

Beskytter vitamin C og E mot utvikling av carotisstenose og kardiovaskulære sykdommer?

Sammendrag

Bakgrunn. Enkelte observasjonelle og noen klinisk kontrollerte undersøkelser har indikert at de antioksidierende vitaminene C (askorbinsyre) og E (α -tokoferol) kan redusere intima-media-tykkelsen i a. carotis. Hvorvidt disse vitaminene beskytter mot kardiovaskulære hendelser, er imidlertid ikke avklart.

Materiale og metode. Relevant litteratur som har beskrevet effekter av vitamin C og E samt kombinasjon av dem på en rekke kardiovaskulære endepunkter er gjennomgått. Litteraturen er fortløpende og systematisk innsamlet gjennom mange år og supplert med nylige søk i Medline.

Resultater. Observasjonelle studier med hovedsakelig friske individer har vist gunstig sammenheng mellom inntak av vitamin C og E pluss kombinasjonen av dem og senere kardiovaskulære hendelser. De fleste kliniske intervensjonsstudiene, som har inkludert pasienter med manifest aterosklerotisk sykdom, har ikke kunnet dokumentere slik sammenheng.

Fortolkning. Diskrepansen mellom observasjonelle studier og kliniske intervensjonsstudier kan skyldes ulikheter i studiepopulasjon (friske/syke individer) og forskjeller vedrørende alder, kjønn, kosthold, røyking, grad av oksidativt stress og eventuelt andre konfunderende faktorer. Betydningen av vitamin C og E for forebygging av kardiovaskulære sykdommer er etter vår oppfatning ennå ikke avklart.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Knud Landmark

k.h.landmark@labmed.uio.no

Åsmund Reikvam

Institutt for farmakoterapi

Universitetet i Oslo

Postboks 1065 Blindern

0316 Oslo

Vitamin C (askorbinsyre) og E (α -tokoferol) har antioksidierende egenskaper, og skulle teoretisk kunne beskytte mot utvikling av aterosklerose. Resultatene av kliniske studier har ikke vært entydige, og vi har foretatt en systematisk vurdering av foreliggende litteratur.

Risikofaktorer for utvikling av stenose i a. carotis

Intima-media-tykkelsen i a. carotis er større hos menn enn hos kvinner, den øker med alderen og med økende kolesterolnivå, og den er et adekvat mål på generalisert aterosklerose (1, 2).

Økning av intima-media-tykkelsen synes å være knyttet til økt oksidativt stress (3, 4). Røykerelatert økning i intima-media-tykkelsen er funnet hos menn, men ikke hos yngre, premenopausale kvinner (5). Hos postmenopausale, røykende kvinner var det imidlertid en økt progrediering av aortaaterosklerose, hvilket indikerer at kvinnelige kjønnshormoner kan ha en beskyttende virkning (6). Røykere har økt oksidativt stress, endotel-funksjonen er forstyrret, og nivået av endotel-derivert relakserende faktor, som er identisk med nitrogen monoksid (NO), er redusert (7–10).

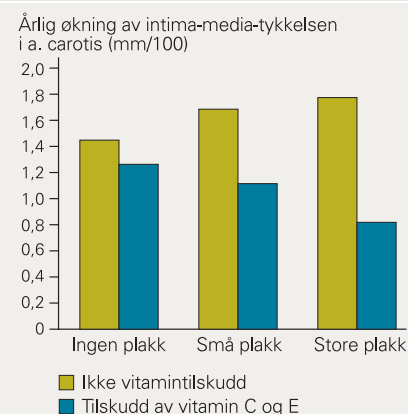
Carotisstenose og kardiovaskulære sykdommer

Det er en klar sammenheng mellom økningen av intima-media-tykkelsen i a. carotis og risikoen for senere kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt og hjerneslag) (1, 11–15). I en undersøkelse hvor 1 288 menn ble inkludert, var hver millimeter økning av intima-media-tykkelsen i løpet av 2,5 år ledsaget av en 2,14 ganger økt risiko for akutte koronare hendelser (13). Disse funn er blitt bekreftet i flere andre undersøkelser (14, 15).

