

تأثیر ویتامین E بر فشارخون خفیف

مریم بشتام*؛ مرتضی رفیعی**؛ کامران صادقی***؛ دکتر نضال صرافزادگان****

چکیده

سابقه و هدف: پرفشاری خون به عنوان یکی از عوامل خطر عمده بیماری های عروق کرونر (CAD) در کشور ما از شیوع بالایی برخوردار است. در سال های اخیر اثر آنتی اکسیدان ها در کاهش CAD و عوامل خطر این بیماری ها مطرح گردیده است؛ لذا این مطالعه با هدف تعیین اثر ویتامین آنتی اکسیدانی E بر فشارخون افراد با فشارخون خفیف اجرا شد.

مواد و روش ها: مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی انجام شد. در این بررسی ۷۰ فرد مبتلا به فشارخون خفیف (SPB:140-160 mmHg، DBP:90-100mmHg) که علل فشارخون ثانویه در آن ها رد شده بود، از بین افراد مراجعه کننده به درمانگاه فشارخون مرکز تحقیقات قلب و عروق انتخاب شدند و سپس به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند. همگی این افراد در محدوده سنی ۲۰ تا ۶۰ سال و فقط یک عامل خطر را دارا بودند. سپس گروه های دارو و دارونما از نظر شغل، سن، جنس، مذهب و تحصیلات بررسی شدند. به یکی از دو گروه مورد مطالعه قرص های ویتامین E با دوز ۲۰۰ IU/day و به گروه دیگر دارونما داده شد و در هر دو گروه سطح ویتامین E سرم در ابتدا و انتهای مطالعه به روش Hansen و Warwick و با استفاده از دستگاه فلوریمتر اندازه گیری گردید. فشارخون و ضربان قلب افراد هر دو گروه در ابتدا، انتها و چندین مرتبه در طول مطالعه به وسیله یک دستگاه فشارسنج جیوه ای، توسط یک نفر پزشک همکار طرح اندازه گیری شد.

یافته ها: در انتهای مطالعه مشخص گردید که مصرف مکمل ویتامین E با دوز ۲۰۰ IU/day در طول ۲۷ هفته می تواند کاهش قابل ملاحظه ای در فشارخون سیستولی (۲۴٪ در گروه دارو در مقابل ۱/۶٪ در گروه دارونما) و فشارخون دیاستولی (۱۲/۵٪ در گروه دارو در مقابل ۶/۲٪ در گروه پلاسبو) ایجاد کند ($P < 0.05$).

بحث: باتوجه به یافته ها مشخص شد که مکمل ویتامین E با این دوز (۲۰۰ IU/day) در مدت طولانی می تواند برای افراد مبتلا به فشارخون خفیف مؤثر باشد که احتمالاً به دلیل در دسترس قرار دادن نیتریک اکساید موجب بهبود وضعیت فشارخون در این گروه می شود و می توان آن را به این گونه بیماران پیشنهاد نمود.

کلیدواژه ها: ویتامین E، فشارخون سیستولی، فشارخون دیاستولی، فشارخون خفیف

«دریافت: ۸۴/۶/۱۲ پذیرش: ۸۵/۸/۱۶»

* کارشناس شیمی

** کارشناس تغذیه

*** کارشناس فیزیوتراپی

**** استاد داخلی (قلب و عروق) مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

*عهده دار مکاتبات: اصفهان، میدان جمهوری اسلامی، خیابان خرم، مجتمع مراکز تحقیقاتی - درمانی حضرت صدیقه طاهره (س)، مرکز تحقیقات

قلب و عروق، صندوق پستی: ۱۱۴۸-۸۱۴۶۵، تلفن: ۳۳۵۹۶۹۶ و ۳۳۵۹۷۹۷-۳۳۱۱، فاکس: ۳۳۷۳۴۳۵-۳۳۱۱

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی سالانه حدود ۴۰ درصد مرگ و میرها را در ایران به خود اختصاص داده است (۱). فشار خون بالا یکی از عوامل خطر شایع بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد که شیوع آن در بزرگسالان شهر اصفهان حدود ۲۸ درصد است (۲). مکانیسم‌های متعددی برای ایجاد فشار خون بالا وجود دارد (۳) که یکی از آنها سیستم نیتریک اکساید می‌باشد، به‌طوری‌که کاهش این عامل به دلایل مختلف، می‌تواند تا حدودی موجب کاهش عمل وازودیلاتوری آندوتلیالی و نهایتاً افزایش فشار خون گردد (۴). اما آنچه مهم است طریقه برخورد با این بیماری است.

