

## VITAMINE E : EEN MONOGRAFIE

### Inleiding

Vitamine E bestaat uit een mengsel van 8 verschillende vormen, waarvan de meest geadviseerde vorm : alpha-tocoferol de hoogste vitamine E-activiteit heeft. De bekende tocotrienolen worden ook onder de noemer van vitamin E geschaard. Natuurlijke bronnen voor vitamine E zijn plantaardige oliën, vooral tarwekiemolie, noten en bladgroenten. Van de vruchten is de kiwi het rijkst aan vitamine E. Behalve door slechte voeding, kan een vitamine E-tekort ook ontstaan door een genetische afwijking in het alpha-tocoferol-transporteiwit of door een andere zeldzame afwijking in hun vet- en/of galzuurmetabolisme/transport (8). Wikipedia (8) suggereert dat gamma-tocoferol wel eens een aparte plaats onder de vitamine E's in zou kunnen nemen. Bij mijn weten waren daar al meer dan 20 jaar geleden aanwijzingen voor (daarom prefereer ik zelf mixed-tocoferols boven alpha-tocoferol).

De antioxydantwerking blijkt zoals te verwachten viel, expliciet aan het hydrofobe-hydrofiële grensvlak van membranen plaats te vinden (6).

### Vitamine E en hart- en vaatziekten

Serumspiegels van vitamine E, gecorrigeerd voor het cholesterolgehalte zijn bij patiënten met atriumfibrilleren epidemiologisch gecorreleerd met een lagere kans op al dan niet dodelijke hartinfarcten en beroerten (9). Overall echter blijkt extra E al dan niet samen met extra C en/of beta-caroteen in RCT's bij deels minder specifieke doelgroepen expliciet de sterfte aan cardiovasculaire ziekten niet te verminderen (12). Zie ook Cook et al (55) en de meta-analyse van Myung et al (13). Zeshonderd IU natuurlijke vitamine E per dag bij gezonde vrouwen gaf echter wel een vermindering van de kans op thrombose ; vooral bij risico-patiënten (70). Hierbij past het feit dat hoge doses vitamine E (bijvoorbeeld 1000 IU per dag) in een RCT een duidelijke anti-vitamine-K-effect hebben (77). Doseringen van minder of meer dan 300 IU per dag gaven in een meta-analyse geen zekere preventie van beroerten (81) ; het zou kunnen zijn dat de dosering te laag was en dat er meer naar duidelijkere risicogroepen gekeken moet worden. In ieder geval verminderen dagelijks 2 keer 400 IU vitamine E plus 500 mg vitamine C bij patiënten, die al een hartinfarct gehad hebben, de kans de progressie van atherosclerose niet, maar hormonale suppletie bij vrouwen in de overgang versterkt de aderverkalking wel (85). Vitamine E is zinvoller wanneer er van een acuut cardiovasculair lijden sprake is en dan nog meer in combinatie met deels andere nutrienten. Zo is met extra vitamine E (intramusculair na de geboorte gegeven) bij prematuren een verlaging van het risico op ventriculaire hersenbloedingen gevonden (89). Bij patiënten met een acuut myocardiinfarct blijkt de combinatie van 1 gram vitamine C de eerste 12 uur intraveneus , gevolgd door 1200 per vitamine C per 24 uur met 600 mg vitamine E per 24 uur oraal, de kans op een nieuw infarct significant te verlagen (17). In de optelsom van 2 RCT's werd gevonden dat patiënten met diabetes type 2, die het haptoglobine 2-2 droegen extra vitamine E in vergelijking met placebo, een kleinere kans op een hartinfarct gaf (24). Overigens blijkt de combinatie van 800 IU vitamine E, 500 mg vitamine C en 10 mg beta-caroteen per dag bij personen met overgewicht, de glucose-tolerantie te verbeteren (106). Voorts blijkt de combinatie van dagelijks van C en E bij patiënten met diabetes 2, die hormonen voor de overgang gebruiken, geen duidelijke toegevoegde waarde te hebben ; wel gingen urinezuur , LDH, ASAT, ALAT en ureum o.a. omlaag (122).

In een RCT bij patiënten die een of meer bypasses kregen, bleek de combinatie van omega-3-vetzuren (dagelijks : 2 gram met DHA en EPA in een verhouding van 2 staat tot 1), vitamine C (1 gram per dag) en E (400 IU per dag) de kans op atriumfibrilleren na operatie te verminderen en wel meer naarmate de patient(e) ouder was (33). Vitamine E alleen bleek in ander onderzoek weliswaar de kans op hartfalen niet te verminderen, maar wel de kans op boezemfibrilleren (39) ; dit onderzoek is dus mooi in lijn met het hier voornoemde onderzoek (33).

De combinatie van dagelijks 1000 mg vitamine C, 600 IU vitamine e en 600 mg liponzuur maakte in een RCT in vergelijking met placebo de bloedvaten reactiever op bloeddrukveranderingen (48).

