

# Vitamin E

M. P. Look

Was genau ist eigentlich Vitamin E, wissen Sie's? Verzeihen Sie die schulmeisterliche Frage; aber vor dem Hintergrund neuer Erkenntnisse und auch angesichts der voreilig veröffentlichten Meinung anderer, lohnt es sich, Präzisionen zum Thema Vitamin E vorzunehmen (das *Deutsche Ärzteblatt* titelte am 16 März 2005 „*Das Projekt einer protektiven Wirkung von Vitamin E dürfte damit endgültig ad acta gelegt werden.*“). Man verwendet den Begriff „Vitamin E“ häufig ohne zu wissen, dass es acht natürliche Mitglieder der Vitamin E-Familie in der menschlichen Diät gibt; je vier Tokopherole ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tokopherol) sowie vier Tokotrienole ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tocotrienol); ein oberflächlicher Umgang mit der biochemischen Vitamin E-Nomenklatur, der heute nicht mehr angemessen ist.

## Die Vitamin E-Familie

### Tokopherole und Tokotrienole

Tokopherole und Tokotrienole sind eine Klasse phenolischer Verbindungen pflanzlichen Ursprungs [1]. Die Tokotrienole besitzen im Gegensatz zu den Tokopherolen ungesättigte Phanyl-Schwänze, sind aber ansonsten an der Phenolgruppe den Tokopherolen gleich (Abb.1). Die in menschlichem Gewebe am höchsten konzentrierte Form ist das  $\alpha$ -Tokopherol. Dies interessanterweise, obwohl etwa in der US-Diät der Anteil des  $\gamma$ -Tokopherol wegen der hohen Aufnahme vegetabiler Öle und Soja größer ist (~ 70%), als der anderer Tokopherole. Das hepatische  $\alpha$ -Tokopherol Transfer Protein ( $\alpha$ -TTP) ist verantwortlich dafür, dass aus den via Portalvene angebotenen E-Vitaminen der Nahrung das  $\alpha$ -Tokopherol selektiv im Blut aufkonzentriert wird, indem das  $\alpha$ -TTP die Inkorporierung von  $\alpha$ -Tokopherol in die Lipoproteine privilegiert [2], [3]; die Erklärung für die mengenmäßige Dominanz des  $\alpha$ -Tokopherols im Serum und den meisten extrahepatischen Geweben. (Abb. 2). Dennoch sind in allen Geweben auch die demethylierten Formen, insbesondere das  $\gamma$ -Tokopherol,

in immerhin mikromolaren Konzentrationen zu finden.

Tokopherole fungieren durch ihre phenolischen OH-Gruppen als so genannte Ketten brechende Antioxidantien. Sie unterbrechen radikalische Lipid Peroxidationen, die sich ansonsten weit über Membranen von Zellen und Organellen hinweg fortpflanzen und dabei Schäden setzen würden. Das nach der Interaktion mit Radikalen entstandene Tokopheryl-Radikal ist aufgrund seiner aromatischen Struktur und sterischer Effekte durch die phenolischen Methylgruppen stabiler und weniger reaktiv als das abgefangene Lipid-Radikal. Per saldo ergibt sich damit ein positiver Effekt, unter der Prämisse, dass es gut ist, schädliche Lipid- oder Hydroxyl-Radikale zu entgiften. Später wird das Tokopheryl-Radikal, etwa durch Vitamin C, zurück zum aktionsbereiten Tokopherol reduziert.

*Tocotrienols: Constitutional Effects in Aging and Disease*, so lautet der Titel einer Übersichtsarbeit, die 2005 im Journal of Nutrition von Schaffer erschien [4]. Tokotrienolquellen sind Palmöle und Reiskleie. Die Serumkonzentrationen beim Menschen erreichen 1  $\mu$ Mol/L. Fütterungsversuche an Versuchstieren zeigten Anstiege der Tokotrienolkonzentrationen in Fettgewebe, Haut, Myokard und ZNS, so dass von guter Resorption und Distribution in verschiedenen Geweben auszugehen ist.

Tokotrienole schützten laut einer Untersuchung besser vor Peroxyd-Induzierter Hämolyse und LDL-Oxidation als Tokopherole oder Vitamin C [4]. Außerdem besitzen sie weitere Eigenschaften, die von den Tokopherolen nicht ausreichend übernommen werden können, beispielsweise die Milderung der Neurotoxizität von Glutamat [5]. In einer Studie zur Proliferationshemmung prämaligener Brustkrebszellen von Mäusen waren die Tokotrienole den Tokopherolen ebenfalls überlegen [6].

Eine weitere wichtige Eigenschaft der Tokotrienole ist ihre Fähigkeit, die Nettowirkung der HMG-Co-A Reduktase, des Schlüsselenzyms der Cholesterin Biosynthese, zu reduzieren; also Cholesterinsenkung. Tokotrienole steigern



den Abbau der HMG-Co-A Reduktase und vermindern die mRNA-Translation zum fertigen Enzym. Dementsprechend führte die Gabe von Tokotrienol-reicher Reiskleie an hypercholesterinämische Personen in einer 2002 publizierten Studie zu einer signifikanten Verbesserung des Lipidprofils [7]. Die Datenlage zu klinischen Effekten der Tokotrienole ist jedoch insgesamt noch unzureichend.