از سوی دیگر نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش بروز و شیوع بسیاری از بیماری‌ها به اثبات رسیده است (۵-۹). از جمله آنتی‌اکسیدان‌های مهم در بدن می‌توان به ویتامین‌های C و E اشاره نمود (۱۰). در مورد فشار خون نیز براساس مکانیسم مذکور این فرضیه مطرح می‌گردد که آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند با تأثیر در سوپراکسیدها، آن‌ها را خنثی کنند و بدین ترتیب فشارخون را کاهش دهند. در تقویت این فرضیه می‌توان به مطالعاتی اشاره نمود که نشان داده‌اند جمعیت‌های گیاه‌خوار فشار خون کمتری نسبت به افراد گوشت‌خوار دارند (۱۷-۱۱).

مطالعات کمی در این خصوص به اجرا درآمده است. برخی از این تحقیقات اثر مطلوبی از ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی را بر فشارخون گزارش نموده‌اند (۱۸) و بعضی هم هیچ اثر مثبتی ندیده‌اند (۱۹)، اما هر یک از بررسی‌های ذکر شده در روی گروه‌های مختلف و در

شرایط متفاوت از نظر فشار خون، مکان، تعداد و ... انجام شده است؛ لذا با توجه به منابع غذایی غنی این ویتامین‌ها در ایران، لزوم اجرای تحقیقی در این خصوص به منظور کاهش فشار خون در این جامعه احساس می‌شود. بنابراین، در این مطالعه اثر ویتامین E بر فشار خون سیستول (SBP) و دیاستول (DBP) در افراد مبتلا به پرفشاری خفیف خون مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر که از نوع کارآزمایی بالینی سه سو کور دارونما دار می‌باشد در روی ۷۰ نفر از مردان مبتلا به فشار خون در محدوده ۶۰-۲۰ سال انجام شد که از میان عوامل خطر اصلی بیماری‌های عروق کرونر (به جز سن و جنس) فقط دارای عامل خطر فشار خون خفیف بودند. این افراد هیچ‌گونه دارویی مصرف نمی‌کردند و کلیه علل فشار خون ثانویه نیز در آن‌ها رد شده بود. نمونه‌های این مطالعه از بین افراد مراجعه کننده به مرکز تحقیقات قلب و عروق که از بالابودن فشار خون خود خبری نداشته‌اند و شرایط ورود به مطالعه را دارا بودند، انتخاب و به‌طور تصادفی در دو گروه دارو و دارونما با تعداد مساوی قرار گرفتند و قبل از انجام هرگونه عملی از تمامی بیماران برای شرکت در مطالعه رضایت‌نامه دریافت شد.

در ابتدای مطالعه از کلیه افراد در حالت ناشتا برای اندازه‌گیری سطح ویتامین E خون‌گیری به عمل آمد و پس از آن SBP، DBP و ضربان قلب (HR) در کلیه افراد اندازه‌گیری شد. سپس به گروه دارو قرص ویتامین E با دوز ۲۰۰ IU/day و به گروه دارونما قرص پلاسبو که از نظر ظاهری، شکل، رنگ، بو و طعم مشابه قرص

یافته‌ها

ویتامین E بود، داده شد. ضمناً به افراد توصیه گردید که قرص خود را به‌دولخواه به‌طور ناشتا، یک ساعت قبل از صرف صبحانه، ۲ ساعت پس از صرف صبحانه و یا ۴ ساعت پس از صرف ناهار مصرف نمایند.