In een meta-analyse van 13 RCT's was er geen effect van extra E op de kans om een beroerte te krijgen (81). Heel erg veel patiënten kregen nog geen 300 IU per dag of zaten daar maar iets boven ; over hoge doses sec zegt dit dus niets ; zie ook referentie 77!

### Vitamine E en diabetes

De Oliveira et al (124) vonden bij patiënten met diabetes type 2 met dagelijks 800 mg alpha-tocoferol en/of 600 mg liponzuur geen verbetering van de glucosetolerantie.. Toch zijn er aanwijzingen dat vitamine E gunstig zou kunnen zijn bij diabetes , maar het gaat dan expliciet om tocotrienolen : deze verbeteren de insulinegevoeligheid bij muizen doordat deze tocotrienolen in de cel de PPA-receptoren stimuleren (125).

### Vitamine E en kanker

Vitamine E (50 mg per dag) vermindert bij rokers, die al meer dan 30 jaar roken de kans op longkanker niet (113) ; in dit onderzoek werd ook geconcludeerd dat beta-caroteen bij deze mensen het ontstaan van longkanker zelfs zou bevorderen; onzin zoals ik al vele malen in het TVOG en voorheen de orthomoleculaire Koerier heb laten zien.

Vitamine E alleen vermindert bij gezonden blijkens een meta-analyse de kans op kanker in het algemeen zelfs niet (57). In combinatie met andere nutrienten en/of bij risicogroepen echter wel met betrekking tot diverse soorten kanker; zie hieronder!

Fleshner et al (141) vonden met de combinatie van dagelijks 40 gram soja, 200 mcg selenium en 800 IU bij 302 patiënten met een verhoogd risico op prostaatkanker in vergelijking met placebo geen effect op dit risico.

Bonelli et al (19) vonden bij patiënten met een adenoom van de darm in de voorgeschiedenis, met de combinatie van dagelijks : 200 mcg selenium, 30 mg zink, 2 mg vitamine A, 180 mg vitamine C en 30 mg vitamine E, in vergelijking met placebo, een vermindering van het aantal nieuwe adenomen. Dierexperimenteel onderzoek wijst ook op preventieve mogelijkheden van vitamine E in combinatie met andere nutriënten : bij proefdieren blijkt de combinatie van extra vitamine E en selenium, mits vroeg genoeg gegeven de kans op slokdarmkanker door N-nitrosomethylbenzylamine te verminderen (23) ; epidemiologisch wordt tussen de vitamine E/seleniuminname en de kans op slokdarmkanker, een hiermee overeenstemmende omgekeerde relatie gezien.

Vitamine E (400 IU per dag) plus selenium (200 mcg per dag) of elk afzonderlijk blijken bij gezonden de kans op blaaskanker evenwel niet te verlagen (38). Iets anders is het wanneer er al een keer van blaaskanker sprake is geweest (je meet dan ook gevoeliger) : bij patiënten geopereerd wegens een oppervlakkige blaaskanker hadden met 400 IU vitamine E per dag in vergelijking met niets extra's ongeveer 50% minder kans op een recidief (43) ; iets dergelijks was eerder met E in combinatie met andere nutriënten door Lamm et al (44) gevonden. In een gebied in China waar veel maagkanker voorkomt bleek de combinatie van selenium, extra C en E in vergelijking met placebo, de sterfte aan deze ziekte te verlagen ; het verschil was na 7 jaar niet, maar wel na ruim 14 jaar wel significant in het voordeel van de supplementiegroep (47). Interessant is dat E en selenium juist en vooral gecombineerd in hoge doses bij ratten de kans op borstkanker verminderen : er werden 2500 mcg selenium en 1000 IU vitamine E per kg voer gegeven (95). In de SUVIMAX-studie (100) werd ,et dagelijks 120 mg vitamine C, 30 mg vitamnine E, 6 mg beta-caroteen, 100 mcg selenium en 20 mg zink, na 7,5 jaar bij mannen wel en bij vrouwen geen significante vermindering van de kans op kanker en sterfte eraan gevonden ; de oorzaak van dit verschil is niet bekend.

Vitamine E 200 IU met extra visolie blijkt bij uitgezaaide solide kankers in een RCT de overlevingsduur met ongeveer een half jaar te verlengen (107). Interessant in dit verband is verder de bevinding dat hoge doses vitamine E (750 mg per dag) de cytolytische activiteit van NK-cellen kan stimuleren (108).

In 2 RCT's blijkt vitamine E in vergelijking met placebo neuropathie door oxaliplatin geïnduceerd, niet te verminderen (11,101). In laatst genoemd onderzoek verminderde vitamine E ook de neuropathie door cis-,carboplatin en taxanen niet. Pace echter vond met alpha-tocoferol bij een dosering van 300 mg per dag wel minder neuropathie wanneer cisplatin gegeven werd (120). De verklaring is denk ik dat in 11 en 101 maar weinig mensen cisplatin kregen (in 111 in totaal maar 8) ; kortom het is aannemelijk dat vitamine E inderdaad de neuropathie door cisplatin vermindert.

