

## Les antioxydants essentiels : mise à jour sur leurs applications thérapeutiques

**Diane L. McKay, PhD et Jeffrey B. Blumberg, PhD, Laboratoire de recherche sur les antioxydants  
Jean Mayer, USDA Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston (MA) USA**

Au cours des 5 dernières années, la croissance rapide des connaissances sur les caroténoïdes et les antioxydants polyphénoliques, particulièrement les flavonoïdes, de même que les percées thérapeutiques concernant l'usage des antioxydants cellulaires, comme l'acide alpha-lipoïque et la coenzyme Q10, semblent avoir détourné l'attention de certains professionnels des soins de santé de l'évolution continue que connaissent certaines applications d'antioxydants alimentaires essentiels, tels que les vitamines C et E, ainsi que l'oligo-élément sélénium. Par le passé, la recherche sur ces micro-éléments a été concentrée sur la présentation de syndromes de carence à la suite d'apports alimentaires très faibles. Les principales sources alimentaires riches en ces éléments sont présentées au Tableau 1<sup>1</sup>. Des études récentes continuent toutefois de s'avérer prometteuses et de dévoiler plusieurs applications thérapeutiques pour ces antioxydants, comme supplément. Bien que quelques études aient soulevé la controverse quant au potentiel de danger de ces éléments utilisés comme supplément, particulièrement en ce qui concerne la vitamine E<sup>2</sup>, la vaste majorité des rapports continuent d'appuyer leur longue réputation de sécurité ainsi qu'un rapport bénéfice-risque élevé. On pense par exemple au sommaire de 29 études cliniques de Hathcock et al.<sup>3</sup> sur la vitamine C, auxquelles participaient 25 815 sujets, et de 24 études cliniques portant sur la vitamine E auxquelles participaient 86 092 sujets. Cette revue fait brièvement le point sur des applications thérapeutiques des suppléments de vitamines C et E, et de sélénium, dans diverses situations.

### VITAMINE C

#### Grossesse

Dans le cadre d'un essai randomisé et comparatif en double insu auprès de 109 femmes enceintes qui fréquentaient une clinique prénatale de Mexico, Casanueva et al.<sup>4</sup> ont trouvé qu'un supplément quotidien, administré durant les semaines 20 à 26 de grossesse, à raison de 100 mg de vitamine C, qui s'ajoute à une alimentation qui en fournit un apport moyen de 65 mg par jour, causait une diminution de 74 % (RR: 0.26; 95% CI: 0.078, 0.837) de l'incidence de rupture prématurée de la membrane (RPM) chorio-amniotique. La RPM chorio-amniotique est une cause établie d'accouchement prématuré et est associée à des taux accrus de mortalité et de morbidité maternelles et néonatales à l'échelle mondiale. Des preuves cliniques portent à croire que des espèces oxygénées radicalaires peuvent contribuer à la RPM chorio-amniotique. Après une intervention de 16 semaines, à l'aide de vitamine C, l'incidence de RPM chorio-amniotique dans le groupe qui recevait le supplément se situait à 7,89 %, par rapport à 24,5 % chez le groupe qui recevait un placebo (P = 0.018). Bien que les concentrations plasmatiques maternelles de vitamine C n'aient pas été touchées par le supplément, sans doute en raison d'hémodilution et du transport actif vers le fœtus, les concentrations leucocytaires de vitamine C ont augmenté durant les quatre premières semaines de supplémentation et, à la semaine 8, elles avaient connu une montée significative (P = 0.005). La concentration leucocytaire moyenne dans le groupe qui prenait de la vitamine C est passée de 17,26 à 22,17 µg/10<sup>8</sup> cellules, alors que les taux observés dans le groupe recevant un placebo diminuaient, de 17,50 à 15,23 µg/10<sup>8</sup> cellules (entre sujets, différences : P < 0.001). Les leucocytes concentrent et emmagasinent la vitamine C, fournissant ainsi un indicateur plus fiable du bilan nutritionnel en vitamine C que le plasma. Selon les auteurs, l'acide ascorbique des leucocytes peut être utile en tant qu'indicateur fonctionnel du risque de RPM chorio-amniotique et indiquer une recommandation en faveur de la supplémentation en vitamine C.

