

تاثیر ویتامین E خوراکی بر روی میزان لیپوپروتئین‌های سرمی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر

دکتر حسین نوق^۱، دکتر منصور رفیعی^۲

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: ویتامین E اثرات آنتی‌اکسیدان شناخته شده دارد و دوز ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E روزانه برای بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر توصیه شده است. اثر ضد لیپیدی ویتامین E در انسان مورد بحث می‌باشد. لذا این مطالعه جهت بررسی تاثیر ویتامین E روی میزان لیپوپروتئین‌های سرمی انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور با کنترل پلاسبو، ۱۰۸ بیمار با بیماری عروق کرونر شناخته شده (میانگین سنی $57 \pm 7/2$ سال) با میزان لیپوپروتئین با دانسیته کم بین ۱۳۰ - ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر انتخاب شدند. افراد مورد مطالعه به‌طور تصادفی در دو گروه شاهد (۵۰ نفر) و مورد (۵۸ نفر) تقسیم شدند گروه مورد علاوه بر برنامه درمان غیر دارویی روزانه یک قرص ۱۰۰ میلی گرمی ویتامین E و گروه شاهد علاوه بر برنامه درمان غیر دارویی روزانه یک قرص پلاسبو برای مدت ۴ هفته دریافت کردند. بعد از پایان دوره دو بار میزان HDL-C، LDL-C، کلسترول تام و تری گلیسرید بیماران بعد از ۱۰ ساعت ناشتا بودن اندازه‌گیری شد. میانگین مقادیر دوبار محاسبه و یافته‌ها مورد آنالیز آماری قرار و $P < 0/05$ سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین میانگین تغییرات کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-C بین گروه مورد و شاهد بعد از پایان مداخله با استفاده از آزمون تفاوت زوجها وجود نداشت ($P > 0/05$). کاهش میانگین میزان LDL-C در مردان گروه مورد $11/2\%$ و در گروه شاهد $2/8\%$ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/05$). ولی کاهش میانگین میزان LDL-C در بین زنان گروه مورد و شاهد ($4/8\%$ در مقابل $2/4\%$) اختلاف معنی داری نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان می‌دهد که دوز ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E روزانه تاثیری در کاهش میزان کلسترول تام HDL-C و تری گلیسرید ندارد، اما این مقدار ویتامین باعث کاهش میزان LDL-C در مردان شده است که شاید به علت تاثیر ویتامین E روی هورمون‌های مردانه باشد که احتیاج به بررسی بیشتری در این زمینه دارد.

کل واژگان: ویتامین E، بیماری عروق کرونر، لیپوپروتئین‌های سرم

مجله پزشکی ارومیه، سال پانزدهم، شماره دوم، ص ۱۱۴-۱۰۷ تابستان ۱۳۸۳

آدرس مکاتبه: رفسنجان دانشگاه علوم پزشکی بیمارستان علی‌ابن‌ابی‌طالب(ع) بخش C.C.U - تلفن: ۰۹۱۳۱۵۱۴۴۶۴

۱- استادیار گروه قلب و عروق. دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۲- استادیار گروه قلب و عروق. دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

مقدمه

LDL C، لیپوپروتئین با دانسیته بالا^۱ و تری گلیسرید در دو گروه مشاهده نشد (۱۲). در مطالعه روی ۳۲ بیمار دیالیزی مصرف ویتامین E مکمل ۳۰۰ میلی گرم روزانه موجب کاهش نسبت LDL-C به HDL-C در طی ۵ هفته شد (۱۳)، اما در مطالعه دیگری دوز ۶۰۰ میلی گرم ویتامین E در روز روی ۲۸ بیمار مبتلا به هیپرلیپید می سبب افزایش میزان لیپوپروتئین های سرمی شد (۱۴).