Vitamine E blijkt bij patiënten die wegens acute leukemie met chemo worden behandeld, de mucositis te verminderen (140). Bij patiënten die voor keelkanker bestraald worden gaat vitamine E vermindering van de speekselproductie tegen (144).

Vitamine E, met glutamine, groene thee en andere antioxidanten verminderde in een RCT een aantal ontstekingsfactoren en maakte dat direct na operatie de antioxidantcapaciteit in het bloed beter was in de antioxidantengroep ; na 1 week was er echter geen verschil meer met de placebogroep (67).

### **Vitamine E en pijn**

Bij pijnlijke menses blijken zowel placebo als 400 IU vitamine E per dag de pijn te verminderen in vergelijking met voorheen ; vitamine E deed dit echter aantoonbaar meer (10). Bij patiënten met reumatoïde artritis nam met geconjugeerd linoleenzuur met 400 IU vitamine E per dag de pijn in vergelijking met geconjugeerd linoleenzuur alleen af ; ook andere verschijnselen als ochtendstijfheid waren in de 'combi'groep minder (117). Scherak et al (130) vonden in een RCT met vitamine E in vergelijking met placebo een vermindering van arthritispijn ; dit werd reeds met 400 IU vitamine E per dag gevonden.

### **Vitamine E en vruchtbaarheid**

Chen et al (28) gaven onvruchtbare mannen in een RCT dan wel tamoxifen (10 mg per dag) dan wel tamoxifen als voor- noemd met 100 IU vitamine E per dag ; tijdens het onderzoek werden in de groep met E 6 echtgenotes zwanger en in de controle-groep 0 ; dit is op zichzelf significant al betreft het kleine aantallen ; later kwamen er 5 respectievelijk 9 bij ; 5 versus 15 in totaal, wat overall nog steeds een voordeel is voor de vitamine E-groep.

### **Vitamine E en periodontitis**

Singh et al (2) vonden in een RCT met 300 IU vitamine E per dag een verbetering van periodontitis ; dit ging samen met een verbetering in het speeksel-SOD (superoxide-dismutase), maar vooral samen met een stijging van het serum-SOD.

### **Vitamine E bij multiple sclerosus en ter preventie van ALS**

Pantzaris et al (4) gaven 80 MS-patiënten (20 per groep) A) Omega-3-vetzuren plus omega-6-vetzuren (dagelijks : 1650 mg EPA, 4650 mg DHA, maar juist ook met o.a. gamma-linoleenzuur), extra vitamine A (0,6 mg per dag) en 22 mg alpha-tocoferol of B) als A, maar dan ook met 760 mg gamma-tocoferol per dag of C) alleen 760 mg gamma-tocoferol per dag dan wel D : slechts placebo. In de B-groep bleek de recidiefkans bij een duur van 2 jaar significant lager. Wat altijd al werd

gedacht, namelijk dat MOV plus vitamine E bij MS zinvol is, lijkt dus te kloppen. Opmerkelijk is dat vitamine E zo belangrijk is; mogelijk is het effect exclusief voor gamma-tocoferol. Een punt is de kleine groepsgrootte, waardoor het resultaat niet sterker is dan een vette aanwijzing voor effectiviteit van combinatie B bij MS. Dagelijks 50 mg vitamine E bleek in een groot onderzoek in vergelijking met placebo de kans op ALS bij rokers te verlagen (145).

### **Vitamine E en levensduur**

Vitamine E gemiddeld 2,6 jaar gesuppleerd leidt niet tot een langere levensduur (90). Dit zegt niet veel omdat 2,6 jaar niet zo lang is en zoals uit de rest van dit verhaal blijkt het juist bij de veel voorkomende ziekten als kanker en hart- en vaatziekten steeds subgroepen zijn die een positief effect ondervinden en dan nog vaak in combinatie met een of meer andere stoffen. Voorts leidt een verlaging van de kans op een ziekte niet direct tot een aantoonbaar lagere sterftekans vanwege die ziekte. Ik herinner me van mijn studietijd dat uitroeien van alle kanker ons leven met gemiddeld 2 jaar zou verlengen. Daar staat tegenover dat de gemiddelde Nederlander begin 1900 ongeveer 50 werd en thans iets van 80, wat weer meer is dan circa 73-40 jaar terug. In de vorige eeuw (en nog meer daarvoor denk ik) is bij voorbeeld de kindersterfte enorm verminderd, maar ook de TBC is getalsmatig geelimineerd (10% van de mensen ging indertijd dood aan TBC!). Vele factoren spelen mee. Toch is het niet niks dat de kans op een recidief blaaskanker in een laaggradig stadium door een combinatie met E en C halveert en dat vitamine E met C de kans op hart- en vaatziekten niet beïnvloedt, maar wel de sterfte aan een acuut hartinfarct vermindert. Zie elders in dit artikel.