La rupture prématurée des membranes avant terme, qui constitue un autre facteur d'importance primordiale à la mortalité et à la morbidité néonatale, est associée à 40 à 50 % des accouchements nécessitant l'admission à l'unité néonatale des soins intensifs. Dans le cadre d'un essai randomisé et comparatif en double insu mené par Borna et al.<sup>5</sup>, 60 femmes enceintes, admises à l'hôpital en raison de RPM avant terme au cours des semaines 26 à 34 de la gestation, ont reçu une combinaison de vitamine C (500 mg) et de vitamine E (400 U.I.), ou un placebo, chaque jour, jusqu'à l'accouchement. Cette supplémentation a prolongé de façon significative la période de latence chez les femmes en RPM avant terme, de 3,5 ± 4,0 jours chez les sujets du groupe témoin à 10,5 ± 5,2 jours chez les femmes qui prenaient le supplément (P = 0.003). Le prolongement de la grossesse chez les femmes en RPM avant terme peut faire diminuer la morbidité gestationnelle liée à l'âge qui est associée aux naissances avant terme. Alors que cette prolongation peut faire accroître le risque de facteurs de morbidité néonatale, aucune différence significative n'a été notée entre les groupes de cette étude pour ce qui est de la chorioamniotite, de l'endométriose postpartum, de l'admission à l'unité néonatale des soins intensifs, de la sepsis néonatale, de syndrome de détresse respiratoire ou de décès néonatal.

#### Asthme infantile

La combinaison des vitamines C et E a connu du succès auprès d'enfants asthmatiques pour faire diminuer la réaction inflammatoire nasale aux polluants dans l'air. À l'aide d'études de conception randomisée et comparative, Sienna-Monge et al.<sup>6</sup> ont investigué l'impact de la supplémentation quotidienne à raison de 250 mg de vitamine C et de 50 mg de vitamine E pendant 4 mois sur la réaction inflammatoire des voies aériennes attribuée à l'exposition à l'ozone chez 117 enfants asthmatiques, à Mexico. La réaction inflammatoire nasale aiguë était évaluée par l'analyse de l'interleukine (IL)-6 et IL-8, de l'acide urique et du glutathion total, obtenus à la suite d'un lavage nasal. Les enfants qui recevaient un placebo ont démontré une augmentation significative de IL-6 et de IL-8 en réaction à l'exposition à l'ozone, alors qu'aucune augmentation n'a été perçue chez ceux qui recevaient les suppléments d'antioxydants. Les résultats de cet essai clinique sont constants avec ceux d'études expérimentales et épidémiologiques ayant avancé que la supplémentation à l'aide d'antioxydants peut moduler des changements aigus

dans la fonction pulmonaire, tels qu'observés chez des personnes exposées à des polluants pro-oxydants de l'air.

#### Goutte et maladie rénale

Selon Huang et al.<sup>7</sup>, la supplémentation à raison de 500 mg/j, de vitamine C peut faire baisser les taux sériques d'acide urique et, par conséquent, s'avérer bénéfique pour prévenir et gérer la goutte et d'autres maladies liées à l'urate. Des taux sériques élevés d'acide urique peuvent causer l'apparition de cristaux dans les articulations et les reins, et mener au développement de la goutte et de calculs rénaux. L'hyperuricémie peut aussi causer des maladies rénales ou en favoriser la progression. Dans le cadre d'une étude randomisée et comparative réalisée auprès de 184 adultes non fumeurs de la région de Baltimore (MD), la supplémentation à raison de 500 mg/j, de vitamine C pendant 2 mois a fait diminuer de façon significative les taux sériques d'acide urique, lorsque comparée à un placebo (-0.5 mg/dL vs. +0.09 mg/dL; P < 0.001). La différence entre les deux groupes demeure significative après avoir procédé à l'ajustement en vertu de l'âge, du sexe et des concentrations sériques de départ d'acide urique et d'acide ascorbique. Chez les 21 sujets classés comme hyperuricémiques au départ (acide urique sérique > 7,0 mg/dL), la supplémentation a même fait chuter davantage l'acide urique sérique (-1,5 mg/dL; P < 0.001). Les changements constatés dans les concentrations d'acide urique présentaient une corrélation inverse avec ceux de l'acide ascorbique sérique. La supplémentation a aussi eu un effet positif sur le débit de filtration glomérulaire (DFG), lequel constitue un mécanisme possible de réduction des taux sériques d'acide urique. La supplémentation en vitamine C a fait augmenter le DFG estimé de façon significative par comparaison à un placebo (P = 0.02). Ces résultats demeurent constants à la suite d'analyses par sous-groupe, incluant l'âge, le sexe, la race, l'indice de poids corporel, les maladies chroniques, l'usage de diurétique, ainsi que le quartile au point de départ des concentrations sériques d'acide urique et d'acide ascorbique comme catégories.