طول دوره مطالعه ۲۷ هفته بود. فشارخون افراد، چندین بار در طول مطالعه و نیز در پایان اندازه‌گیری شد، که این اندازه‌گیری توسط پزشک همکار طرح براساس روش‌های استاندارد (۲۰) و با شرایط یکسان و با استفاده از یک دستگاه فشارسنج جیوه‌ای برای هر دو گروه دارو و دارونما انجام گردید. در پایان مطالعه نیز یک‌بار دیگر نمونه خون ناشتا از افراد گرفته شد و سطح ویتامین E مورد ارزیابی قرار گرفت. ویتامین E با روش Hansen و Warwick (۲۱ و ۲۲) و با استفاده از دستگاه فلوریمتر اندازه‌گیری شد.

آزمون آماری تی مستقل برای مقایسه عوامل مورد مطالعه بین دو گروه دارو و دارونما استفاده گردید. مقایسه هر عامل قبل و بعد از انجام مطالعه در هر گروه به تفکیک آزمون آماری تی زوجی انجام شد. همچنین میانگین هر یک از عوامل مورد مطالعه بین دو گروه در زمان‌های مختلف با آنالیز واریانس مکرر مقایسه گردید.

نمونه‌های مورد مطالعه در این بخش ۷۰ نفر با فشار خون خفیف بودند که هیچ عامل خطر دیگری غیر از فشار خون نداشتند. افراد هر دو گروه از نظر سن، جنس، مذهب، وضعیت تأهل، دارابودن رژیم غذایی خاص، نوع شغل و تحصیلات مشابه بودند. البته پس از اجرای مطالعه مشخص گردید که افراد هر دو گروه چاق می‌باشند، اما با این حال دو گروه از نظر وزن اختلاف معناداری داشتند ($P=0/006$) (جدول ۱).

مطابق نتایج جدول ۲، پس از مصرف ویتامین E در طول ۲۷ هفته کاهش معناداری در SBP افراد گروه دارو مشاهده گردید ($P=0/001$). البته در مورد DBP نیز چنین کاهشی به‌دست آمد ($P=0/001$)، اما در گروه دارونما تنها کاهش معنادار در DBP مشاهده گردید ($P=0/001$).

نمودار ۱ روند تغییرات SBP و DBP را در طول مطالعه نشان می‌دهد. همان‌طور که مشخص است در مقایسه با گروه دارونما، هر دو نوع فشار خون در گروه دارو کاهش معناداری یافته است ($P<0/01$).

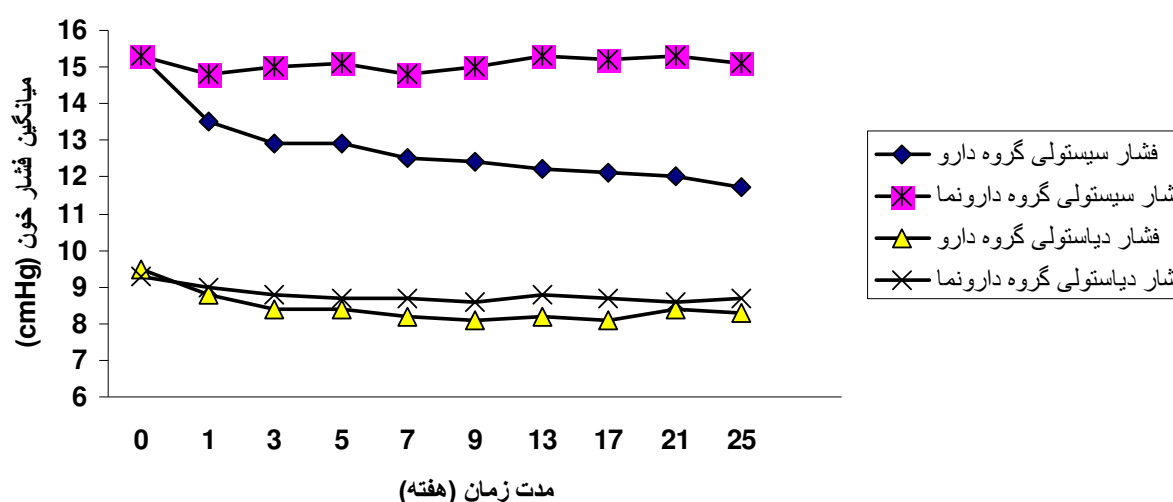
در مقایسه میانگین تغییرات SBP و DBP بین گروه دارو و دارونما، کاهش در گروه دارو به‌طور معناداری بیشتر بوده است ($P<0/003$) (نتایج نشان داده نشده است).