از طرفی در مطالعه دیگری نیز دوز ۴۰۰ میلی گرم ویتامین E روی ۱۷ بیمار به طور طولانی مدت تاثیری روی میزان کلسترول تام و تری گلیسرید سرم نداشت. لذا با توجه به مورد بحث بودن تاثیر ویتامین E روی میزان لیپیدهای سرمی و با توجه پیشنهاد تجویز دوز ۱۰۰ میلی گرمی ویتامین E به علت اثر آنتی اکسیدان به بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (۱)، این مطالعه انجام شد تا تاثیر این دوز از ویتامین E را روی لیپوپروتئین های سرمی بیماران با بیماری عروق کرونر مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش

این مطالعه کار آزمایشی بالینی- دوسوکور با کنترل دارونما روی ۱۲۳ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونر مراجعه کننده به کلینیک های قلب و عروق شهر رفسنجان در طی سال ۸۰-۱۳۷۹ انجام شد.

انتخاب بیماران:

۱۲۳ در این بررسی بیمار با بیماری عروق کرونر شناخته شده (بر اساس سابقه انفارکتوس قلبی، تست ورزش یا تست تالیوم یا آنژیوگرافی عروق کرونر مثبت، سابقه عمل جراحی پیوند عروق کرونر) که بر اساس نمونه سرم ناشتا (۱۰ ساعته) میزان LDL-C بین ۱۳۰-۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر داشته به طور متوالی انتخاب شدند. بیماران با افزایش وزن، روی درمان با داروهای ضد لیپیدی و داروهای هورمونی از مطالعه حذف شدند. از تمامی بیماران مورد مطالعه رضایت نامه امضاء شده پس از اطلاعات کافی کسب شد.

نقش مهم لیپیدهای سرم در پاتوژنز بیماری های اترواسکلروتیک قلبی با مطالعات تجربی و اپیدمیولوژیک متعددی به اثبات رسیده است و در این میان ارتباط بین لیپوپروتئین با دانسته کم^۱ و بیماری عروق کرونر اهمیت بیشتری دارد. ضایعه بیش ساز اترواسکلروز که به عنوان رگه چربی^۲ گفته می شود. عمدتاً حاوی ماکروفاژهای پر از چربی (مولکولهای لیپوپروتئین های به دانسیته کم اکسیده شده) می باشد (۱).

قبول این فرضیه که استرس های اکسیداتیو همراه عوامل دیگر نقش مهمی در پدیده اتروژنز دارند، نشان داد که می توان ایجاد و پیشرفت اتروژنز را با عوامل آنتی اکسیدان مهار نمود. مواد آنتی اکسیدان مانند ویتامین های E و C می توانند با مکانیسم های متعددی نقش محافظتی در مقابل پدیده اتروژنز اعمال کنند. این مکانیسم ها شامل مهار روند اکسیده شدن مولکول های C-LDL، مهار چسبیدن لکوسیت ها به اندوتلیوم و بهبودی عملکرد سلول های اندوتلیال در مقابل استرس ها می باشد. ویتامین E نقش مهمی به عنوان آنتی اکسیدان در مهار پراکسیداسیون C-LDL و مهار برداشت لیپوپروتئین های اکسیده شده توسط سلول های ماکروفاژ دارد (۴، ۳، ۲). ترکیبات متعددی با فعالیت ویتامین E وجود دارد که توکوفرول و توکوترینول دو نوع از این ترکیبات می باشد که هر کدام ۴ ایزوی مختلف با فعالیت بیولوژیک متفاوت دارند (۵). مطالعات متعددی نقش ویتامین E را در جلوگیری از اترواسکلروز و بیماری های قلبی عروقی مطرح کرده اند (۷، ۶). در مطالعات تجربی متعددی اثرات مفید ویتامین E روی کاهش میزان لیپوپروتئین های سرمی بیان شده است (۸، ۹، ۱۰، ۱۱).