#### Fibrillation auriculaire

Lors d'un essai mené par Korantzopoulos et al.<sup>8</sup>, 44 patients souffrant de fibrillation auriculaire persistante (FA), la forme d'arythmie la plus courante que l'on rencontre en pratique clinique, ont été traités par cardioversion électrique afin de restaurer un rythme cardiaque normal, puis ont été randomisés pour recevoir soit 1 000 mg/j, de vitamine C, soit aucun autre traitement, pour les 7 prochains jours. Des indices d'inflammation, incluant la leucocytémie, la protéine C-réactive (CRP), la fibrinogène et la ferritine, ont fait l'objet d'examen sur une période de temps suivant la cardioversion. Les investigateurs ont trouvé que la supplémentation en vitamine C faisait chuter le taux de récurrence hâtive après une cardioversion réussie et atténuait l'inflammation qui y est associée. Une semaine après une cardioversion réussie, 4,5 % des patients qui recevaient un supplément de vitamine C avaient connu un épisode de récurrence de FA, contre 36,3% des patients du groupe témoin (P = 0.024). Aucune différence significative n'a été observée dans les indices d'inflammation chez le groupe témoin, alors que les taux associés à la leucocytémie, à la protéine C-réactive et à la fibrinogène dans le groupe qui recevait un supplément démontraient une baisse significative par rapport aux taux de départ.

### VITAMINE E

#### Traitement contre le cancer au cou et à la tête

Les effets de la supplémentation en vitamine E des patients qui présentent un cancer au cou et à la tête et qui ont soufferts d'effets secondaires à la suite de radiothérapie ont fait l'objet d'un examen dans le cadre de deux études récentes. Des données préliminaires de Chan et al.<sup>9</sup> laissent entendre que la supplémentation quotidienne en vitamine E peut améliorer la fonction cognitive de patients qui développent de la nécrose au lobe temporal à la suite de radiothérapie ayant pour but de traiter des lésions au cerveau, sous un diagnostic de carcinome du nasopharynx. Après un an, les 19 patients ayant reçu 2 000 U.I. de vitamine E chaque jour présentaient des pointages significativement plus élevés lors de tests mesurant les capacités cognitives dans l'ensemble (P = 0.035), la mémoire verbale (P = 0.036), la mémoire visuelle (P = 0.007) et la fonction exécutive (tel que mesurée par le test de flexibilité *Cognitive Flexibility Test*; P = 0.04) par comparaison aux patients du groupe témoin (n = 10).

Lors d'études antérieures, la vitamine E a démontré une action synergique avec la pentoxifylline (PTX), un dérivé de méthylxanthine, pour exercer un effet antitibieux chez des patients qui présentaient des fibroses et nécroses radio-induites graves. Plus récemment, Delanian et al.<sup>10</sup> ont démontré que cette combinaison pouvait aussi être efficace dans le traitement de l'ostéoradionécrose (ORN). L'ORN, une blessure grave à retardement qui survient lorsque l'os ne réussit pas à se rétablir, attaque typiquement la mandibule, le plus souvent dans une période de 6 mois à 5 ans après la fin du traitement de radiothérapie (RT) à la suite d'un cancer au cou ou à la tête. Les 18 patients que comptait cette étude avaient auparavant subi des traitements de radiothérapie en raison de tumeurs malignes au cou et à la tête, situées principalement dans la cavité orale ou l'oropharynx. La période moyenne de latence entre la fin du traitement de RT et la survenue d'ORN était de 4,1 ± 4,3 ans (échelle de 0,5-14 ans). Tous les patients ont reçu, chaque jour, une combinaison de 1 000 U.I. de vitamine E et de 800 mg de PTX pendant au moins 6 mois. Les 8 cas les plus graves, soit ceux d'ORN progressive active, recevaient aussi du clodronate, un diphosphonate qui inhibe la destruction ostéoclastique osseuse. À 6 mois, la longueur moyenne de nécrose des tissus mous en superficie et la régression relative se trouvaient réduites de 84 %, et le pointage d'évaluation des blessures SOMA (*subjective objective medical management and analytical evaluation of injury*) quant à la gravité des symptômes avait connu une augmentation de 67 %, et 89 % des patients s'étaient complètement rétablis.