جدول ۱- مشخصات اولیه افراد مورد بررسی در دو گروه دارو و دارونما

مشخصات	گروه دارو	گروه دارونما	P
قد (cm)	۱۷۱/۱۸±۱۰/۷۸	۱۶۶/۲۷±۷/۹۱	۰/۰۹۲
وزن (Kg)	۸۸/۹۱±۲۰/۰۳	۷۵/۹۲±۱۰/۶۷	۰/۰۰۶
سن (Yr)	۴۱/۳۶±۷/۱۴	۴۱/۰±۱۲/۴۵	۰/۹۰۴
BMI (Kg/m ²)	۳۰/۴۷±۶/۹۸	۲۷/۲۲±۳/۳۷	۰/۰۶۰

جدول ۲- مقایسه میانگین فشارخون سیستولی و دیاستولی قبل و بعد از مطالعه در دو گروه دارو و دارونما

فشار خون	گروه دارو	گروه دارونما
فشارخون سیستولی (mmHg)		
قبل از درمان	۱۵۴/۵±۹/۱	۱۵۳/۱±۷/۴
بعد از درمان	۱۱۷/۴±۳/۶	۱۵۰/۶±۶/۸
مقدار P	۰/۰۰۰	۰/۱۴
فشارخون دیاستولی (mmHg)		
قبل از درمان	۹۵/۰±۸/۸	۹۳/۱±۶/۵
بعد از درمان	۸۳/۱±۳/۶	۸۷/۳±۶/۲
مقدار P	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰



نمودار ۱- مقادیر فشار خون سیستولی و دیاستولی در گروه های دارو و دارونما در طول مدت مطالعه (۹۵٪ CI)

بحث

در بین مطالعاتی که در خصوص تأثیر آنتی اکسیدان ها در کاهش برخی بیماری ها انجام شده است، مطالعاتی در مورد زمینه بیماری های قلبی عروقی وجود دارد (۵-۹). در این ارتباط، مطالعات در مورد تأثیر ویتامین های آنتی اکسیدانی در عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی انجام شده (۲۳-۲۶) و نقش مثبت برخی از آنها در کاهش چربی های خون به اثبات رسیده است (۲۷-۳۰).

همچنین درصد تغییرات در طول مدت مطالعه در گروه دارو و دارونما در نمودار ۲ نشان داده شده است. بر اساس این نتایج، بیشترین کاهش در مورد فشارخون سیستولی در گروه دارو (۲۴٪-) دیده می شود. میانگین سطح سرمی ویتامین E در زیرگروه های دارو و دارونما در ابتدای مطالعه به ترتیب 10.5 ± 1.5 و 10.4 ± 1.5 $\mu\text{mol/l}$ و در انتهای مطالعه به ترتیب 17.7 ± 1.3 و 10.0 ± 1.5 $\mu\text{mol/l}$ بود.

در این خصوص، تاکنون تحقیقات کمی در مورد تأثیر آنتی اکسیدان‌ها با دوزهای مختلف در فشار خون افراد دچار پرفشاری خون و طبیعی انجام شده و نتایج متفاوتی به دست آمده است (۱۹، ۳۱ و ۳۲). از جمله اثر آنتی اکسیدانی ویتامین C بر LDL کلسترول یک مکانیسم ذاتی است که به موجب آن ویتامین C در تحریک پذیری رگ‌ها تأثیر می‌گذارد، در حالی که شواهد کمی برای تأثیر ویتامین C در فشار خون وجود دارد (۱۸).