Effekter på utvikling av carotisstenose

Flere observasjonelle studier og noen intervensjonsstudier har indikert at vitamin C og E kan beskytte mot utvikling av carotis-

Figur 1



Årlig økning av intima-media-tykkelsen i a. carotis hos individer uten/med vitamintilskudd. Store plakk er slike som okkluderer minst 20 % av lumendiameter. Omarbeidet etter (20)

stenose. Særlig røykende menn synes å ha nytte av denne behandlingen.

Observasjonelle undersøkelser

I en kohortundersøkelse fra USA ble nær 11 000 individer uten tegn til koronar hjertesykdom fulgt i tre år med ultralydmålinger av a. carotis (16). Progredieringen av intima-media-tykkelsen var større hos røykere enn hos dem som aldri hadde røykt. Hos eldre var det en signifikant invers sammenheng mellom inntak av vitamin C og intima-media-tykkelsen (17). Sammenhengen var ikke like sikker for vitamin E. I en annen studie var det en invers sammenheng mellom plasmakonsentrasjonen av vitamin E og preklinisk carotisaterosklerose hos middelaldrende kvinner uten symptomer på aterosklerotisk sykdom (18). Om lag 40 % av personene var røykere.



Hovedbudskap

- Observasjonelle studier har vist gunstig effekt av vitamin E på kardiovaskulære endepunkter, mens de fleste intervensjonsstudiene ikke har kunnet bekrefte dette
- Diskrepansen mellom de to typene studier kan skyldes ulikheter i studiepopulasjon og andre konfunderende faktorer

Tabell 1 Effekter av vitamin C og E på sannsynligheten for at intima-media-tykkelsen i a. carotis skal progrediere. Justert oddsratio og 95 % konfidensintervall (KI), logistisk regresjonsanalyse. Resultater fra en randomisert, placebokontrollert studie. Omarbeidet etter (19)

	Menn (n = 225)			Kvinner (n = 233)		
	Oddsratio	95 % KI	P-verdi	Oddsratio	95 % KI	P-verdi
Vitamin E (n = 115)	0,56	0,22–1,36	0,2	1,05	0,48–2,32	0,9
Vitamin C (n = 120)	0,44	0,19–1,06	0,07	1,08	0,49–2,36	0,9
Begge vitaminer (n = 113)	0,26	0,11–0,64	0,003	1,36	0,60–3,04	0,5

Randomiserte, kliniske intervensjonsstudier

Kombinasjon av vitamin C 500 mg/dag og vitamin E (d- α -tokoferol) 272 IE/dag hemmet i løpet av tre år progredieringen av intima-media-tykkelsen i a. carotis hos menn (19). Deltakerne i studien var friske individer i alderen 45–69 år. Intima-media-tykkelsen økte i gjennomsnitt 0,020 mm per år hos menn randomisert til placebo, mens den hos menn behandlet med vitaminer var 0,011 mm per år (p = 0,008). Effekten var størst hos røykende menn hvor økningen av intima-media-tykkelsen i forhold til placebo var 64 % lavere; hos ikke-røykende menn var økningen 30 % lavere. Sammenliknet med placebo hadde en høyere andel av de vitaminbehandlede ingen progrediering av intima-media-tykkelsen (74 %, oddsratio 0,26) (tab 1). Vitamin C og E gitt hver for seg hadde ingen signifikante effekter på progrediering av intima-media-tykkelsen selv om det var en trend i retning av mindre økning (tab 1). Hos kvinner var utviklingen av tykkelsen den samme i behandlings- og i placebogruppen (tab 1). Etter ytterligere tre års observasjonstid var de positive funnene hos menn de samme, og størst effekt ble funnet hos individer med store plakk i a. carotis (fig 1) (20).

Liknende funn er gjort i en annen studie hvor vitamin E 400 IE/dag i to år hos 189 eldre, røykende menn gav mindre økning av intima-media-tykkelsen enn placebo, 0,027 mm mot 0,050 mm (21). Ingen fikk vitamin C. Studien var liten og forskjellene var ikke statistisk signifikante. 35 % av de inkluderte individene hadde kardiovaskulær sykdom eller hypertensjon.