### **Andere effecten van vitamine E in met name RCT's of effecten die het juist niet heeft**

Vitamine E (600 IU all-racemische vitamine E) blijkt in een RCT in vergelijking met placebo atopisch eczeem te verminderen (99); vitamine D werkte ook en de combinatie van D en E gaf het beste resultaat. Fairris et al vonden met dagelijks 600 IU vitamine E bij atopisch eczeem echter geen aantoonbaar effect (127).

Vitamine E, C en procyanidinen samen blijken in een RCT epidermale melasma te verminderen (133).

Bij HIV-dragers die anti-HIV-medicatie krijgen, blijkt dagelijks 800 mg alpha-tocoferol het resultaat van de behandeling te verbeteren dat wil zeggen van het immuunsysteem blijven meer immuuncellen leven (83).

D,1 alpha-tocopherol in doseringen van 150 tot 600 IU per dag bleek in vergelijking met placebo, dysplasie van de borst niet te verminderen (66). Vitamine E in een dosering 1200 mg per dag vermindert de pijn van pijnlijke borsten vlak voor de menstruatie niet (118), maar Parsay et al (131) vonden met vitamine E na 2 maanden of langer juist wel een gunstig effect van vitamine E met betrekking tot dit soort klachten.

Alpha-tocopherol vermindert in vergelijking met placebo de symptomen van het premenstrueel syndroom; het effect lijkt niet te lopen via een beïnvloeding van testosteron-, DHEA(S)-, oestradiol- of progesteronspiegels (73).

Vitamine E, A en C extra hebben samen geen effect op het beloop van ernstige acute pancreatitis (74).

Pasgeboren kinderen met hyperbilirubinemie hebben baat bij wat meer daglicht; te vroeg geboren kinderen nog meer; bij hen blijkt 50 IU vitamine E per kg per dag gedurende 3 dagen de hyperbilirubinemie in althans 1 onderzoek te verminderen; zij konden eerder van de lichttherapie af (60). Smith et al (61) vonden bij hyperbilirubinemie van pasgeborenen, echter geen effect van vitamine E.

Retrolentale fibroplasie kan bij te vroeg geboren kinderen optreden; extra vitamine E blijkt in 2 gerandomiseerde dubbelblinde studies (63,64) op z'n minst de ernst van deze aandoening te verminderen.

Vitamine E blijkt de genezing van zweren bij patiënten met systemische sclerose, te bevorderen (121).

Extra lichaamsbeweging (met mate) en/of extra vitamine E verminderen de oxydatieve schade aantoonbaar, al werd nou juist het gehalte aan geoxideerd LDL niet beïnvloed (8). Voorts bleken 600 IU vitamine E de kans op chronische longziekten in de Women's Health Study in vergelijking met placebo met 10% te verminderen (26). Hiermee in overeenstemming is dat d-alpha-tocoferol bij atopisch asthma in een dosering van 1500 IU per dag de klinische verschijnselen van deze aandoening vermindert (37). Met het voorgaande klopt ook dat de combinatie van 500 mg vitamine C en 100 mg vitamine E de longschadeindicator CC16 bij hardlopers die in een ozonrijk, vochtig gebied lopen, verlaagt (53). Vitamine E beschermt echter niet altijd tegen peroxydatie (56); soms doet sinaasappel- of zwarte bessen sap dat beter.

Sagheb et al (942) vonden met 400 mg vitamine E en/of 200 mg vitamine C per dag bij hemodialyse-patiënten, een vermindering van het restless leg syndroom (42).

Alpha-, maar ook gamma-tocoferol blijken bij patiënten met chronische nierziekten in vergelijking met placebo de kans op nierschade door contrastmiddelen voor medisch onderzoek aantoonbaar te verminderen (14).

Vitamine E blijkt in vergelijking met placebo niet-alcoholische steatose (vervetting) van de lever te verbeteren (34). De combinatie van mariadistel, fosfatidylcholine en vitamine E bleek bij dergelijke patiënten in vergelijking met placebo eveneens gunstig (45). Lavine et al (78) vonden met vitamine E in vergelijking met placebo bij dergelijke patiënten echter geen effect, al was hier in tegenstelling tot de eerste 2 studies niet de leverhistologie gevolgd! Sanyal et al (116) deden ook een trial met vitamine E (116): zij vonden met 800 IU per dag een verbetering wat betreft klinische symptomen, maar ook met betrekking tot de leverhistologie.