در یک مقاله مروری، Bulpitt مشخص نمود که کمبود ویتامین C و پرفشاری خون با هم ارتباط دارند (۱۸). از سوی دیگر، مطالعاتی در خصوص نقش ویتامین E اجرا گردیده، اما تعداد آن‌ها بسیار محدود می‌باشد. به همین منظور تصمیم گرفتیم مطالعه‌ای با هدف تأثیر ویتامین E با دوز ۲۰۰ IU/day بر فشار خون افراد مبتلا به فشارخون خفیف انجام دهیم. مطالعه حاضر یکی از معدود مطالعاتی است که تأثیر طولانی مدت (۶ ماه) ویتامین E را در فشار خون نشان می‌دهد. در این مطالعه مشخص گردید که ویتامین E با این دوز معتدل، فشار خون سیستولیک و نیز دیاستولیک را به طور معناداری کاهش می‌دهد که این کاهش در مورد فشار خون سیستولیک زیادتر است. البته بایستی گفت که این تغییر بسیار تدریجی است و نشان می‌دهد که ویتامین E با این دوز در مدت زمان طولانی کاهش معناداری در فشارخون ایجاد می‌کند.

نتایج مطالعه‌ای در ایتالیا که در مدت ۳ ماه روی افراد مبتلا به پرفشاری خون انجام شد نشان داد که این ویتامین با دوز ۳۰۰ IU/day تغییر محسوسی در فشارخون بالینی و آمبولاتوری ایجاد نمی‌کند (۱۹)، اما در این

مطالعه افراد مبتلا به پرفشاری خون داروی ضد فشار خون مصرف می‌نمودند که این خود از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌باشد. این در حالی است که در تحقیقی دیگر در انگلستان اثر ویتامین E با دوز ۶۰۰ mg/day حدود (۴۱۳ IU/day) بر فشار خون در مدت ۸ هفته بررسی گردید و کاهش معناداری در فشارخون سیستولی افراد مبتلا به پرفشاری خون که داروی فشارخون مصرف می‌نمودند، ایجاد شد (۴).

همچنین Miller و همکارانش با تجویز ویتامین E به صورت غذایی و نیز مکمل (۴۰۰ IU/day) به همراه سایر آنتی اکسیدان‌ها نتوانستند فشارخون یک گروه از معلمان بازنشسته را کاهش دهند (۳۱). از سوی دیگر در مطالعه آقای Han-Yao نیز هیچ اثر مثبتی از ویتامین E بر فشار خون مشاهده نشد (۳۳). از مقایسه تحقیقات انجام شده در نقاط دیگر دنیا چنین استنباط می‌شود که مقادیر زیاد ویتامین E می‌تواند موجب کاهش فشار خون گردد، در حالی که یافته‌های مطالعه حاضر با این نتایج توافق ندارد. چرا که ما با دوز ۲۰۰ IU/day موفق به ایجاد کاهش در فشارخون شدیم. در این مقایسات (از جمله مطالعات ذکر شده) توجه به چند نکته مهم ضروری است. اول آنکه جمعیت‌های مورد مطالعه در هر یک از این تحقیقات متفاوتند. برای مثال در مطالعه Miller افراد همگی مبتلا به پرفشاری خون نبودند و به طور تصادفی از یک جمعیت خاص انتخاب شده بودند. دوم، مدت زمان مطالعه می‌باشد، به طوری که هر یک از مطالعات ذکر شده مدت زمان مختلفی داشتند. همچنین به تفاوت در دوز ویتامین E مصرفی در هر تحقیق بایستی اشاره نمود. از سوی دیگر، مصرف داروهای ضد فشار خون و یا حتی برخی

داروهای دیگر می‌تواند بر این ارتباط تأثیرگذار باشد و حتی گاهی نوع مطالعات با هم متفاوتند. مجموعه عوامل مذکور می‌توانند باعث حصول نتایج متفاوت گردند و مقایسه بررسی‌های مختلف به‌سادگی ممکن نیست.

اما از نقاط قوت مطالعه حاضر این است که هیچ‌یک از افراد از وضعیت فشارخون خود اطلاعی نداشتند و داروی ضدفشار خون مصرف نمی‌کردند که باعث می‌شد تأثیر ویتامین E به‌خوبی مشهود گردد. همچنین دو گروه مورد مطالعه از نظر عواملی مثل BMI، سن، جنس، فعالیت فیزیکی و ... همسان بودند.