To andre studier har ikke kunnet bekrefte

disse funnene. I en av substudiene i Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-studien var det ingen effekt av vitamin E 400 mg/dag på progresjonen av intima-media-tykkelsen i arteria carotis (22). Inklusjonskriteriene var blant annet alder over 55 år, vaskulær sykdom eller diabetes mellitus. Majoriteten av pasientene var menn (75 %), andelen røykere var lav og vitamintilskuddet kom på toppen av annen adekvat terapi. Bare ca. 10 % brukte også vitamin C.

I en annen placebokontrollert undersøkelse (Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS)), hvor individer uten kliniske tegn til kardiovaskulær sykdom ble inkludert, hadde tre års behandling med vitamin E (dl- α -tokoferol) 400 IE/dag ingen effekt på progrediering av intima-media-tykkelsen (23). Gjennomsnittsalderen var omtrent 56 år, nær halvparten var menn og andelen røykere var lav. Behandlingen med vitamin E reduserte nivået av sirkulerende oksidert LDL.

Hos eldre pasienter med carotisstenose > 70 % var det, etter injeksjon av radiomerket LDL 24–72 timer før endarterektomi, en opphopning av LDL i skumcellene i aterosklerotiske plakk (24). Fire ukers forbehandling med vitamin E 900 mg/dag reduserte dette opptaket betydelig. Disse resultatene antyder potensielle mekanismer som kan være involvert når vitamin E påvirker økningen av intima-media-tykkelsen i a. carotis.

Effekter på kardiovaskulære hendelser

Observasjonelle og randomiserte intervensjonsstudier

I mange av de prospektive kohortundersøkelsene var et høyt inntak av vitamin E samt

kombinasjonen av vitamin C og E assosiert med lavere insidens og dødelighet av koronar hjertesykdom (25–29). I the Health Professionals Follow-up Study ble nær 40 000 menn uten tegn til koronar hjertesykdom, diabetes eller hypertensjon fulgt i fire år (25). De som inntok > 60 IE vitamin E/dag hadde signifikant lavere hyppighet av koronar hjertesykdom sammenliknet med dem som inntok < 7,4 IE/dag.

Det er rapportert at vitamin E kan ha en direkte effekt på koronararterier hos mennesker. I en prospektiv undersøkelse av 156 menn som ble operert med koronar bypass, var det en signifikant sammenheng mellom inntak av vitamin E og mindre progrediering av aterosklerose i koronararterier påvist ved angiografi (30).

I flere av de randomiserte, kliniske intervensjonsstudiene, hvor pasienter med høy kardiovaskulær risiko eller med manifest, kardiovaskulær sykdom ble inkludert, var det imidlertid ingen effekt på ulike kardiovaskulære hendelser av tilskudd av vitamin E (31–34), selv om to av studiene indikerte en viss nytte (35, 36). I HOPE-studien var det ingen effekt av 4,5 års behandling med vitamin E på en rekke kliniske endepunkter hos individer med tidligere koronarsykdom, slag, perifer vaskulær sykdom eller diabetes mellitus (34). Behandlingen kom på toppen av annen adekvat terapi.

Resultatene fra studien GISSI-Prevenzione har vært gjenstand for ulik fortolkning (35, 37). Vel 11 000 pasienter (ca. 85 % menn) med gjennomgått hjerteinfarkt ble inkludert til henholdsvis: omega-3-fettsyrer 1 g/dag (n = 2 836), vitamin E (dl- α -tokoferol) 300 mg/dag (n = 2 830), omega-3-fettsyrer + vitamin E (n = 2 830), og kontrollpasienter (ingen behandling) (n = 2 828) (35). Oppfølgingstiden var 3,5 år, og den aktuelle behandlingen kom på toppen av andre hjertemedikamenter. Effekten av vitamin E ble presentert på to måter: Vitamin E og vitamin E + omega-3-fettsyrer mot omega-3-fettsyrer + kontroller, og vitamin E mot kontroller. Det var små, men ikke-signifikante effekter av vitamin E på en rekke endepunkter når resultatene ble presentert på den første måten (tab 2). Imidler-

Tabell 2 Effekt av vitamin E på kardiovaskulære hendelser i en randomisert, kontrollert studie. Relativ risiko (RR) og 95 % konfidensintervall (KI). Omarbeidet etter (35)