In een meta-analyse van RCT's werd geen effect van vitamine E op licht cognitieve beperkingen of op het beloop van Alzheimer gevonden (20). Wel blijkt vitamine E in combinatie met S-adenosylmethionine, NAC en L-carnitine de cognitieve en het geheugen te verbeteren (123), maar dit effect was van alleen L-carnitine al bekend. Het is dus niet duidelijk of vitamine E hier iets aan het resultaat heeft bijgedragen. Of hogere doses vitamine E toch de cognitieve zouden kunnen verbeteren via 'meer' stikstofmonoxide, waar dierproeven op wijzen (139), blijft echter ook nog een open vraag. Verder blijkt

vitamine E (d-alpha-tocoferolacetaat) de kans op een aanval van tonisch-clonische epilepsie bij dergelijke patienten te verminderen (126). Verder blijkt vitamine E in vergelijking met placebo zinvol om de bijwerking tardieve dyskinesie (in de regel een van de bijwerkingen van bepaalde typen psychofarmaca) te verminderen (129). Verder blijkt vitamine E samen met Q10 in vergelijking met placebo bij patienten met Friedreich's ataxie tot klinische verbeteringen te leiden (143).

Vitamine E vermindert in een dagdosering van 400 IU met of zonder 500 mg vitamine C de kans op leeftijdgerelateerde maculadegeneratie niet (40). Ook Christen et al (119) vonden geen effect van extra vitamine E op de leeftijdsafhankelijke maculadegeneratie (hier werden 600 IU om de dag gegeven).

De combinatie van extra Q10, E, selenium en methionine vermindert de kans op terugkeer van wratten na behandeling en als het virus weer opspeelt zijn de slijmvliezen/huidmanifestaties minder ernstig (54). De combinatie van dagelijks Q10 (50 mg), 50 mg vitamine E en 48 mcg selenium bleek in vergelijking met placebo bij patienten met psoriasis de ziekte te verminderen (142).

Vitamine E blijkt in een RCT, lokaal aangebracht de remissie bij vulvaire lichen sclerosus niet duidelijk in vergelijking met een placebo te verlengen (3). Verder blijkt vitamine E al dan niet in combinatie met vitamine C, de klinische symptomen van fibromyalgie niet te verminderen (103). Pijnlijke borsten met goedaardige knobbels reageren niet op 600 IU vitamine E in vergelijking met placebo (111); mogelijk wel volgens mij bij een hogere dosering.. Extra vitamine E blijkt bij te vroeg geboren (1500 gram lichaamsgewicht ongeveer) de kans op sepsis en/of necrotiserende enterocolitis niet te verlagen, integendeel (114)! Wel vermindert extra E bij dergelijke kinderen de kans op intraventriculaire bloedingen (137, 138).

Vitamine E en C samen helpen niet om preeclampsie tegen te gaan (79,80). Verder helpt vitamine E niet tegen littekenvorming, zo bleek in een RCT met placebo (93).

Bij prematuur breken van de vliezen blijkt de combinatie van dagelijks 1 gram C en 400 IU vitamine E, de daarop volgende bevalling niet uit te stellen (5); de vraag is natuurlijk op welke logica een dergelijk onderzoek gebaseerd is.

Vitamine E blijkt bij menopauzale vrouwen de hot-flushes te verminderen (146).

Vitamine C: 1400 mg per dag en 800 IU vitamine E bleken het Hb bij patienten met sickle cell anaemie niet te verbeteren; er was zelfs een stijging van bepaalde haemolytische markers (18).

Bij patienten en in proefdiermodellen blijkt palmolie met tocotrienolen de suikerspiegels te verlagen. Fang et al (35) hebben nu in een modelsysteem aangetoond, dat nu juist deze tocotrienolen de insulinegevoeligheid kunnen verhogen.

Vitamine E (alpha-tocoferol en tocotrienol) blijkt in dierproeven neuropathie door alcoholmisbruik tegen te gaan (46).

Vitamine E en C (respectievelijk 400 IU en 500 mg per dag) blijken het ontstaan van cataract bij ouderen niet te remmen (86).

Verder blijkt de combinatie van dagelijks 1 gram vitamine C en 400 IU vitamine E bij gezonde zwangeren vroegtijdige geboorte niet tegen te gaan (94).

Bewegen heeft bij bejaarden een gunstig effect op de cognitieve functies; dagelijks 900 IU vitamine E verbetert dit resultaat niet (88).

Transplantatie van een nier is bij ratten met extra arginine en vitamine E minder aan reperfusieschade onderhevig (75).

Vitamine E en of zinkcarnosine bleken bij ratten het ontstaan van maagzweren niet tegen te gaan, terwijl je dat van vitamine E wel verwacht zou hebben (87). Wel is bij ratten gevonden dat stress en *Helicobacter pylori* synergetisch het ontstaan van maagzweren bevorderen; vitamine E blijkt dit wel tegen te werken (109). Verder blijkt de combinatie van 500 mg vitamine C en 200 IU vitamine E de eradicaatie van *Helicobacter* door antibiotica te bevorderen (132).