نتیجه‌گیری

در پایان با توجه به داده‌های مطالعه حاضر، این‌گونه نتیجه‌گیری می‌شود که درمان با ویتامین آنتی‌اکسیدانی E با دوز معتدل و در مدت طولانی فشار خون را کاهش

می‌دهد و بدین ترتیب می‌توان شیوع فشار خون خفیف را تا حدودی کاهش داد. نظر به اینکه از یک طرف، این دوز ویتامین E هیچ خطری برای سلامتی افراد ندارد (یک دوز معتدل است) و از سوی دیگر، شیوع بیماری‌های عروق کرونر (۳۴) و عوامل خطر آن‌ها در جامعه ما زیاد است (۳۵)، بیماران مبتلا به فشارخون خفیف بایستی توجهی کردند که مصرف روزانه این دوز همراه با انجام اقدامات غیردارویی کنترل فشار خون می‌تواند بهبودی آن‌ها را بدون نیاز به داروی ضدفشار خون ممکن سازد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب فرهنگستان علوم پزشکی ایران می‌باشد. در اینجا لازم می‌دانیم از کارکنان محترم مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان و سایر کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری دادند، تشکر و قدردانی نماییم.

Abstract:***The Effect of Vitamin E Supplementation on Mild Hypertension***

Boshtam, M.¹; Rafiei, M.²; Sadeghi, K.³; Sarraf-Zadegan, N.⁴

1. B.S in Chemistry.

2. B.S in Nutrition.

3. B.S in Physiotherapy.

4. Professor in Internal Medicine, Cardiovascular Research Center of Isfahan University of Medical Sciences.

Introduction: Hypertension as a major coronary artery disease (CAD) risk factor is more prevalent in Iran. In recent years, the effect of antioxidants in reducing CAD and their risk factors has been considered. Therefore, this triple blind placebo-controlled clinical trial was performed to determine the effects of antioxidant vitamin E on blood pressure in patients with mild hypertension.

Materials & Method: 70 subjects with mild hypertension (SBP: 140-160 mmHg, DBP: 90-100) and without secondary hypertension who were referred to hypertension unit in Isfahan Cardiovascular Research Center were recruited. All subjects were aged between 20 and 60 years old with only one cardiovascular risk factor. They were divided randomly into two sub-groups of supplement or placebo. Two sub-groups were matched for confounding factors such as job, age, sex, religion and education level. Supplement group was received 200 IU/day vitamin E tablet and placebo group was received a placebo tablet per day for 27 weeks. At the beginning and at the end of the study, the vitamin E level was measured using Hansen & Warwick method by fluorometric method in all subjects. Blood pressure and heart rate were measured at the beginning; during and at the end of the study by a physician using the same sphygmomanometer.

Results: At the end of the study, it was found that the vitamin E supplement decreased 24% systolic blood pressure compare to 1.6% in placebo group ($p < 0.05$). Diastolic blood pressure was decreased 12.5% in supplement and 6.2% in placebo group after 27 weeks ($P < 0.05$).

Conclusion: It is concluded that 200 IU/day vitamin E supplement as decreases mild hypertension may be the cause of increasing long term availability of nitric oxide and its influences to monitor blood pressure.

Key Words: Vitamin E, Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, Mild Hypertension

منابع

1. Sarraf-Zadegan N, Boshtam M, Malekafzali H, Bashardoost N, Sajed Tabatabaei FA, Rafiei M, et al. Secular trends in cardiovascular mortality in Iran: with special reference to Isfahan. *Acta Cardiol* 1999; 54(6): 327-34
2. Sarraf-Zadegan N, Boshtam M, Mostafavi S, Rafiei M. Prevalence of hypertension and associated risk factors in Isfahan, Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean Health J* 1999; 5(5): 992-1001
3. Oparil S, Weber M. Hypertension: a comparison to brener and rector's the kidney. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000; 21: 158-64
4. Galley HF, Thornton J, Howdle PD, et al. Combination oral antioxidant supplementation reduces blood pressure. *Clin Sci* 1997; 92: 361-65
5. Jha P, Flather M, Lonn E, et al. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995; 123(11): 860-72
6. Kleijnen J, Knipschild P, Ter Riet G. Vitamin E and cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37(6): 541-44
7. Rapola JM, Virtamo J, Ripattis, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR, Heinonen OP. Randomized trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349(9067): 1715-20
8. Riemersma RA. Coronary heart disease and vitamin E. *Lancet* 1996; 347(9004): 776-7
9. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347-86
10. Packer L, Hiramatsu M, Yoshikawa T. Antioxidant food supplements in human health. 1st ed. San Diego: Academic Press, 1999; PP.3,45,109
11. Armstrong B, Van Merwyk AJ, Coates H. Blood pressure in 7th-day adventist vegetarians. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 444-49
12. Melby GL, Goldflies DG, Hyner GC, Lyle RM. Relation between vegetarian/non-vegetarian diets and blood pressure in black and white adults. *Am J Public Health* 1989; 79:1283-88
13. Ophir O, Peer G, Gilak J, Blum M, Aviram A. Low blood pressure in vegetarians: the possible role of potassium. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:755-62