Über den Mechanismus der HMG-Co-A-Reduktase-Hemmung werden den Tokotrienolen auch die bereits beschriebenen antineoplastischen Effekte zugeschrieben.

## Vitamin E – historisch

Wenn es acht E-Vitamere gibt, warum war dann traditionell – und ist auch heute noch – für viele lediglich das  $\alpha$ -Tokopherol „das“ Vitamin E?

Die Begründung hierfür liegt in der Behauptung  $\alpha$ -Tokopherol sei biologisch aktiver als seine demethylierten Vettern und die Tokotrienole [8]. *Hensely et al.*, die Autoren einer empfehlenswerten Übersichtsarbeit neueren Datums, bezeichnen dies als „eine unvorsichtige Verallgemeinerung, die aufgrund von Missinterpretationen älterer Literatur und ohne Berücksichtigung des historischen Kontext vorgenommen wurde“ [9].

In der Wissenschaftsgeschichte beginnt  $\alpha$ -Tokopherol seine Karriere zwischen 1922 und 1960 als Fertilität erhaltende Verbindung. Fehlte es in einer experimentellen Diät, wurden Versuchstiere (Nager, Vögel) unfruchtbar [10], [11], [12], [13], [14]. Anhand dieser ersten erkannten Funktion als Fertilitätsfaktor wurden folgerichtig auch die übrigen Tokopherolanaloga bewertet. In standardisierten Fertilitäts-Assays erwies sich beispielsweise das  $\gamma$ -Tokopherol als nur 10 Prozent und  $\beta$ -Tokopherol als 54 Prozent effektiv im Vergleich zum  $\alpha$ -Tokopherol [15].

Auch für eine weitere Eigenschaft, nämlich als Antioxidans zu fungieren, wurden die verschiedenen E-Vitamere auf den Prüfstand gestellt. Man bediente sich in-vitro Assays, in denen ihre Kapazität, Oxyradikale und Lipid-Radikale abzufangen, untersucht wurde [16]. Schließlich wurden die Vitamin E-Spezies noch nach ihrer Fähigkeit, die radikal-induzierte Hämolyse von Erythrozyten in-vitro zu inhibieren, bewertet [17].  $\gamma$ -Tokopherol besaß hier in einem Experiment nur 30 Prozent der Kapazität von  $\alpha$ -Tokopherol, die Hämolyse von Erythrozyten unter Peroxyd-Stress zu verlangsamen.

In diesen Funktionen lag also ebenfalls das  $\alpha$ -Tokopherol vorne und man mag rückblickend Verständnis dafür aufbringen, dass bei den theoretischen Überlegungen und Studienplanungen der 80er Jahre, die nun folgten, das  $\alpha$ -Toko-

pherol bevorzugt wurde bzw. die übrigen E-Vitamere vernachlässigt wurden. Es herrschte in den 80er Jahren für die anstehenden Humanstudien mit „Vitamin E“ die Meinung vor, es reiche unter allen erdenklichen physiologischen Bedingungen und bei allen klinischen Fragestellungen aus, nur  $\alpha$ -Tokopherol zu verabreichen, um die gesamte E-Vitamin Wirkung zu vermitteln, eine wie sich heute herausstellt unglückliche und auch fatale Fehlinterpretation der Dinge. Es gab und gibt jedoch keine logischen Gründe für diese getroffene a priori Annahme, da die Hierarchie für die Bedeutung der E-Vitamere im Stoffwechsel anhand der besagten Fruchtbarkeitsstudien an Nagern und Vögeln sowie veralteter in-vitro Assays erstellt wurde, die nur partielle Aspekte wie Hemmung von Oxyradikal- und Lipidperoxid-Stress abbildeten. Die Inhibierung von Nitrosierungs-Stress, Cyclooxygenase (COX)-Hemmung und weitere Felder wurden ausgeklammert.