#### Hépatite C

La peroxydation lipidique peut jouer un rôle important dans l'évolution de dommages au foie, comme la fibrogénèse et la progression d'une cirrhose, chez des patients atteints du virus de l'hépatite C (VHC). Ota et al.<sup>11</sup> ont examiné les effets de la supplémentation en vitamine E (500 mg/j, de d-α-tocophérol) chez 8 patients atteints de VHC et ont comparé les résultats obtenus avec les effets remarqués chez 9 sujets en santé. Tous les patients étaient traités à l'externe à l'hôpital *Kawasaki Medical School Hospital*, au Japon. La vitamine E était administrée 3 fois par jour – à raison de 200 mg le matin et l'après-midi, et de 100 mg dans la soirée, pendant 12 semaines. Les taux d'acide arachidonique, d'acide docosahexaénoïque, ainsi que le rapport acides gras polyinsaturés saturés dans les phospholipides des membranes des globules rouges étaient significativement plus bas, au point de départ, chez les patients atteints du VHC par comparaison avec les sujets du groupe témoin. Aux semaines 8 et 12 après la supplémentation en vitamine E, ces paramètres étaient élevés chez les patients atteints de VHC, aux mêmes niveaux que ceux des sujets sains; donc, aucune différence significative n'a été enregistrée entre les patients et les sujets sains après l'intervention, laissant croire à la restauration d'une fonction plus normale chez les patients du VHC.

#### Cancer de la prostate

Afin de déterminer l'effet du sélénium et de la vitamine E sur les tissus sanguins et prostatiques, Kim et al.<sup>12</sup> ont randomisé 39 patients qui présentaient un cancer de la prostate localisé cliniquement afin qu'ils reçoivent soit de la vitamine E (400 U.I. d'acétate de *all rac*-α-tocophérol), du sélénium (200 µg de L-sélénométhionine), une combinaison des deux ou un placebo, pendant 3 à 6 semaines avant de subir une prostatectomie. Chaque patient recevait également un supplément de multivitamines et de vitamine C (250 mg). Des hommes du même âge et en santé ont participé comme groupe témoin (n = 29) à cette étude de faisabilité préopératoire factorielle 2 x 2, qui s'est déroulée en complément à l'essai de phase III en cours sur la prévention du cancer par le sélénium et la vitamine E. Des analyses pondérées du profil de masse de protéines sériques lipophiles de faible poids moléculaire (2 – 13,5 kDa) ont montré des changements de classification de modèle protéomique qui est passé de cancéreux à sains chez certains patients après la supplémentation, le traitement en combinaison ayant occasionné les changements associés avec un bilan sans cancer de la prostate qui furent les plus significatifs.

### SÉLÉNIMUM

#### Immunité

Au Royaume-Uni, Broome et al.<sup>13</sup> ont évalué les effets de la supplémentation en sélénium sur les changements fonctionnels d'un bilan immunitaire dans le cadre d'une étude en

double insu. Des sujets sains en apparence dont les concentrations plasmatiques de sélénium étaient <1,2 µmol/L ont été randomisés pour recevoir 50 ou 100 µg de sélénium (en sélénite de sodium) ou un placebo, chaque jour, pendant 15 semaines. Après 6 semaines, tous les sujets ont reçu le virus vaccinal de polyomyélite vivant atténué sous forme orale. Les chercheurs ont trouvé que la supplémentation en sélénium faisait augmenter la réponse immunitaire cellulaire au vaccin contre la polio par l'entremise d'une production accrue d'interféron-γ (IFN-γ) et d'autres cytokines, d'un pic hâtif de la prolifération des lymphocytes T et d'une augmentation des lymphocytes T auxiliaires. La prolifération des lymphocytes T est survenue une semaine plus tôt dans le groupe qui recevait un supplément par rapport au groupe témoin, ce qui laisse entendre que les sujets qui prenaient le supplément avaient la capacité de générer une réponse immunitaire plus rapidement au virus. Le pic d'émission de IFN-γ était plus élevé dans le groupe qui prenait le supplément de 100 µg par rapport au groupe témoin, laissant supposer une relation dose-réaction entre le sélénium et la réponse immunitaire. Les sujets ayant reçu un supplément montraient également une clairance plus rapide du poliovirus. Fait intéressant, chez les sujets du groupe témoin, on a observé des mutations du poliovirus atténué, un effet qui n'était pas apparent chez le groupe recevant un supplément de sélénium.