14. Rouse IL, Armstrong BK, Beilin L. The relationship of blood pressure to diet and lifestyle in two religious populations. *J Hypertens* 1983; 1:65-71
15. Rouse IL, Beilin LJ, Armstrong BK, Vandongen R. Blood pressure lowering effect of a vegetarian diet: controlled trial in normotensive subjects. *Lancet* 1983; 1(8314-5):5-10
16. Sacks FM, Kass EH. Low blood pressure in vegetarians: effect of specific foods and nutrients. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:795-800
17. Sacks FM, Rosner B, Kass EH. Blood pressure in vegetarians. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 390-98
18. Bulpitt CJ. Vitamin C and blood pressure. *J Hypertens* 1990; 8: 1071-75
19. Palumbo G, Avanzini F, Alli C, et al. Effects of vitamin E on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *AJH* 2000; 13:564-67
20. An epidemiological approach to describing risk associated with blood pressure levels. Final Report of the Working Group on Risk and High Blood Pressure. *Hypertens* 1985; 7(4):641-51
21. Mostafasel D, Garnel D, Garret L. Beneficial effects of vitamin C on risk factors of cardiovascular disease. *J Egypt Public Health Assoc* 1989; 64(1-2): 123-33
22. Second International Conference on Antioxidant Vitamins and Beta-carotene in Disease Prevention. Conference News, ICC, Berlin, October 10-12, 1994
23. Abbey M. The importance of vitamin E in reducing cardiovascular risk. *Nutrition Reviews* 1995; 53[9(part II)]: S28-S32
24. Bonithom-Kopp C, Coudran C, Berrc, et al. Combined effects of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71: The EVA study. *Am J Cline Rosis Nutr* 1997; 65: 121-27
25. Brody T. *Nutritional biochemistry*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999; PP.634-38
26. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci EL, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328:1450
27. Gebicki EHJ, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992; 13: 341-90
28. Mosca L, Rubenfire M, Mandel C, Rock C, Tarshis T, Tsai A, Pearson T. Antioxidant nutrient supplementation reduces the susceptibility of low density lipoprotein to oxidation in patients with coronary artery disease. *JACC* 1997; 30(2): 392-99

29. Schmidt EHR, Hayn M. Relationship among oxidation of low density lipoprotein, antioxidant protection, and atherosclerosis. *Adv Pharmacol* 1997; 38: 425-56
30. Tribble DL. AHA Science Advisory. Antioxidant consumption and risk of CHD: emphasis on vitamin C, Vit E, and beta-carotene: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 99(4):591-5
31. Miller ER, Lawrence JA, Levander OA, Levine DM. The effect of antioxidant vitamin supplementation on traditional cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4(1): 19-24
32. Palumbo G, Avanzini F, Alli C, Roncaglioni MC, Ronchi E, Cristofari M, et al. Effects of vitamin E on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *AJH* 2000; 13:564-67
33. Han-Yao H. A factorial trial of vitamin C and vitamin E supplementation: no effect on blood pressure, but synergy in lowering total and LDL cholesterol. 38th Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention (abs), 1998.
34. Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, Maleki A, Totonchi M, Habibi HR, et al. The prevalence of coronary artery in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta Cardiol* 1999; 54(5): 257-64
35. Sarraf-Zadegan N, Boshtam M, Rafiei M. Risk factors for coronary heart disease in Isfahan, Iran. *J Eur Pub Health* 1999; 9(1): 20-26