. اگر اثرات اخیر نیز مربوط به اثر آنتی اکسیدانی ویتامین ای بود، دیگر آنتی اکسیدانها نیز بایستی بتوانند مانند ویتامین ای اثر کنند. یکی از آنتی اکسیدانهای پر مصرف ویتامین ث است که در چندین مورد عدم تأثیر آن در کاهش چربی های مضر خون گزارش شده است (۱۸ و ۱۳، ۱۰). در تحقیق حاضر نیز اضافه کردن ویتامین ث به ویتامین ای تأثیر مثبتی بر کاهش کلسترول و تری گلیسرید خون نداشت. بنابراین احتمال دارد که ویتامین ای با اثری غیر از اثر آنتی اکسیدانی باعث کاهش چربی های مضر خون شده باشد. البته ویتامین ای محلول در چربی و ویتامین ث محلول در آب می باشد و لذا احتمال دارد ویتامین ث به دلیل عدم توانایی در ورود به قسمت های لیپوفیلیک نتواند بر چربی های خون اعمال اثر کند.

در موجودات زنده دو سیستم محافظتی هیدروفیلیک و لیپوفیلیک در برابر پراکسیدها و رادیکالهای آزاد وجود دارد. مهمترین عامل محافظتی در سیستم لیپوفیلیک ویتامین ای و در سیستم

هیدروفیلک ویتامین ث است (۱۹)، لذا تأثیر مثبت ویتامین ای و عدم تأثیر ویتامین ث بر اکثر چربیهای خون ممکن است ناشی از لیوفیلک بودن ویتامین ای و هیدروفیلک بودن ویتامین ث باشد. لازم به تذکر است که ویتامین ث آنتی اکسیدان هیدروفیلک است که باعث باز سازی آلفا توکوفرول از رادیکال توکوفروکسیل در ذرات لیوپروتئین با دانسیته کم می شود. لذا آنچه که انتظار می رفت این که اضافه کردن ویتامین ث به رژیم دارویی لواستاتین و ویتامین ای، باعث کاهش چربیهای مضر خون شود که به جز کاهش لیوپروتئین با دانسیته کم روی بقیه فاکتورهای چربی تأثیری نداشت. این مسئله نیز ممکن است ناشی از هیدروفیل بودن این ویتامین باشد. لازم به ذکر است که ویتامین ث و به خصوص ویتامین ای در مقابل استرسهای اکسیدانی ناشی از اکسیداسیون لیوپروتئین با دانسیته کم اثر محافظتی داشته اند (۹-۱۱) و لذا اضافه کردن این دو ویتامین به رژیم دارویی بیماران هیپرلیپیدمیک توصیه می شود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از دکتر محمد محمدی و دکتر سلیمان خیری که در انجام این تحقیق همکاری نموده اند تشکر می شود. همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به دلیل تأمین بودجه تحقیقاتی این پژوهش قدردانی می گردد.

Effects of Antioxidant Vitamins on Blood Lipids of Patients Treated with Lovastatin

Rafieian M^{*},
Momeni A^{**},
Mahuri J^{***},
Tavakoli A^{****}.

*Associate Professor of Pharmacology, Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

**Assistant Professor of Internal, Department of Internal, Faculty of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

***Assistant Professor of Neurology, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

****Associate Professor of Microbiology, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

KEYWORDS:
Hyperlipidemia,
Antioxidant vitamins,
Vitamin C,
Vitamin E,
Lovastatin

Received: 13/9/1384

Accepted: 20/10/1384

Corresponding Author: Rafieian M
E-mail: rafieian @ Yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Cardiovascular diseases represent the number one of causes of death in the United States. In addition to traditional medical treatment, alternative pharmacotherapy, such as the use of vitamins, has been studied or tried by patients suffering from cardiovascular diseases. Antioxidant vitamins are the most frequently used medications in this regard. The aim of this study was to investigate the effect of vitamin E or combination of vitamin E and vitamin C on blood cholesterol, triglycerid, low-density lipoprotein (LDL), and high-density lipoprotein (HDL) of patients undergoing lovastatin treatment.

Materials & Methods: In a clinical trial, 93 hyperlipidemic patients were chosen and assigned in one of three drug groups. Group one received lovastatin plus placebo tablets. Group two received lovastatin plus vitamin E (400 IU), and group three lovastatin plus vitamin E and vitamin C (1000 mg) per day. Blood cholesterol, triglycerid, LDL, and HDL were measured before and following 10 weeks of medication.

Results: Following 10 weeks of drug use, blood cholesterol, triglycerid and LDL were less and HDL was higher than these parameters at the beginning of the study. Comparison of results between three groups showed that the studied parameters were not different in group three compared with group two, except for LDL.

Conclusion: Adding antioxidant vitamins, particularly vitamin E, to medications of hyperlipidemic patients might be beneficial to these patients.

REFERENCES:

1. Beaton GH, Milner J, Corey P, McGuire V, Cousins M. Sources of variance in 24-hour dietary recall data: implications for nutrition study design and interpretation. *Am J Clin Nutr* 1999; 32: 2546-2549.
2. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilke Y S, Van RM, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990- 1997. Results of a follow-up national survey. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1999; 54(6): 370-371.
3. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. *Circulation* 1999; 100(18): 988- 998.
4. Spencer AP, Carson DS, Crouch MA. Vitamin E and coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(12):1313-1320.
5. McBridc JM, Kraemcr WJ. Frec radicals , exercise and antioxidants . *J Cond Res* 1999; 13(2): 175- 183.
6. White E, Kristal AR, Shikany JM, Wilson AC, Chen C. Correlates of serum alpha- and gamma-tocopherol in the women's health initiative. *Ann Epidemiol* 2001; 11(2): 136-144.
7. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357(9250): 89-95.
8. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 154-160.
9. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328(9): 1444-1449.
10. Rimm EB, Stampfer 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(9):1450-1456.
11. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostik RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334(12): 1156-1162.
12. Rapola JM, Virtamo J, Haukka JK, Heinonen JOP, Albanes D. Effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of angina pectoris: randomized, double blind, controlled, trial. *JAMA* 1996; 275(9): 693-698.
13. Brown BG, Cheung MC, Lee AC, Zhao XQ, Chiat A. Antioxidant vitamins and lipid therapy: end of a long romance?. *Artrioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(2): 1535-1545.
14. Kim MK, Sasazuk S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Long-term vitamin C supplementation has no markedly favorable effect on serum lipids in middle-aged Japanese subjects. *Br J Nut* 2004; 91(1): 81-90.
15. Vita A. The effect of antioxidant vit E and C on atherosclerosis and lipid of rabbits. *Cardiology* 1998; 33(5): 82-89.
16. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 154-160.
17. Tribble DL. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease-Emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-carotene: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 99(1): 591-595.
18. Shidfar F, Keshavarz A, Jallali M, Miri R, Eshraghian M. Comparison of the effects of simultaneous administration of vitamin C and omega-3 fatty acids on lipoproteins, apo A-1, apo B, and malondialdehyde in hyperlipidemic patients. *Int J Vitamin Nut Res* 2003; 73(3): 163-170.
19. Steinberg D. Antioxidant vitamins and coronary heart disease (editorial). *N Engl J Med* 1996; 328(4): 487.