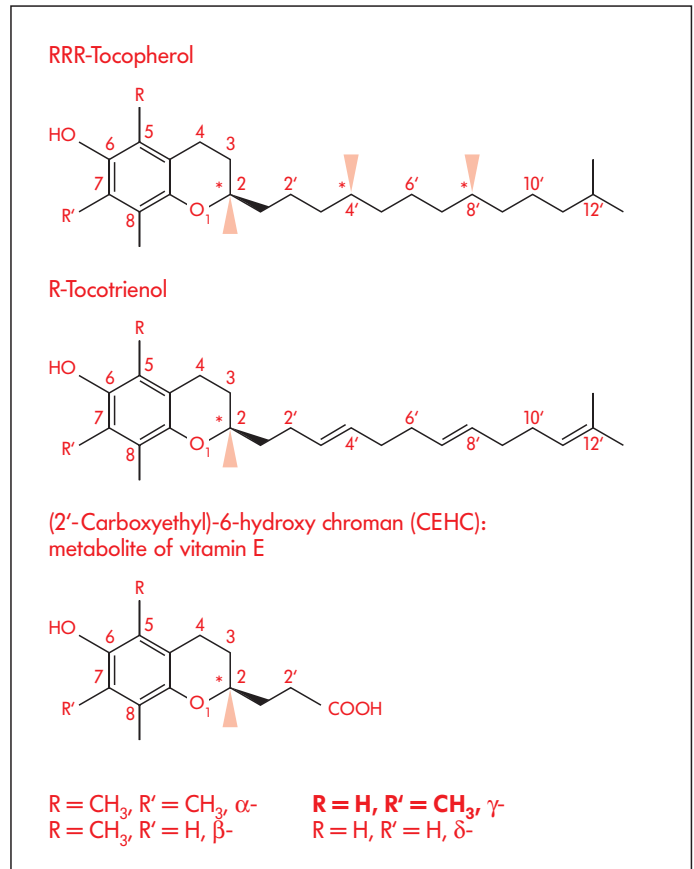
### $\gamma$ - und $\delta$ -Tokopherol vs. $\alpha$ -Tokopherol

Die  $\gamma$ -Tokopherol Konzentration im Serum liegt relativ zum  $\alpha$ -Tokopherol zwischen 5 und 10 Prozent [9],[18]. Für das  $\gamma$ -/ $\alpha$ -Tokopherol-Verhältnis wurden weit auseinander klaffende Werte zwischen 0,2 und 30 Prozent ermittelt. Die Gründe hierfür sind unterschiedliches Diätverhalten sowie wahrscheinlich genetische Variationen [19] und müssen weiter erforscht werden.

### Oxyradikal- und Nitrosierungs-Stress

Mindestens genau so wichtig wie den „klassischen“ Oxyradikal- und Lipidperoxid-Stress zu kontrollieren ist es, Nitrosierungs-Stress zu mildern; i. e., reaktive Nitrogenspezies (RNS) wie Peroxinitrit (ONOO-) und Nitrogen-Dioxid (NO<sub>2</sub>-) zu entgiften. Peroxinitrit entsteht bei der Reaktion von Stickstoff Monoxid (NO) mit dem Superoxid Anion (O<sub>2</sub>-) und oxidiert DNA, Lipide und Proteine - dabei insbesondere freies- und gebundenes Tyrosin. Nitrotyrosin gilt daher als Marker für Nitrosierungs-Stress. Erhöhte Spiegel fanden sich bei Asthma, Arteriosklerose, rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, [20], M. Alzheimer, non-Alzheimer Demenz, und weiteren Pathologien. Nitrosierungs-Stress stört zudem die Endothelfunktion und fördert die Thrombozytenaggregation.

Bei der Detoxifikation von Nitrogen-Dioxid ist  $\gamma$ -Tokopherol dem  $\alpha$ -Tokopherol überlegen [21]. Außerdem geht



**Abb. 1:** Chemische Strukturen der Vitamin E Spezies und ihrer Metabolite.  
\*Chirale Zentren. Nach (Jiang, Christen, Shigenaga und Ames, 2001)

man heute davon aus, dass optimale Protektion gegen Nitrosierungs-Stress durch Tokopherole nur dann gewährleistet ist, wenn  $\gamma$ -Tokopherol in ausreichender Konzentration verfügbar ist bzw. ein optimales Gleichgewicht zwischen  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Tokopherol besteht.

### Antineoplastische Wirkung von Vitamin E-Spezies

Studien, die Vitamin E mit Schutz vor Prostatakrebs in Verbindung bringen, ergaben, dass diese Protektion nur vorhanden war, wenn auch die  $\gamma$ -Tokopherol Spiegel ausreichend hoch waren. In den beiden CLUE-Studien (USA, CLUE-I, n = 9804 Männer, 1974; CLUE-II, n = 10456, 1989) wurden longitudinal in Blutproben der teilnehmenden Männer zahlreiche Antioxidantien, darunter auch Tokopherole sowie Karotinoide untersucht und die Prostatakrebsrate der folgenden Jahre ermittelt. In beiden Studien waren die höheren  $\gamma$ -Tokopherol Konzentrationen der oberen Quintile mit deutlich niedrigeren Prostatakrebs-Raten assoziiert, während für  $\alpha$ -Tokopherol, Lykopen Alpha-Karotin, Beta-Karotin, Beta-

Cryptoxanthin, Lutein und Ascorbinsäure keine Assoziation gefunden wurde [22] (Abb.3).

In der Analyse der Physician's Health Studie war hingegen für Lycopin eine inverse Assoziation zum Prostatakrebs gefunden worden und für  $\gamma$ -Tokopherol keine. In der Summe spricht die Gesamtheit der heute verfügbaren Daten jedoch bei der Prostatakarzinogenese für eine überlegene Schutzwirkung luxuriöser  $\gamma$ -Tokopherol Spiegel.