## Mechanismen

Gamma-tocotrienol gaat in vitro inductie van angiogenese van umbilicale cellen door kankercellen tegen (29). Verder blijkt gamma-tocotrienol bij proefdieren de groei van geïmplanteerde maagkanker en de uitzaaiing ervan te remmen (102). Alpha-tocopheryl-succinaat remt de ademhalingsketen en is vermoedelijk daardoor apoptose-bevorderend; het remt in vivo vermoedelijk mede hierom bij muizen promyelocytenleukemie even goed als arsenicumtrioxide en ATRA (32). Interessant is dat alpha-tocoferol-succinaat in vitro de groei van mesotheliomcellen remt (110).

Vitamine E (200 IU per dag, D-alpha-tocoferol) gaat in een RCT bij mannen met een te hoog cholesterol peroxydatie daarvan beter tegen dan 1 keer daags 500 mg vitamine C (84); dit is gezien de grotere affiniteit van vitamine E voor vet niet onlogisch. Het is derhalve ook niet onlogisch dat rokers lagere vitamine E-spiegels hebben (91). Desalniettemin blijken vitamine E en C peroxydatie van LDL synergetisch te remmen (96). Hierbij past dat bescherming van lipidperoxydatie door glutathion en/of vitamine C vitamine E afhankelijk is (97).

## Interacties

Vitamine E blijkt de ernst van hartinfarcten door een magnesiumtekort bij proefdieren te verminderen (105). Verder blijken vitamine E en selenium de nefrotoxiciteit van gentamycine, althans bij proefdieren te verminderen (104). Voorts blijken ligninen uit sesamzaad bij de rat de vitamine E werking van E te versterken (115).

Vitamine E vermindert in vivo bij proefdieren de toxiciteit van retinol, maar verhoogt tegelijkertijd paradoxaal genoeg de vitamine A-niveau's in bloed en lever. Dit kost wel extra vitamine E (15). Vet bevordert de opname van vitamine E (49). Hoge doses vitamine E verlagen de ascorbinezuurspiegels in het lichaam (50); groeiremming bij proefdieren door veel PCB's werd door de combinatie van vitamine C en E beter tegengegaan dan door de vitaminen afzonderlijk (50). Vitamine C verhoogt de vitamine E niveau's bij proefdieren (51); nuttig, maar kennelijk vraagt extra E ook om extra C.