اما تاثیر ویتامین E روی میزان لیپیدهای سرم انسان مورد بحث می باشد. در مطالعه سنداستوم^۳ و همکاران گروهی از افراد که با گوشت خوک تغذیه شده و رژیم غنی از ویتامین E را مصرف کرده بودند در مقایسه با گروه شاهد کاهش قابل ملاحظه ای در میزان کلسترول تام سرم داشته اند (۴٪)، اما اختلافی در میزان -

- 1 - LDL-C
- 2 - Fatty streak
- 3 - Sandstorm

4 - HDL-C

۷/۲ ± ۵۷ سال مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه A ۱۲ زن و ۴۶ مرد و در گروه B ۱۰ زن و ۴۰ مرد بود.

تجزیه و تحلیل داده ها

رای تجزیه و تحلیل داده ها در موارد مقایسه شاخص ها قبل و بعد از مداخله از تست تی مزدوج^۱ و در مقایسه بین افراد در دو گروه از تست تی مستقل^۲ و مقایسه جنسی دو گروه از آزمون دقیق فیشر^۳ استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه ۵۰ نفر در گروه کنترل (۹ زن و ۴۱ مرد) و ۵۸ نفر در گروه دریافت کننده ویتامین E (۱۲ زن و ۴۶ مرد) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد در گروه کنترل ۹/۸ ± ۵۷/۲ و در گروه ویتامین دریافت کننده ویتامین E ۸/۵ ± ۵۸ سال بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر سنی و جنسی وجود نداشت.

در تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از تست تی مزدوج شاخص های مورد بررسی قبل و بعد از مداخله در دو گروه مقایسه شد. در گروه کنترل فقط میزان تری گلیسرید بعد از مداخله کاهش قابل ملاحظه ای داشت به طوری که میانگین آن قبل از مداخله در این گروه ۲۶۷/۸ ± ۵۲/۶ میلی گرم در دسی لیتر بود که بعد از مداخله به ۲۴۷/۶ ± ۴۶/۴ میلی گرم در دسی لیتر کاهش یافت (P=۰/۰۰۰۱). در میزان سایر شاخص ها شامل کلسترول توتال، LDL-C و HDL-C در گروه کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در گروه دریافت کننده ویتامین E میزان تری گلیسرید و LDL-C بعد از مداخله کاهش معنی داری پیدا کردند (جدول ۱). به طوری که: تری گلیسرید از ۲۶۴/۷ ± ۵۳/۳ به ۲۵۲/۱۷ ± ۴۳/۷ (p=۰/۰۰۴) و LDL از ۱۲۰/۵ ± ۸/۹ به ۱۱۱/۱ ± ۱۱/۹ (p=۰/۰۰۰۱) میلی گرم در دسی لیتر کاهش نشان دادند. ولی میزان کلسترول توتال و HDL-C نیز در گروه دریافت کننده ویتامین E بعد از

بیماران به طور تصادفی در یکی از دو گروه A (مورد) و گروه B (شاهد) قرار گرفتند. به هر دو گروه برنامه درمانی غیر دارویی تجویز شد که این برنامه شامل موارد زیر می باشد

۱- فعالیت منظم ورزشی شامل پیاده روی منظم ۴۵ دقیقه یک روز در میان یا ۳۰ دقیقه روزانه
۲- ترک سیگار

۳- رژیم غذایی step I که شامل محدود کردن چربی روزانه به کمتر از ۳۰ درصد انرژی غذایی روزانه و کربوهیدرات تقریباً ۵۵ درصد و پروتئین ۱۵ درصد انرژی غذایی روزانه و همچنین محدود کردن چربی های اشباع شده رژیم به کمتر از ۱۰٪ مصرف چربی روزانه می باشد