$\gamma$ -Tokopherol erwies sich auch bei der Inhibierung der malignen Transformation von Fibroblasten unter Methylchlolanthren-Stress vierfach effizienter als  $\alpha$ -Tokopherol [21] und  $\delta$ -Tokopherol besaß in Studien an prä-neoplastischen und neoplastischen Brustgewebszellen der Maus die stärkste antiproliferative Wirkung unter den Tokopherolen [6]. Möglicherweise ist die COX (Cyclooxygenase)-2 hemmende Wirkung des  $\gamma$ -Tokopherols für seine Krebs hemmende Wirkung (mit)verantwortlich.  $\alpha$ -Tokopherol besitzt nur 1/10 der Kapazität von  $\gamma$ -Tokopherol zur COX-Hemmung [23].

Haben  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tokopherol also nur dann eine stärkere antikarzinogene Wirkung bzw. eine optimale Effizienz als  $\alpha$ -Tokopherol, wenn die Konzentrationen aller Tokopherole und Tokotrienole hoch – und in einem bestimmten Gleichgewicht zu einander sind?

## Zu viel „ $\alpha$ “ verdrängt „ $\gamma$ “ und „ $\delta$ “!

Bereits 1985 lautete der Titel einer Arbeit „Oral  $\alpha$ -Tokopherol supplements decrease plasma  $\gamma$ -Tokopherol level in humans“ [18] und 1996 ließ der Titel einer weiteren „ $\gamma$ -, but not  $\alpha$ -tocopherol levels in serum are reduced in coronary heart disease patients“ [24] erahnen, wohin die Überlegungen gehen müssen.

In einer klinischen Untersuchung erhielten vierundsechzig gesunde Probanden reines  $\alpha$ -Tokopherol, gemischte Tokopherole (100 mg g-T., 40 mg d-T. und 20 mg a-T.) oder Placebo. In beiden Vitamin E-Gruppen stiegen die Aktivitäten der eNO-Synthetase und der thrombozytären Superoxid Dismutase relativ zu Placebo an. In der Gruppe, die mit gemischten Tokopherolen behandelt wurde, waren diese positiven Effekte jedoch am deutlichsten [25]. In der bis dato aussagekräftigsten Humanstudie wurden sechsfünfzig kardial vorerkrankte Patienten mit Placebo, 400 IE-, oder 800 IE  $\alpha$ -Tokopherol behandelt. Man wollte jene Verschiebungen studieren, die exogene Hochdosis  $\alpha$ -Tokopherol Supple-

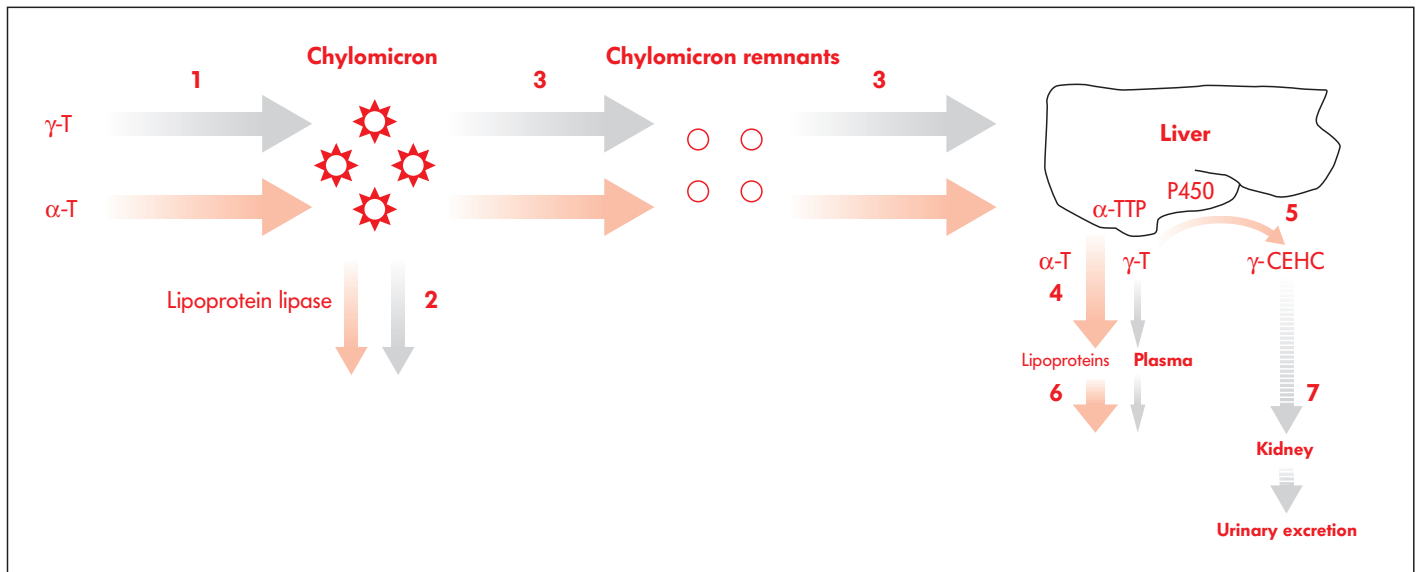
mentierung verursachen kann – und dies an einem Risikokollektiv. Nachdem  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Tokopherol im Serum vor Beginn schwach aber signifikant korrelierten, war die  $\gamma$ -Tokopherol Konzentration nach einer Woche um 58 Prozent abgefallen. Gleichzeitig hatte sich der  $\alpha$ -Tokopherol Spiegel verdoppelt. Nun korrelierte der durch Supplementierung induzierte Anstieg des  $\alpha$ -Tokopherols hoch signifikant mit dem gleichzeitigen Verlust des  $\gamma$ -Tokopherols ( $r = -0.71$ ;  $p < 0.1$ , Abb. 4).