Juist de combinatie van vitamine E en epicatechine (groene thee!) bleek oxydatieve stress bij ratten tegen te gaan (22) ; er wordt vermoed dat deze combinatie ook bij de mens gunstig is voor de preventie van kanker. Toch lijkt de interactie van EGCG en E,C met vitamine E minder eenduidig te zijn : delta-tocopherol bleek in een onderzoek van Kadoma et al (58) met zowel EGCG als EC een synergetische antioxydantactiviteit te hebben ; de antioxydantcapaciteit van EGCG en EC werd echter door alpha-,beta- en gamma-tocopherol vermindert! Kennelijk wordt de interactie van vitamine E met EGCG en EC bepaald door welke verbindingen uit groene thee in het spel zijn, welke vorm/vormen van vitamine E etc. Concentraties, andere verbindingen en de oxydatieve balans bij aanvang zullen alle ook een rol spelen. Wederom een reden om met de meest logische combinaties naar klinische/harde parameters te kijken. Lycopene en alpha-tocopherol blijken synergetisch bij de mens oxydatie van het LDL tegen te gaan (76). Het blijkt dat EPA los van vitamine E een duidelijke antioxydantactiviteit heeft ; samen meer dan E alleen (136); de hypothese dat EPA sowieso extra E vergt is derhalve ietwat te simpel. De gunstige interacties met andere nutriënten strekken zich nog veel verder uit : zo bevordert vitamine E bij een relatief tekort aan D de activatie ervan, maar remt E de activatie bij hypervitaminosis D. Het voorgaande geeft aan dat vitamine E erg belangrijk is in combinatie met andere nutriënten ; dit is in lijn met de bevinding, dat indien je bij E van een gunstig effect bij kanker wil spreken, je het juist in combinaties van E met andere nutriënten moet zoeken. Vitamine E (400 mg per dag) verbetert bij vrijwilligers de immuunrespons op tetanusvaccinatie (98). Vitamine E (100 mg vitamine E per kg rat per dag) vermindert bij ratten de toxiciteit van 10% alcohol, maar ook van loodacetaat (160 mg per liter maar liefst) ; zie 30. Het is logisch te veronderstellen dat lagere doses vitamine E tegen lagere doses lood eveneens zinvol zijn. Vitamine E vermindert bij proefdieren de toxiciteit van tetrachloride (62). Endosulfan kan mitochondrien beschadigen en zo reproductieve en cardiovasculaire schade veroorzaken. Vitamine E blijkt dit in belangrijke mate tegen te gaan (21). Vitamine E-succinaat (let wel deze vorm!) blijkt in celweek apoptosis door de combinatie vitamine C/K3 te versterken (16) ; zie ook 82. Vitamine E blijkt in vitro, maar ook in vivo bij muizen resistentie tegen taxol te verminderen/te overwinnen. In vivo werd dan wel intraperitoneaal de zeer hoge dosering van 500 mg per kg muis gegeven (1)! Melatonine blijkt de antioxydantwerking van vitamine C bij placecentale mitochondrien te versterken ; met betrekking tot vitamine E was melatonine als antioxydant slechts additief (25). De 3 stoffen samen gaf verreweg de beste antioxydantwerking. Interessant is dat vitamine E via bepaalde allelen van SIRT-1 een gunstig effect op de BMI kan hebben (27) ; epidemiologisch onderzoek bij de mens wijst hierop. Bij muizen vertragen noch 5 noch 50 mg vitamine E of lycopene per kg lichaamsgewicht per dag de groei van prostaatkanker, maar wel 5 mg van beide stoffen samen (36). De lignaan sesamine (0,2% in het dieet) en alpha-tocopherol (1% in het dieet) verlagen bij ratten synergetisch het cholesterol (31). Bij proefdieren blijkt extra E de gevolgen van kwikvergiftiging fors te verminderen (41) ; een feit wat volgens mij al meer dan 40 jaar bekend is. Ook heel lang is al bekend dat vitamine E de toxiciteit van paraquat (een onkruidverdelgingsmiddel van vroegere tijden) sterk vermindert ; nu is bekend dat dit komt door een reductie van de lipidperoxydatie door dit zelfde paraquat (59). Een zinktekort verergert bij ratten een vitamine E-tekort (68). Onderzoek laat zien dat meer dan 400 IU vitamine E per dag de bloedverdunnende werking van warfarine kan versterken (65) ; toch zou ik dan niet hoger gaan dan 800 IU vitamine E per dag. ; zie ook 72. Of vitamine E ook de thrombosepreventie van warfarine verbetert is echter nog een open vraag! In vitro onderzoek laat zien dat vitamine E de anti-plaatjes-werking van aspirine verbetert (69) ; verder vergelijkend onderzoek toont aan dat de combinatie van dagelijks 100 mg aspirine met in ieder geval 300 IU vitamine E per dag volkomen veilig is (71) ; de antithrombosewerking van aspirine werd in dit onderzoek door E echter niet verbeterd. Feit is wel dat E alleen (600 IU per dag) wel een thrombose-voorkomend effect heeft en juist ook bij patiënten waarbij aspirine of warfarine nog niet geïndiceerd hoefde te zijn (70). Zie ook hiervoor onder Vitamine E en hart- en vaatziekten. Verder blijkt vitamine E in modelsystemen de vorming van NO te bevorderen, wat weer goed is in principe voor vaatwanden (112). Na verbrandingen bij kinderen blijken de vitamine E-reserve's na 1 maand fors verlaagd te zijn. In de eerste week was er nauwelijks een daling ; deze kwam daarna op gang en schreed voort in de tijd : een hoger verbruik en/of een verandering in het metabolisme? (52). Het wekt dan ook geen verbazing, dat de combinatie van extra E,C en zink in matige doseringen de oxydatieve stress bij dergelijke kinderen vermindert en de genezingsdij in vergelijking met placebo verkort (134). Door extra l-thyroxine veroorzaakte hyperthyroidie geeft prooxydatieve schade in de lever ; zowel extra vitamine E als curcumine kunnen nu door beïnvloeding van genexpressie de basale niveau's van o.a. SOD en catalase verhogen en zo deze schade beperken (92). Vitamine E blijkt de absorptie in de darm van cyclosporine te bevorderen (128).

## Discussie en conclusie

Vitamine E geeft bij periodontitis in een dosering van 300 IU een duidelijke verbetering van periodontitis. Voorts is vitamine E van belang voor in ieder geval een deel van de onvruchtbare mannen : hun vrouwen worden eerder zwanger. Extra vitamine E is bij hart- en vaatziekten alleen duidelijk van belang in combinatie met vitamine C en dan nog alleen voor zover bekend bij het acute hartinfarct. Verder blijkt vitamine E bij gezonde vrouwen de kans op longziekten duidelijk te verlagen. In overeenstemming hiermee is dat hoge doses vitamine E de symptomen van asthma verminderen.



Voorts blijkt vitamine E de genezing van zweren bij patienten met systemische sclerose te bevorderen.

Gewone vitamine E heeft geen effect op diabetes type 2 ; er zijn aanwijzingen, dat tocotrienolen dat wel hebben.

Extra vitamine E heeft naast vitamine A en essentiële vetzuren, een toegevoegde waarde bij multiple sclerose. Vitamine E alleen heeft geen effect op de cognitie of bij Alzheimer of bij maculadegeneratie, maar is weer wel gunstig bij tonisch/clonische epilepsie en tegen tardieve dyskinesie. Verder blijkt vitamine E samen met Q10 gunstig bij Friedreichse ataxie.