	Vitamin E (også kombinasjoner) mot ikke vitamin E		Bare vitamin E mot bare placebo	
	RR (95 % KI)	Forandring (%)	RR (95 % KI)	Forandring (%)
<i>Kombinerende endepunkter</i>				
Død, ikke-fatal infarkt og ikke-fatal slag	0,95 (0,56–1,05)	-5,0	0,89 (0,77–1,03)	-11,0
Kardiovaskulær død, ikke-fatal infarkt og ikke-fatal slag	0,98 (0,87–1,10)	-2,0	0,88 (0,75–1,04)	-12,0
<i>Sekundær analyse</i>				
Kardiovaskulær død	0,94 (0,81–1,10)	-6,0	0,80 (0,65–0,99)	-20,0
Hjertedød	0,91 (0,76–1,08)	-9,0	0,77 (0,61–0,97)	-23,0
Koronar død	0,91 (0,76–1,09)	-9,0	0,75 (0,59–0,96)	-25,0
Plutselig død	0,86 (0,68–1,08)	-14,0	0,65 (0,48–0,89)	-35,0

tid hadde vitamintilskuddet en gunstig effekt på flere kardiovaskulære endepunkter når de ble presentert på den andre måten (tab 2). Reduksjonen i kardiovaskulær død og plutselig død var på henholdsvis 20 % og 35 %, og dette indikerer at reduksjonen i kardiovaskulær død nesten utelukkende var knyttet til en reduksjon i plutselig død (37). Hele 26 % av pasientene randomisert til vitamin E hadde seponert preparatet etter 3,5 år. Funn fra en dyremodell kan støtte denne hypotesen. Hyppigheten av eksperimentelt, iskemiutløst ventrikelflimmer ble redusert hos hunder behandlet med vitamin E (38).

Også andre pasienter med tegn til økt oksidativt stress og høy risiko for kardiovaskulære sykdommer kan tenkes å ha nytte av behandling med vitamin E samt kombinasjonen av vitamin C og E. Hemodialysepasienter med kardiovaskulær sykdom har økt oksidativt stress. I en studie hvor 196 pasienter ble inkludert (31 % kvinner), fikk 97 pasienter vitamin E 800 (α -tokoferol) IE/dag i gjennomsnitt 519 dager (39). Vel 40 % i de to gruppene fikk også vitamin C 100–500 mg/dag. Mange hadde koronar hjertesykdom, og forbruket av hjertemedikamenter var høyt. Vitamin E reduserte totalt antall kardiovaskulære hendelser og antall hjerteinfarkter (tab 3), men ikke total dødelighet og slaghyppighet (ikke vist).

Hjertetransplantasjon er forbundet med økt oksidativt stress, og tilskudd av vitamin C 500 mg pluss vitamin E (α -tokoferol) 400 mg/dag i ett år reduserte progredieringen av koronar aterosklerose sammenliknet med placebo (40).

Diskusjon

Vitamin C har vitamin E-sparende effekt (41). Når vitamin E blir oksidert til skadelige α -tokoferoksyldradikaler vil det vannløselige vitamin C regenerere disse radikale-ene til α -tokoferol (42, 43). Vitamin C er den viktigste antioksidanten i blodet, og den første som blir forbrukt ved oksidativt stress (42, 44). Vitamin E kan, dersom nivået av andre antioksidanter er lavt, virke som en prooksidant, og tilskudd av store doser vitamin E kan øke lipidperoksideringen i stedet for å redusere den (45, 46). Dette indikerer at nettopp vitamin C pluss vitamin E er en gunstig vitaminkombinasjon. Disse forholdene kan være én forklaring på hvorfor flere forsøk med vitamin E gitt alene har gitt negative resultater.

I den finske intervensjonsstudien hemmet bruk av vitamin C pluss E utviklingen av aterosklerose i a. carotis særlig hos røykende menn, som har økt oksidativt stress (19, 20). Det er derfor mulig at store doser av vitamin E og kombinasjonen av vitamin C og E kan være et gunstig supplement i primærpreventiv behandling av individer med høy risiko for kardiovaskulære sykdommer. Også pasienter med manifest aterosklerotisk sykdom kan tenkes å ha nytte av denne behandlingen, selv om resultatene ikke er entydige (35, 36, 39).