## Über welche Mechanismen wirkt sich ein niedriger $\gamma$ -Tokopherol Spiegel kritisch aus?

Ein Metabolit des  $\gamma$ -Tokopherol (und des  $\gamma$ -Tokotrienol) – das  $\gamma$ -Carboxyethylhydroxychroman ( $\gamma$ -CEHC) – weist starke Ähnlichkeit zum humanen atrialen natriuretischen Faktor auf. Bei der Ratte wurde bereits gezeigt, dass  $\gamma$ -CEHC die Natriuresis fördert [26]. Es ist nur logisch zu vermuten, dass die Verdrängung des  $\gamma$ -Tokopherols und der konsekutive Mangel von  $\gamma$ -CEHC kein erwünschter Effekt bei kardiologisch vorgeschädigten Patienten ist, i. e., die Kompromittierung der Natriuresis muss insbesondere bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung als kritisch eingestuft werden. Kardioprotektive Effekte von  $\alpha$ -Tokopherol könnten nach gewisser Zeit durch die  $\gamma$ -Tokopherol- und dadurch  $\gamma$ -CEHC-Verarmung egalisiert werden oder Schlimmeres bewirken.

Weitere Tests an Probanden ergaben,  $\alpha$ -Tokopherol Monotherapie führt zur Verdrängung von  $\gamma$ -Tokopherol in bis zu 60 Prozent [9], [27] und in über 50 Prozent der Fälle zum kompletten Verschwinden des  $\delta$ -Tokopherols. Das bedeutet,  $\delta$ -Tokopherol war in über der Hälfte nach zweimonatiger Gabe von 400 IE  $\alpha$ -Tokopherol an gesunde Probanden im Plasma nicht mehr messbar. Die Zeit bis Personen, die zuvor hohe Dosen  $\alpha$ -Tokopherol eingenommen hatten, wieder „normale“  $\gamma$ -Tokopherol Spiegel haben, ist wesentlich länger als zwei Monate [27].

Obwohl sie nicht gemessen oder nicht publiziert wurde, ist fast sicher anzunehmen, dass in den großen prospektiven Vitamin E-Studien der letzten zwanzig Jahre eben jene Verdrängung von  $\gamma$ -, und  $\delta$ -Tokopherol sowie die Kompromittierung der  $\gamma$ -CEHC Bildung stattgefunden hat. Die leicht, aber signifikant erhöhte Zahl an Herzinsuffizienzfällen (RR, 1.13; 95 Prozent CI, 1.01-1.26;  $P = .03$ ) sowie Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz (RR, 1.21; 95 CI, 1.00-1.47;  $P = .045$  [28]) in der Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-Studie (2545 Frauen und 6996 Männer, Alter: 55;



**Abb. 2:** Absorption, Transport, and Metabolismus von  $\alpha$ -Tocopherol ( $\alpha$ -T) und  $\gamma$ -Tocopherol ( $\gamma$ -T) in peripheren Geweben (e. g. Muskel und Fett). 1) Beide,  $\alpha$ -Tocopherol und  $\gamma$ -Tocopherol werden zusammen mit Nahrungslipiden gleich gut resorbiert und in Chylomicronen sezerniert. 2) Teile des an Chylomicronen gebundene Vitamin E wird mit Hilfe der Lipoprotein Lipase in die Peripherie transportiert. 3) Die verbleibenden Chylomicronen Remnants werden dann von der Leber aufgenommen. 4) In der Leber wird das meiste,  $\alpha$ -Tokopherol und nur eine geringe Menge des  $\gamma$ -Tokopherol durch das  $\alpha$ -Tokopherol Transfer Protein ( $\alpha$ -TTP) in VLDL-Partikel inkorporiert 5) Nennenswerte  $\gamma$ -Tocopherol Mengen werden wahrscheinlich Cytochrome P450 3A-vermittelt zum 2,7,8-trimethyl-2-( $\gamma$ -carboxyethyl)-6-hydroxychroman ( $\gamma$ -CEHC) degradiert. 6) Plasma Vitamin E gelangt über LDL and HDL-Partikel in die Peripherie. 7)  $\gamma$ -CEHC wird renal ausgeschieden. Nach (Jiang, Christen, Shigenaga und Ames, 2001)

4,5-Jahre Vitamin E 400 IU/Tag, kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall) wäre damit plausibel erklärbar: Durch Verdrängung des  $\gamma$ -Tokopherols aus der Zirkulation und damit des natriuretischen Metaboliten  $\gamma$ -CEHC nimmt man den bereits unter kardialen Volumenstress leidenden Patienten ein endogenes Diuretikum weg.