#### Cassures chromosomiques

Lors d'une étude pilote menée par Kowalska et al.<sup>14</sup>, la fréquence des cassures chromosomiques a été mesurée selon les porteurs de BRCA1 à la suite de supplémentation en sélénium. Le produit du gène BRCA1 joue un rôle dans la réparation des cassures d'ADN double brin. Des preuves laissent supposer qu'une sensibilité accrue aux cassures d'ADN contribue au phénotype du cancer chez les femmes qui sont nées avec des mutations hétérozygotes constitutionnelles de ce gène, ce qui fait augmenter grandement leur facteur de risque de cancer du sein et des ovaires. Au point de départ, les porteurs de mutation de BRCA1 présentaient des fréquences moyennes de cassures chromosomiques par cellules, induites par la bléomycine, significativement plus grandes que leurs parents non porteurs et en santé, qui agissaient comme témoins (26 paires de cas-témoins). Parmi les 35 femmes qui présentaient des mutations de BRCA1 à qui on administrait chaque jour, pendant 1 à 3 mois, 0,4 mL d'une solution éthanolique orale de sélénite de sodium, fournissant environ 276 µg de sélénium, la fréquence de cassures chromosomiques était grandement réduite à des niveaux comparables à ceux des témoins non porteurs. Dans chaque cas, le taux de cassures chromosomiques post-supplémentation affichait un déclin significatif par rapport au taux de départ. Les investigateurs laissent entendre que les porteurs de BRCA1 sont particulièrement sensibles au stress oxydatif et aux blessures de l'ADN, et que cette situation peut être atténuée par le sélénium alimentaire.

#### Lymphoedème

Il survient un lymphoedème lorsqu'un excès de liquide interstitiel s'accumule à la suite d'une interruption de débit lymphatique dans les ganglions lymphatiques. Chez les patients cancéreux, un lymphoedème secondaire peut survenir à la suite de dommages aux vaisseaux lymphatiques attribuables à une chirurgie; on pense à une dissection d'un ganglion lymphatique ou à la radiothérapie. Le traitement de lymphoedème par le sélénium chez des patients présentant un cancer du cou et de la tête a fait l'objet d'un examen dans le cadre de deux études allemandes récentes. Dans la branche de l'étude qui comportait des patients souffrant de lymphoedème chronique, la production de radicaux libres augmentait à la suite de lymphostase, de compression mécanique des tissus et de l'inflammation chronique déclenchée par un excès de protéines interstitielles et de débris cellulaires. Cette condition favorise toute une gamme de processus de dégénérescence, une aggravation de lymphostase et l'inflammation par fibrose tissulaire.

Bruns et al.<sup>15</sup> ont traité 36 patients souffrant de cancer dans la région du cou et de la tête et qui présentaient des cas de lymphoedème persistant progressif ou étendu, à raison de 350 µg de sélénite de sodium/m<sup>2</sup> de surface corporelle, administré chaque jour, pendant 4 à 6 semaines. Les paramètres auto-évalués de qualité de vie ont connu une amélioration significative entre le point de départ et la fin du traitement. Après 4 semaines, 75 % des patients avaient connu une amélioration d'un point ou plus selon le système de pointage de Miller, alors que 63 % affichaient une amélioration d'un stade ou plus selon le système de pointage de Foldi. Après la supplémentation en sélénium,

65 % des 20 patients qui présentaient initialement une oedème interstitiel endolaryngé ont vu l'enflure réduite à des niveaux normaux. Des résultats microlaryngoscopiques ont été utilisés pour évaluer le degré d'enflure dans les voies endolaryngées et pour confirmer que la trachéostomie n'était plus nécessaire pour ces patients. On a rapporté que le supplémentation de sélénium était bien tolérée, sans présence d'effets secondaires adverses. Les auteurs concluent que la supplémentation en sélénium avait un effet bénéfique sur un lymphoedème secondaire au cou et à la tête causé par la radiothérapie seule ou en combinaison avec une chirurgie.