به گروه A روزانه یک قرص ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E در پاکت بی نام و به گروه B روزانه یک قرص دارنما ساخت شرکت دارو پخش با شکل و اندازه و رنگ مشابه قرص ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E به مدت ۴ هفته تجویز گردید. بنابراین تفاوت دو گروه فقط در تجویز ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E روزانه بود. علت انتخاب این دوز ویتامین بر اساس توصیه این میزان ویتامین E برای بیماران با بیماری عروق کرونر به علت اثرات آنتی اکسیدان (۲ و ۱) می باشد. در پایان دوره در صورتیکه بیمار برنامه درمان غیر دارویی را بطور کامل رعایت کرده و روزانه یک عدد قرص را نیز مصرف کرده بود، جهت انجام بررسی آزمایشگاهی لیپیدها و لیوپروتئین های سرم در نظر گرفته شد. از هر بیمار در پایان دوره دو نمونه سرمی با ۱۰ ساعت ناشتا بودن به فاصله کمتر از یک هفته جهت اندازه گیری پروفیل لیپیدی گرفته شد و میانگین مقادیر دو نمونه به عنوان میزان هر یک از متغیرها بعد از مداخله در نظر گرفته شد

در آزمایشگاه اندازه گیری کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL به روش آنزیماتیک و اندازه گیری LDL-C با روش محاسبه انجام شد [۱] از مجموع ۱۲۳ بیمار ۱۵ بیمار به علت عدم همکاری در مصرف دارو یا رژیم و عدم مراجعه از مطالعه حذف شدند و ۱۰۸ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. ۵۸ بیمار در گروه A (مورد) و ۵۰ بیمار در گروه B (شاهد) با میانگین سنی

1 - Paired T-test

2 - Independent T-test

3 - Fisher exact T-test

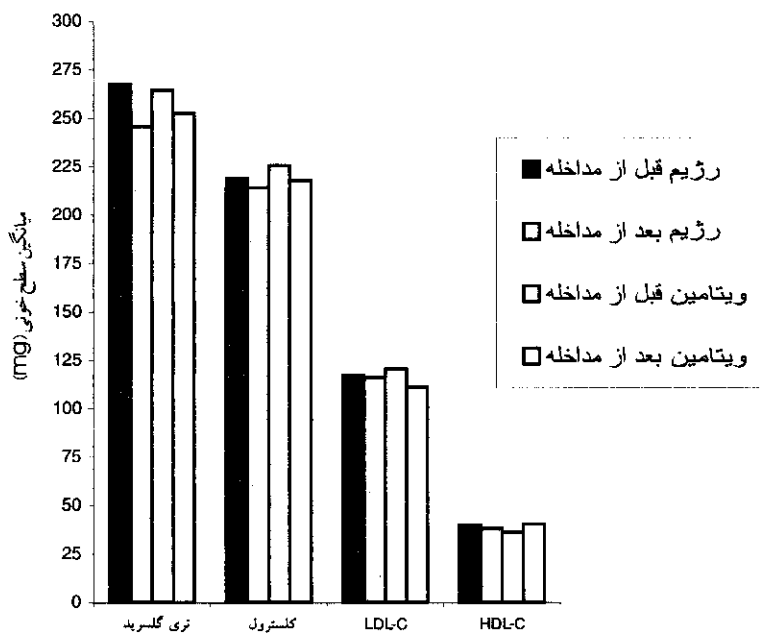
نکرد. (۱۱/۲) درصد کاهش میزان LDL-C در مردان پس از دریافت ویتامین E در مقایسه با ۲/۸٪ در گروه کنترل (۰/۰۰۱ P= F=۴/۲۹, df=۱) اما در گروه زنان ۴/۸٪ کاهش در گروه دریافت کننده ویتامین در مقایسه با ۲/۴ درصد در گروه کنترل وجود داشت (P=۰/۱۱۲). مقایسه میانگین متغیرها (کلسترول توتال، تری گلیسرید، LDL-C و HDL-C) در هر دو گروه قبل و بعد از مداخله در نمودار ۱ نشان داده شده است.