Tabell 3 Effekt av vitamin E-behandling på kardiovaskulære endepunkter hos hemodialysepasienter. Relativ risiko (RR) og 95 % konfidensintervall (KI). Randomisert, placebokontrollert studie. Omarbeidet etter (39)

	Vitamin E (n = 97)		Placebo (n = 99)		RR (95 % KI)	P-verdi
	Antall	(%)	Antall	(%)		
Kardiovaskulære endepunkter inkludert plutselig død	18	(18,6)	34	(34,3)	0,54 (0,33–0,89)	0,016
Kardiovaskulære endepunkter minus plutselig død	15	(15,5)	33	(33,3)	0,46 (0,27–0,78)	0,014
Hjerteinfarkt inkludert plutselig død	8	(8,2)	18	(18,2)	0,45 (0,20–0,99)	0,04
Hjerteinfarkt minus plutselig død	5	(5,2)	17	(17,2)	0,30 (0,10–0,80)	0,016

Det kan være flere årsaker til diskrepansen mellom funnene i de observasjonelle studiene og intervensjonsstudiene. Det har vært antydning at antioksidanter er mer effektive i å forhindre de tidlige stadiene av aterosklerose («fettstreker») enn de mer avanserte formene (instabile plakker, plakkraktur) som finnes hos pasienter med manifest kardiovaskulær sykdom (18, 47). Det er den sistnevnte type pasienter som i størst grad er blitt inkludert i de kliniske intervensjonsstudiene. Dette kan være én forklaring på hvorfor de mer gunstige effektene av vitamin C og E er funnet i de observasjonelle studiene, som stort sett har inkludert potensielt friske individer.

I de sekundærprofylaktiske studiene kom tilskudd med vitamin E og kombinasjonen av vitamin C og E på toppen av all annen adekvat behandling, inklusive lipidsenkende medikamenter. Dette var tilfellet for HOPE-studien (22, 34), som i stor grad har bidratt til dagens rådende oppfatning om at vitamin E ikke har noen plass i behandlingen av kardiovaskulære sykdommer. Resultatene fra studien i HOPE hvor vitamin E ikke hemmet progredieringen av intima-mediatykkelsen i a. carotis, er i samsvar med de negative funnene i hovedstudien (22, 34). Grunnen til de negative effektene av vitamin E i VEAPS kan være flere, blant annet var antall røykere svært lavt (under 5 %), og under halvparten var menn (23).

En annen forklaring på de gunstige resultatene i de observasjonelle studiene kan være at de individene som inntok store doser av de to vitaminene, var mer helsebevisste enn dem som inntok lite eller ingenting. Et kosthold rikt på antioksidanter har et lavere innhold av mettet fett og kolesterol og et høyere innhold av fiber. Slike og andre konfunderende faktorer må tas i betraktning når resultater fra observasjonelle studier skal vurderes. Av den grunn er beviskraften i de randomiserte studiene sterkere enn i de observasjonelle (48).

Hvilke doser som eventuelt skal benyttes er ikke avklart. I de sekundærprofylaktiske studiene har doseringen av vitamin C og E vært til dels svært høy, mens det er inntatt lavere mengder vitaminer i de observasjo-

nelle undersøkelsene. Anbefalt daglig inntak av vitamin C i de nordiske land og USA er henholdsvis 60 mg og 90 mg; de tilsvarende tall for vitamin E er 10 mg og 15 mg (49).

Betydningen av vitamin C og E for forebygging av kardiovaskulære sykdommer er etter vår oppfatning ennå ikke avklart.

Oppgitte interessekonflikter: Knud Landmark har mottatt honorar og/eller reisestøtte fra Pharmacia, Pfizer og Solvay og Åsmund Reikvam har mottatt reisestøtte og/eller honorar fra AstraZeneca, Aventis, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Pfizer.