Es wird aber noch komplizierter. *Levy et al.* analysierten die Daten der HOPE-Studie unter Berücksichtigung eines Haptoglobin-Polymorphismus neu und fanden heraus, dass Individuen mit Diabetes mellitus und der Haptoglobin 2-2-Variante eine 43prozentige Risikoreduktion für Herzinfarkte und eine 55prozentige Reduktion der kardiovaskulären Mor-

talität durch Vitamin E aufwiesen [29]; also doch positive Effekte? Hier wird die prinzipielle Wichtigkeit und das Potential der „Navigation“ durch Polymorphismusanalysen deutlich.

## Vitamin E – im Jahr 2005

Die Liste der positiven genuinen Wirkungen von  $\gamma$ -Tokopherol sowie auch der Tokotrienole ist lang. In zahlreichen Versuchsanordnungen waren  $\gamma$ -Tokopherol oder die Tokotrienole dem  $\alpha$ -Tokopherol überlegen [Übersicht bei: [9]. Dennoch kamen gemischte Tokopherol/Tokotrienol Präparationen, reine  $\alpha$ / $\gamma$ -Tokopherol Studienmedikamente oder Tokotrienole in den großen Interventionsstudien nie zur Anwendung!

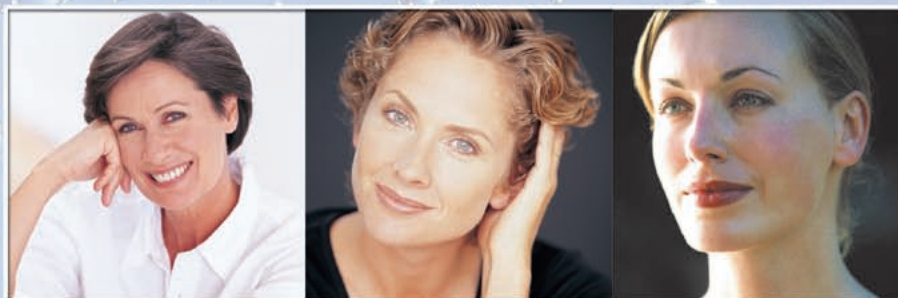
Nachdem die epidemiologische Datenlage im Hinblick auf die Fähigkeit von Vitamin E, die Entstehung von Herz-Kreislauf- Erkrankungen zu inhibieren, die Wissenschaftsgemeinde am Anfang zwischen 1985-1995 optimistisch stimmte, verliefen die darauf folgenden prospektiven Interventionsstudien, die in den frühen 90er Jahren begonnen wurden, neutral bis enttäuschend. Editorials aus 2005: [30] [31].

Die zweifelhafte Krönung wurde dem Ganzen aufgesetzt, als eine Anfang 2005 publizierte Meta-Analyse wissen wollte, dass Vitamin E in Tagesdosen über 400 IE mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert sei [32]. Zur ausführlichen Diskussion über diese Meta-Analyse von *Miller et al.* von der US-Johns Hopkins Universität sei auf die Rapid Response Website der

# HILOTHERM®



Vom Peeling bis zum  
chirurgischen Eingriff -  
Hilotherapie hilft  
auch Ihren Patienten.



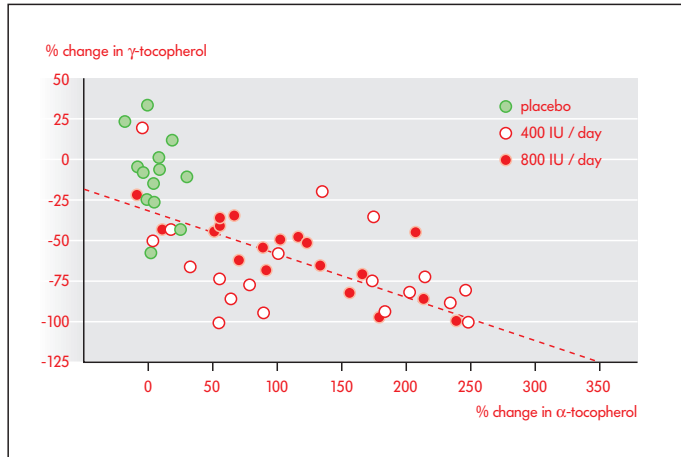
## Wie?