مداخله تفاوت قابل ملاحظه ای پیدا نکردند. بنابراین میزان تری گلیسرید خون در هر دو گروه کاهش قابل ملاحظه ای را نشان داد. ولی تفاوت در میزان کاهش میانگین آن بین دو گروه معنی دار نبود (P= ۰/۱)، (۲۲/۲ mg/dl) در گروه کنترل در مقایسه با ۱۲/۱ در گروه ویتامین E). لذا فقط کاهش قابل توجه میانگین میزان LDL-C در گروه دریافت کننده ویتامین E وجود داشت که با کنترل جنس مشخص شد که ویتامین E فقط در مردان باعث کاهش میزان LDL-C شده است و در گروه زنان میزان LDL-C بعد از دریافت ویتامین E کاهش قابل ملاحظه ای پیدا

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی قبل و بعد از مداخله در دو گروه

گروه ویتامین E			گروه شاهد			متغیرها Mg/dl
P-Value	بعد از مداخله	قبل از مداخله	P-Value	بعد از مداخله	قبل از مداخله	
۰/۰۰۴	۲۵۲/۶±۴۳/۷	۲۶۴/۷±۵۳/۳	۰/۰۰۰۱	۲۴۵/۶±۴۶/۴	۲۶۷/۸±۵۲/۶	تری گلیسرید
۰/۱۲۳	۲۲۱/۸±۲۸/۱	۲۲۵/۶±۲۲/۶	۰/۱۱۹	۲۱۴/۳±۲۲/۵	۲۱۹/۳±۲۲/۵	کلسترول
۰/۰۰۰۱	۱۱۱/۱±۱۱/۹	۱۲۰/۵±۸/۹	۰/۴۳	۱۱۶±۷/۹	۱۱۷±۷/۵	LDL-C
۰/۱۲۱	۳۸/۳±۹/۵	۳۶/۱±۹/۴	۰/۲۵۲	۳۹/۷±۹	۳۸/۲±۸/۶	HDL-C

کاهش میانگین تری گلیسرید در هر دو گروه بعد از مداخله معنی دار می باشد. (۲۲/۲ گروه شاهد در مقایسه با ۱۲/۱ mg/dl در گروه ویتامین). کاهش میانگین میزان LDL-C فقط در گروه دریافت کننده ویتامین E بعد از مداخله معنی دار بود. (P < ۰/۰۵) معنی دار در نظر گرفته شد.



نمودار ۱: میانگین میزان متغیرها در دو گروه (مورد و شاهد) قبل و بعد از مداخله

*کاهش میانگین میزان تری گلیسرید در هر دو گروه بعد از مداخله قابل توجه بود.
*کاهش میانگین میزان LDL-C سرم بعد از مداخله فقط در گروه دریافت کننده ویتامین E مشاهده شد.

بحث

نتایج مطالعه نشان می دهد که ۱- ویتامین E خوراکی با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه تاثیری روی میزان سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-C ندارد. ۲- در مردان دوز ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E روزانه سبب کاهش LDL-C می شود اما در زنان تاثیری روی میزان LDL-C سرم ندارد.