Litteratur

- Aminbakhsh A, Mancini GBJ. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999; 22: 149–57.
- Wiegman A, Groot E de, Hutten BA et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004; 363: 369–70.
- Hulthe J, Wiklund O, Hurt-Camejo E et al. Antibodies to oxidized LDL in relation to carotid atherosclerosis, cell adhesion molecules, and phospholipase A₂. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 269–74.
- Salonen JT, Ylä-Herttua S, Yamamoto R et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883–7.
- Gariyep J, Denarie N, Chirone G et al. Gender difference in the influence of smoking on arterial wall thickness. *Atherosclerosis* 2000; 153: 139–45.
- Witterman J, Grobbee D, Valkenburg H et al. Cigarette smoking and the development and progression of aortic atherosclerosis. *Circulation* 1993; 88: 2156–62.
- Heitzer T, Ylä-Herttua S, Luoma J et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93: 1346–53.
- Miller ER, Appel LJ, Jiang L et al. Association between cigarette smoking and lipid peroxidation in a controlled feeding study. *Circulation* 1997; 96: 1097–101.
- Zeiger AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094–100.
- Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1161–7.
- Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP et al. American Heart Association Conference Proceedings. IV. Prevention and rehabilitation of stroke. Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507–17.

>>>

12. Inglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 934–40.
13. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245–9.
14. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
15. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
16. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. *JAMA* 1998; 279: 119–24.
17. Kritchevsky SB, Shimakawa T, Tell GS et al. Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness. *Circulation* 1995; 92: 2142–50.
18. Iannuzzi A, Celentano E, Panico SL et al. Dietary and circulating antioxidant vitamins in relation to carotid plaques in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 582–7.
19. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R et al. Antioxidant supplementation in atherosclerosis prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effects of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000; 248: 377–86.
20. Salonen RM, Nyyssönen K, Kaikkonen J et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression. *Circulation* 2003; 107: 947–53.
21. de Waart FG, Kok FJ, Smilde TJ et al. Effect of glutathione S-transferase M1 genotype on progression of atherosclerosis in lifelong male smokers. *Atherosclerosis* 2001; 158: 227–31.
22. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 919–25.
23. Hodis HN, Mack JW, LaBree L et al. Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106: 1453–9.
24. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E et al. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque. Effect of vitamin E supplementation. *Circulation* 2000; 101: 1249–54.
25. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450–6.
26. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444–9.
27. Knekt P, Reunanen A, Järvinen R et al. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1180–9.
28. Losonczy KG, Harris T, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 190–6.
29. Nguyen KN, Landmark K. Kan vitamin E forebygge utvikling av koronar hjertesykdom? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 1109–13.
30. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L et al. Serial angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduced progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA* 1995; 273: 1849–54.
31. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
32. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–33.
33. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S et al. Randomised trial of α -tocopherol and β -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 1715–20.
34. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events in 9 541 high-risk persons. *N Engl J Med* 2000; 342: 154–60.
35. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
36. Stephens NG, Parsons A, Schonfield PM et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease. *Lancet* 1996; 347: 781–6.
37. Lorgeril M de, Saleen P, Defaye P et al. Dietary prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2002; 23: 277–83.
38. Sebbag L, Forrat R, Canet E et al. Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on myocardial infarct size and ventricular arrhythmias in a dog model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1580–5.
39. Boaz M, Smetana S, Weinstein T et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213–8.
40. Fang JC, Kinley S, Beltrame J et al. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1108–13.
41. Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71: 725–31.
42. Packer JE, Slater TF, Wilson RL. Direct observation of a free radical interaction between alpha-tocopherol and radical-induced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. *Nature* 1979; 278: 737–8.
43. Jialal I, Grundy SM. Preservation of the endogenous antioxidants in low density lipoprotein by ascorbate but not probucol during oxidative modification. *J Clin Invest* 1991; 87: 597–601.
44. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6377–81.
45. Kontush A, Finckh B, Karten B et al. Antioxidant and prooxidant activity of α -tocopherol in human plasma and low density protein. *J Lipid Res* 1996; 37: 1436–48.
46. Neutžil J, Thomas SR, Stocker R. Requirement for, promotion, or inhibition by α -tocopherol of radical-induced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. *Free Rad Biol Med* 1997; 22: 57–71.
47. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002; 105: 2107–11.
48. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 2000; 342: 1907–9.
49. Meltzer HM, Haugen M, Alexander J et al. Vitamin- og mineraltilskudd – nødvendig for god helse? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1646–9.