**Tableau 1. Sources alimentaires des micro-éléments antioxydants essentiels**

Micro-éléments (unités)	Unités/mesure courante	% RAR
<b>Vitamine C (mg)</b>		
Poivron, rouge	283 mg /tasse	377
Pêches, tranches, congelées	236 mg /tasse	315
Jus d'orange	124 mg /tasse	165
Poivron, vert	120 mg /tasse	160
Fraises, crues	98 mg /tasse	131
Choux de Bruxelles, cuits	97 mg /tasse	129
Oranges, crues	95 mg /tasse	127
Jus de pamplemousse	94 mg /tasse	125
Brocoli, cru	79 mg /tasse	105
Pois à coque, bouillis	77 mg /tasse	103
<b>Vitamine E (alpha-tocophérol, mg)</b>		
Pâte de tomates, boîte	11,3 mg /tasse	75
Graines de tournesol, rôties	7,4 mg /tasse	49
Amandes	7,3 mg /oz	49
Huile de tournesol	5,6 mg /c. à table	37
Produits de tomates, boîte	5,1 mg /tasse	34
Huile de carthame	4,6 mg /tasse	31
Feuilles de navet, congelées	4,4 mg /tasse	29
Noisettes	4,3 mg /oz	29
Épinards, cuits	3,7 mg /tasse	25
Feuilles de pissenlit, cuites	3,6 mg /tasse	24
<b>Sélénium (µg)</b>		
Noix du Brésil	543 µg /oz	987
Noix mélangées	119 µg /oz	216
Abattis de poulet, cuits	86 µg /tasse	156
Farine de blé entier	85 µg /tasse	155
Salade de thon	85 µg /tasse	155
Abattis de dinde, cuits	84 µg /tasse	153
Orge, cru	75 µg /tasse	136
Hoplostète orange, cuit	75 µg /3 oz	136
Flétan, cuit	40 µg /3 oz	73
Saumon, cuit	40 µg /3 oz	73

La Revue Whitehall-Robins est une publication de Wyeth soins de santé inc. qui aborde les questions d'actualité reliées à la place des vitamines et des minéraux dans la prévention de la maladie et la promotion de la santé. Des exemplaires gratuits du document sont distribués aux professionnels de la santé qui s'intéressent à la nutrition.

#### Rédaction : Wyeth soins de santé inc.

Pour nous faire parvenir des commentaires ou faire ajouter son nom à la liste d'envoi de La Revue Whitehall-Robins, prière d'écrire à l'adresse suivante:

**La rédaction, La Revue Whitehall-Robins, 5975 Whittle Road, Mississauga, ON L4Z 3M6**

Pour les numéros précédents ou pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la section professionnelle Centrum, sur notre site Internet à [www.centrumvitamins.ca](http://www.centrumvitamins.ca).

© 2006 – Mars. On peut reproduire des extraits de ce document, à condition d'en mentionner la source.

#### Références

1. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18. Nutrient Data Laboratory Home Page: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>; 2005.
2. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Int Med* 2005;142:37-46.
3. Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, et al. Vitamins E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr* 2005;81:736-45.
4. Casanueva E, Ripoli C, Tolentino M, Morales RM, Pfeffer F, Vilchis P, et al. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2005;81:859-63.
5. Borna S, Borna H, Daneshbod B. Vitamins C and E in the latency period in women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet* 2005;90:16-20.
6. Sienna-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Moreno-Macias H, Reyes-Ruiz NI, Del Rio-Navarro BE, Ruiz-Navarro MX, et al. Antioxidant supplementation and nasal inflammatory responses among young asthmatics exposed to high levels of ozone. *Clin Exp Immunol* 2004;138:317-22.
7. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1843-7.
8. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, et al. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int J Cardiol* 2005;102:321-6.
9. Chan AS, Cheung MC, Law SC, Chan JH. Phase II study of alpha-tocopherol in improving the cognitive function of patients with temporal lobe radionecrosis. *Cancer* 2004;100:398-404.
10. Delanian S, Depond J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck* 2005;27:114-23.
11. Ota Y, Sasagawa T, Suzuki K, Tomioka K, Nagai A, Niiyama G, et al. Vitamin E supplementation increases polyunsaturated fatty acids of RBC membrane in HCV-infected patients. *Nutrition* 2004;20:358-63.
12. Kim J, Sun P, Lam YW, Troncoso P, Sabichi AL, Babaian RJ, et al. Changes in serum proteomic patterns by presurgical alpha-tocopherol and L-selenomethionine supplementation in prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1697-702.
13. Broome CS, McArdle F, Kyle JAM, Andrews F, Lowe NM, Hart CA, et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr* 2004;80:154-62.
14. Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, Zajacki S, Huzarska J, Gorski B, et al. Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1302-6.
15. Bruns F, Buntzel J, Mucke R, Schonekaes K, LKisters K, Micke O. Selenium in the treatment of head and neck lymphedema. *Med Princ Pract* 2004;13:185-90.