نتایج مطالعه هم جهت با مطالعه انجام شده توسط وسی^۱ و همکاران بر روی ۱۲ بیمار هیپرلیپیدمیک بود که ویتامین E مکمل ۴۰۰ میلی گرم در روز در مدت ۴ ماه تاثیری روی میزان لیپوپروتئین های سرمی نداشت. و در این مطالعه افزایش نسبی در کلسترول تام سرم و HDL-C در گروه مورد مطالعه مشاهده شد که محقق آن را در ارتباط با تغییرات فصلی لیپوپروتئین های سرم می داند (۱۵). هم چنین مطالعه لئون هاردت^۲ روی ۱۷ بیمار هیپرلیپیدمیک نشان داد که دوز ۴۰۰ میلی گرمی ویتامین E به طور طولانی مدت نیز تاثیر قابل توجهی روی میزان کلسترول تام و تری گلیسرید ندارد (۱۶). مطالعات دیگر انسانی مانند مطالعه کسانیمی^۳ و همکاران روی ۵ بیمار با هیپرتری گلیسریدمی و مطالعه زسکللیک^۴ و همکاران با دوزهای ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی گرمی ویتامین E برای مدت ۲ هفته تاثیر قابل توجهی را روی میزان لیپیدهای سرمی گزارش نکردند (۱۷ و ۱۸). مطالعه کلوارک^۵ و همکاران که میزان ۵۰۰ واحد ویتامین E را روی ۶۰ بیمار با هیپرکلسترومی بررسی کردند. تاثیری روی سطح تری گلیسرید و LDL-C و کلسترول تام مشاهده نکردند ولی افزایش ۱۳/۶٪ در میزان HDL همراه با کاهش نسبت کلسترول به HDL-C را گزارش کردند (۱۹). مطالعه نوم^۶ و همکاران که دوز ۶۰۰ میلی گرمی ویتامین E (آلفا توکوفرول نیکوتینات) را روی ۲۸ بیمار هیپرلیپیدمیک بررسی کردند افزایش سطح لیپیدهای سرمی و لیپوپروتئین ها را گزارش کردند، البته در این مطالعه گروه

کنترل وجود نداشته است (۱۴). لذا حجم کلی مطالعات انسانی انجام شده هم جهت با مطالعه حاضر می باشد و نشان می دهد که ویتامین E در دوزهای مختلف تاثیری بر میزان لیپیدهای سرمی ندارد. ولی مطالعات تجربی بر روی حیوانات آزمایشگاهی توسط ویس مانا^۷ و مطالعه حسینی و همکاران و مطالعه کیم^۸ و همکاران کاهش میزان کلسترول تام و LDL و کاهش نسبت LDL-C به HDL-C و کاهش تری گلیسرید را گزارش نموده اند (۱۱ و ۹ و ۸)، و هم چنین در مطالعه ایلاتچرزیان^۹ و همکاران که آلفا توکوفرول به طور مشخصی هیپرلیپیدمی ناشی از سیکلوفسفامید را در موش کاهش داد (۱۰). نتایج این مطالعات مخالف با مطالعه حاضر و سایر مطالعات انسانی می باشد که علت این تضاد شاید در جذب ویتامین E خوراکی در انسان و تاثیر ویتامین روی آنزیم های مسیر متابولیسمی لیپوپروتئین ها می باشد از آنجا که آلفا توکوفرول سبب القاء آنزیم CETP و HMG-COA در کبد شده و القاء آنزیم HMG-COA در روند متابولیسم لیپوپروتئین ها سبب افزایش تولید LDL-C می گردد (۲۱ و ۲۰). از طرفی القاء توکوفرول غلظت آندروژن های سرم را کاهش می دهد و میزان سرمی آن ارتباط معکوس با میزان هورمون های جنسی (تستوسترون - اندرستندیون و گلوبولین باند کنند هورمون های جنسی و استرون) دارد. (۲۳ و ۲۲). افزایش آندروژن های سرم تاثیر سوء بر متابولیسم لیپیدهای سرمی دارند (۲۵ و ۲۴). لذا شاید تغییرات هورمونی جنسی سبب تعادل اثر ویتامین E بر روی میزان لیپیدهای سرمی در انسان باشد. در مطالعه انجام شده میزان کاهش LDL-C در مردان گروه ویتامین E به طور قابل توجهی بیشتر از میزان کاهش LDL-C در مردان گروه شاهد بود که نشان دهنده تاثیر ویتامین E در کاهش LDL-C در مردان می باشد که این یافته با یافته های مطالعات قبلی در تضاد می باشد (۱۷ و ۱۶ و ۱۵). اولاً در سه تا از این مطالعات گروه شاهد وجود نداشته و ثانیاً جمعیت مورد بررسی در این مطالعات خیلی کمتر از مطالعه حاضر بوده است. این