[www.hilotherapie.de](http://www.hilotherapie.de)

Hilotherm GmbH  
Tel. +49 71 44 / 88 4 18 - 0  
[www.hilotherm.de](http://www.hilotherm.de)  
[info@hilotherm.de](mailto:info@hilotherm.de)

[www.hilotherapie.de](http://www.hilotherapie.de)

	baselines values N=54	7 days placebo N=14	7 days 400 IU/day N=19	7 days 800 IU/day N=21
$\alpha$ -T, mg/mL	10.41 ± 0.48	9.65 ± 0.87	20.81 ± 1.64*†	24.37 ± 2.31*†
$\gamma$ -T, mg/mL	3.17 ± 0.267	2.45 ± 0.59*	1.72 ± 0.34*†	1.38 ± 0.53*†
$\gamma$ -T/ $\alpha$ -T	0.318 ± 0.023	0.251 ± 0.049	0.098 ± 0.026*†	0.085 ± 0.034*†



**Abb. 3:** Effekt der  $\alpha$ -Tokopherol Supplementierung auf Serum Konzentrationen von  $\alpha$ -Tokopherol und  $\gamma$ -Tokopherol in Patienten mit Herz-Kreislauf Erkrankungen. Tabellarische Daten in Mittelwert  $\pm$  SEM; \* $p < 0.05$  relativ zum Ausgangswert; † $p < 0.05$  relativ zu Plazebo. Nach (Hensley, Benaksas, Bolli, u.a., 2003)

*Annals of Internal Medicine* hingewiesen, auf der die Studie von zahlreichen anerkannten Wissenschaftlern harsch kritisiert wird [<http://www.annals.org/cgi/eletters/0000605-200501040-00110v1>]. Es finden sich dort eine Reihe vernichtender Kritikpunkte, bei denen man sich wundert, wie die Arbeit in der vorliegenden Form den Reviewprozess des Journals überstanden hat.

Ein Statistiker kommentierte in einer persönlichen Mitteilung die Meta-Analyse mit der relativ milden Bemerkung: „Nach meiner Ansicht ist die Arbeit Miller’s nicht zu schlecht, der Anspruch ist nur viel zu hoch. Miller hätte deutlicher machen müssen, dass es sich hier um eine retrospektive exploratorische Analyse einer nicht randomisierten Datensituation (zwischen den Studien) handelt, mit der Absicht, die offenbar vorhandene Heterogenität zu erklären. Wenn er dann die Sensitivität der Ergebnisse in Abhängigkeit von verschiedenen Methoden proaktiv dargestellt hätte, hätte die Arbeit vielleicht sogar einen interessanten methodischen Aspekt und damit auch mehr Glaubwürdigkeit gewinnen können.“

Kurz nach jener umstrittenen 2005er Meta-Analyse erschien im *American Journal of Clinical Nutrition* ein gründ-

lich recherchierter Übersichtsartikel mit dem Titel „*Vitamins E and C are safe across a broad range of intake*“. Der federführende Autor, N. Hancock, ist „zwar“ vom council for responsible nutrition (CRN), einer Dachorganisation von Supplement Herstellern. Die Arbeit ist insgesamt sehr balanciert verfasst und unter den insgesamt 13 Co-Autoren sind bekannte Forscher auf dem Feld Vitamin E, wie Margret Traber, Lester Packer, Balz Frei, Helmut Sies u. v. a. [33]. Man kommt darin zur Bewertung, dass der tolerable upper intake level des US-Institute of Medicine von 1600 IU (1000 mg), also jene  $\alpha$ -Tokopherol Höchstmenge, die Supplemente und Diät zusammen gerechnet à la longue sicher eingenommen werden kann, nicht geändert werden muss. In Übereinstimmung damit gehen laufende Studien, in denen Vitamin E in Dosierungen von 400 IE und mehr eingenommen wird wie die SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial-Studie) zur Primärprävention des Prostatakarzinoms, die Alzheimer Prevention of Alzheimer’s Disease by Vitamin E and Selenium (PREADVISE)-Studie unbeeindruckt weiterführt. Die Verantwortlichen jener laufenden Studien und auch offizielle Stellen, wie das Food and Nutrition Board des US-Institute of Medicine sehen die Meta-Analyse von Miller et al. [32] nicht als reliable Grundlage für Entscheidungen an.

Kritisch anzumerken ist, dass in der SELECT, der PREADVISE und vielen anderen noch laufenden Studien (SELECT, PREADVISE) leider nur racemisches  $\alpha$ -Tokopherol zur Anwendung kommt; erste Resultate aus SELECT werden 2013 erwartet.

Zuletzt wurde im Juli 2005 die längste prospektive Studie mit Vitamin E an Menschen überhaupt publiziert: In der Woman’s Health Study erhielten 39876 gesunde Frauen im Alter von 45 bis 65 Jahren über die Dauer von 10.1 Jahren jeden zweiten Tag 600 IE „natürliches“ Vitamin E ( $\alpha$ -Tokopherol, keine gemischten Tokopherole, oder Tokotrienole), 100 mg Acetyl Salizylsäure, beides oder Placebo [34]. Im Ergebnis fand sich keine Änderung des kombinierten Endpunkts aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität relativ zum Placeboarm, ein neutrales Resultat