7 - Vismanathan
8 - kim
9 - Ilanchezhian

1- Vessby
2 - Leonhardt
3 - Kesaniemi
4 - Szezeklick
5 - Cloarec
6 - Noma

تقدیر و تشکر

این پژوهش به عنوان طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان بوده، بدین وسیله از مسئولان ذریبیط قدردانی به عمل می آید. هم چنین از زحمات خانم دکتر شادکام و دکتر فتحی در جمع آوری نمونه‌ها و از جناب آقای دکتر احمدی به‌خاطر انجام آنالیز آماری قدردانی می‌شود. لازم به‌ذکر است از پرسنل محترم آزمایشگاه علی‌ابیطالب (ع) خصوصاً جناب آقای دکتر رهنما به‌خاطر همکاری در انجام آزمایشات تشکر و قدردانی به عمل می آید.

کاهش میزان LDL-C در مردان شاید به علت تاثیر ویتامین E بر روی غلظت آندروژن های سرم در مردان باشد (۲۵ و ۲۴).

نتیجه‌گیری

ویتامین E با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه تاثیر مفیدی بر میزان کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL-C سرم ندارد. در زنان تاثیر بر میزان LDL-C سرم ندارد. اما در مردان باعث کاهش میزان LDL-C سرم می شود که شاید به علت تاثیر ویتامین E روی غلظت اندروژن های سرم باشد. با این همه تجویز دوز ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E روزانه به علت اثر آنتی اکسیدان آن به بیماران با بیماری عروق کرونر (خصوصاً مردان) توصیه می‌شود.

References:

- 1- Libby P: the vascular biology of atherosclerosis: Braunwald Atext book of Heart disease. 6th ed, WB saunders co, 2001, 995-1006.
- 2- Carr AC, Zhu BZ, Frei B: potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vit C) and alpha - tocopherol (vit E). Circ Res, 2000, 87(5): 349-54.
- 3- Bill E , Cham JL, Smith M, David M, Colyuhou N: Correlation between cholestrol, vitamin E and vit K in serum: paradoxical relationship to established epidemiological Risk factors for cardiovascular disease. Clin Chem, 1998, 44(8pt1): 1753-5.
- 4- Ricciarelli R, Zingy JM, Azzi A: Vitamin E reduce the uptake of oxidized LDL by inhibiting CD36 scavenger receptor expression in cultured aortic smooth muscle cells. Circulation, 2000, 102(1): 82-7.
- 5- Mensink RP, Vanhouwelingen AC, Kromhout D, Hornstru G: A vitamin E concentrated rich in tocotrienols had no effect on serum Lipids, Lipoproteins or platlet function in men with mildly elevated serum lipid concentration. Am J Clin Nutr, 1999, 69(2): 213-9.
- 6- Fek M, Souissi M, Mokhtar E, Hasiri M, Kaabachi N, Antebi H, etal: Vitamin E and coronary heart disease in tunisians. Clin chem: 2000; 46(9): 1401-5.
- 7- Pryor WA: Vitamin E and heart disease: Basic Science to clinical intervention trial. Free Radic Biol Med, 2000 ;28(1):141-164.
- 8- Viswanathan M, Bhakthan NM, Ro ckerbie RA: Effect of dietray supplementation of vitamin E on serum lipids and Lipoproteins in rabbits fed a cholestrolemic diet. Int J Vitamin Nutr Res, 1979, 49(4): 370-5.
- 9- Kim BJ, Kin YK, Pork WH, Ko JH, Lee YC, Kim CH; A water extract of the korean traditional formulation Giji - Bokryung-Hwan reduces atherosclerosis and hypercholesterolism in cholestrol - fed rabbits. J Int Immunopharmacol, 2003, 3(5): 723-34.
- 10- Ilanchezhian S, Thangaraja M, Susirekhar S, Sachdanandam P: Alpha- tocopherol ameliorates cyclophosphamid - induced hyperlipidemia in fibrosccrrcoma - beating rats. Anti cancer Drug, 1995, 6(6): 771-4.
- ۱۱- حسینی س، طبیبی رد ولانی ن : تاثیر ویتامین E مکمل روی لیپیدهای سرمی خرگوش: مجله پژوهنده، ۱۳۷۵
لد ۱ شماره ۲ ص ۳۷-۳۱.
- 12- Sandstrom B, Bugel S, Lauridsen C, Nielsen F, Jensen C, Skibsted LH: Cholestrol Lowering potential in human subjects of fat from pigs fed rapeseeds oil. Br J Jutr, 2000, 84(2): 143-50.

- ۱۳- اتابک ش، سرافزاری ن، ولانی ن، کمیگر م : مقایسه اثرات ویتامین E مکمل، اسیدهای چربی امگا ۳ و توام این دو بر چربی و فشار خون بیماران: مجله پژوهنده، ۱۳۷۸، جلد ۱ شماره ۳ ص ۵۴-۵۱.
- 14- Noma A, Madeu S, Okuno M, Abe A, Muto Y: Reduction of serum LP(a) in hyperlipidemic patient's with alpha-tocopherol nicotinate. *Atherosclerosis*, 1990, 84(2):213-7.
- 15- Vessby B, Lithell H, Boberg J: Supplementation with vitamin E in hyperlipidemic patients treated with diet and clofibrate. Effect on serum lipoprotein concentration, plasma fatty acid composition, adipose tissue lipoprotein lipase activity. *Am J Clin Nutr*, 1973,30(4):517-22.
- 16- Leonhardt ET: Effect of vit E on serum cholesterol and triglycerid in hyperlipidemic patient 's treated with diet and clofibrate. *Am J Clin Nutr*, 1978, 31(1): 100-105.
- 17- Kesaniemi YA, Grandy SM: Lack of effect of tocopherol on plasma lipids and lipoproteins in man. *Am J Clin Nut*, 1982, 36(2): 224-228.
- 18- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Domagola B, Dworski R, Basista M: Dietary supplementation with vitamin E in hyperlipoproteinemias: effect on plasma lipid peroxidase, antioxidant activity, prostacyclin generation and platlet aggregability. *Thromb Haemost*, 1985,54(2):425-30.
- 19- Cloarec MJ, Perdriset GM, Lamberdiere FA, Colas- Belcour JF, Suusieres JP, Neufeld HN, et al : Alpha – tocopherol : effect on plasma lipoprotein in hypercholeoletolemic patients. *Isr J Med Sci*, 1987, 23(8): 869-72.
- 20- Napoli C, Leccese M, Palumbo G, Denigris F, Chiarieffo P, Zulliani P, etal: Effect of vit E and HMG-CoA reductase inhibitor on cholesteryl ester transfer protein and lecithin-cholesterol-acyl transferase in hypercholestromia. *Coron Artery Dis*, 1998,9(5):257-64.
- 21- Qureshi AA, Sami SA, Salser WA, Khan FA: Dose dependent suppression of serum cholesterol by tocotrienol-rich fraction of rice bran (TRFIS) in hypercholestromic humans. *Atherosclerosis*, 2002,161(1):199-207.
- 22- Hartaman TJ, Dorgun JF, Virtamo J, Vangrea JA, Taylor PR, Albanes D: Association between serum alpha- tocopherol and serum androgens and estrogens in older men. *Nutr Cancer*, 1999, 35(1): 10-15.
- 23- Hartman TJ, Dorgan JF, Woodson K, Virtamo J, Tangrea JA, Heinonan OP, et al: Effect of long- term alpha- tocopherol supplementation on serum hormones in older men. *Prostate*, 2001, 46(1): 33-8.
- 24- Joekenhovel F, Ballmann C, Schubert M, Vogel E, Reinhardt w, Reinwein D, etal: Influence of various mode of androgen substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadism men. *Metabolism*, 1999, 48(5): 590-6.
- 25- Rebuffe- scrive M, Marin P, Bjornthrop P: Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes*, 1991,15(11):791-5.