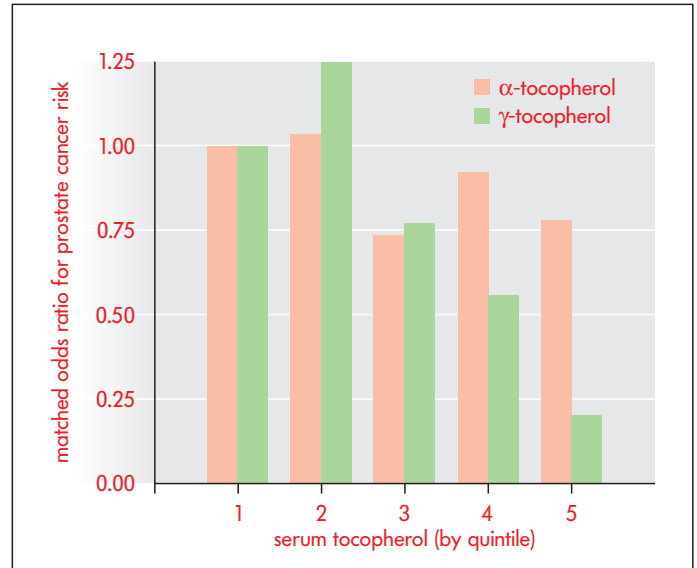
also. In der Subgruppe älterer Frauen über 65 Jahre wurde jedoch eine signifikante Risikoreduktion (-26%) der kardiovaskulären Ereignisse ermittelt, die auf einer 34prozentigen Reduktion der Myokardinfarkte und sogar 49prozentigen Reduktion der kardiovaskulären Sterblichkeit beruhte. Dieses positive Ergebnis in einer Subgruppenanalyse darf nicht überbewertet werden, da es auch durch multiples Testen erklärt werden- und damit zufällig entstanden sein kann. Es muss andernorts reproduziert werden.

## Diskussion

$\alpha$ -Tokopherol-Monomanie, ist offensichtlich per saldo nicht akut schädlich, aber auch nicht der optimale Weg, wenn es um Top-Supplemente für Anti-Aging, offensive Krankheitsprävention und regenerative Medizin geht. Denn unangemessen hoch dosierte  $\alpha$ -Tokopherol-Monotherapie manipuliert das Verhältnis zwischen den E-Vitaminen in ungünstiger Weise. Erklärt dies bereits die enttäuschenden Resultate der großen Interventionsstudien?

Aufgrund der tragischen Fehleinschätzung, nur  $\alpha$ -Tokopherol sei das „richtige“ Vitamin E, ist anzunehmen, dass jene mit großer Kraftanstrengung gemachten prospektiven Endpunktstudien der vergangenen zwei Dekaden letztlich nicht mit der optimalen Studienmedikation erfolgten und fast wertlos sind. Allein die unzureichende Schlussfolgerung, die isolierte Gabe von  $\alpha$ -Tokopherol zur offensiven Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen und von Krebsformen, mag übrig bleiben. Es sieht danach aus, als wiederholten sich hier ähnliche Fehler wie sie beim  $\beta$ -Karatol gemacht wurden [35].

Man kann heute die Meinung zu vertreten, dass im modernen top-level Anti-Aging niemand mehr ein  $\alpha$ -Tokopherol-Monopräparat zur lebenslangen Supplementierung empfehlen kann. Vielmehr sollte ein komplettes E-Vitamin Supplement zur Anwendung kommen, in dem die optimalen Proportionen zwischen Tokopherolen und Tokotrienolen gewahrt werden. Zur Ermittlung dieser optimalen Verhältnisse besteht noch Forschungsbedarf. Präparate mit relativ hohen Dosierungen für  $\gamma$ -Tokopherol- und Tokotrienol-Formulierungen sind verfügbar. Doch die tragische Ironie: Gerade die Verfügbarkeit kompletter, alle acht Vitamere enthaltende Vitamin E Supplemente, ist offensichtlich durch die CODEX Alimentarius Entscheidungen des Juli 2005 hierzulande bedroht.



**Abb. 4:** Odds Ratios für Prostatakrebs in der Clue II Studie als Funktion der Plasma  $\alpha$ -Tokopherol- und  $\gamma$ -Tokopherol Spiegel. Nach (Hensley, Benaksas, Bolli, u.a., 2003)

Eine Frage bleibt noch: Wird die logische und vernünftige Konsequenz aus dem hier dargestellten, nämlich jene viel zitierten ernüchternden großen Vitamin E-Humanstudien mit einem ausgewogenen Komplett-Vitamin E-Supplement zu wiederholen, je umgesetzt? So lange dies nicht geschieht muss auf Anwenderseite, um es frei mit dem zeitgenössischen Philosophen *P. Sloterdijk* zu sagen, ein wenig „...im Wahrscheinlichen navigiert..“ werden.

Quellen finden Sie auf unserer Website unter [www.anti-aging-professionals.com](http://www.anti-aging-professionals.com)



### Dr. med. Markus-Peter Look, 40 J, Internist

Von 1992-2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der medizinischen Klinik I der Universität Bonn. Forschungsschwerpunkte: Die Antioxidantien: Vitamin E, Selen und Acetylcystein bei Hepatitis C und HIV-Erkrankung - Homocystein, Methionin Transsulfurierung, B-Vitamin-Stoffwechsel – Tryptophanstoffwechsel bei Leberzirrhose und HIV-Infektion. Aktuelle Tätigkeiten: Seit 2001 niedergelassen in privater Sprechstunde Innere Medizin/Anti Aging in Bonn – Industrieberatung – Vorträge.