Verder blijkt vitamine E bij rokers de kans op ALS te verlagen.

Vitamine E vermindert bij te vroeg geboren en de kans op intraventriculaire bloedingen, als mede de kans op retrolentale fibroplasie ; mogelijk maakt extra vitamine E dergelijke kinderen weer gevoeliger voor infecties ; het laatste is echter op een klein onderzoek gebaseerd ; de eerste twee fenomenen zijn elk op 2 trials gebaseerd.

Extra E,C en zink samen bevorderen bij kinderen de genezing van brandwonden.

Alleen vitamine E extra vermindert de kans op kanker niet. Wel in combinatie met andere nutriënten bij duidelijk omschreven risicogroepen en dan nog slechts bij bepaalde tumoren (zie tekst). Bij de behandeling van kanker geldt iets vergelijkbaars (zie tekst). Vitamine E vermindert bij chemotherapie de kans op neuropathie niet met uitzondering van wanneer cisplatin gegeven wordt. Vitamine E gaat mucositis als gevolg van chemo althans in een aantal protocollen tegen. Verder heeft een patient die bestraald wordt voor keelkanker door E minder last van een afname van zijn/haar speekselproductie.

Vitamine E blijkt vanaf doseringen van 400 IU pijnreducerende eigenschappen te hebben. Het verbaast dan ook niet dat vitamine E de symptomen van het premenstrueel syndroom kan verminderen. Verder blijkt vitamine E de prooxydatieve schade in geval van hyperthyreoidie te verminderen.

De resultaten van vitamine E bij atopisch eczeem zijn tegenstrijdig. Verder blijkt vitamine E overall geen duidelijk effect op de levensduur te hebben. Wel vermindert vitamine E de kans op thrombose ; echter niet als adjuvans naast aspirine!

Vitamine E in combinatie met vitamine C en procyanidinen verminderen melasma.

Vitamine E blijkt gunstig tegen niet-alcoholische leververvetting. Ook blijkt vitamine E de kans op averechtse reacties op de nieren door fase-contrast middelen tegen te gaan.

Bij preeclampsie en vulvaire lichen sclerosus doet vitamine E echter niks. Ook niet ter preventie van cataract en vroeggeboorte.

Vitamine E (400 IU per dag) blijkt bij menopauzale vrouwen de hot-flushes te verminderen (146).

Cruciaal bij vitamine E zijn de soort E, de dosering, de groep welke je het geeft, maar vooral de combinatie met andere nutriënten!

## Literatuurlijst

- 1)Tang J et al; Cancer Lett 2013 Apr 23; PMID 23624302.
- 2)Singh N et al; J Periodontol. 2013 May 20 ; PMID 23688096.
- 3)Virgili A et al; Eur J Dermatol 2013 Apr 1 ; 23(2):189—94;PMID 23607963.
- 4)Pantzaris MC et al ;BMJ Open. 2013 Apr 17;3(4) ; PMID 23599375.
- 5)Gungorduk K et al; Am J Perinatol 2013, Apr 16 ; PMID 23592317.
- 6)Marquardt D et al ; J Am Chem Soc 2013 May 8 ; PMID 23581571.
- 7)Wikipedia.
- 8)Park JH et al; Nutr Metab (Lond). 2013 May 9; 10(1):38;PMID 23659648.
- 9)Cangemi R et al; Int J Cardiol. 2013 May 4 ; PMID 23651827.
- 10)Kashanian M et al; J Reprod Med 2013 Jan-Feb;58(1-2):34-8;PMID 23447916.
- 11)Afonseca SO et al; Sao Paulo Med J. 2013 Mar;131(1):35-8;PMID 23538593.
- 12)Ye Y et al ; PLoS One ;8(2):e56803 ;PMID 23437244.
- 13)Myung SK et al ; BMJ 2013 Jan 18 : PMID 2335472.
- 14)Tasanarong A et al ; Nephro Dial Transplant 2013 Feb;28(2):337-44;PMID23314316.
- 15)Bauernfeind JC et al ; The American Journal of Clinical Nutrition 27:234-53;1974.
- 16)Tomassetti M et al; pLoS One 2012;7(12):e52263;PMID 23272231.
- 17)Jaxa-Chamiec T et al; Kardiol 2005 Apr;62(4):344-50.
- 18)Arruda MM et al; Br J Hematol 2013 Mar;160(5):688-700 : PMID 23278176.
- 19)Bonelli L et al; J Gastroenterol 2012 , Oct 13;PMID 23065023.
- 20)Farina N et al; Cochrane Database Syst Rev 2012 Nov 14;PMID 23152215.
- 21)Wang N et al; Ecotoxicol Saf 2012 Aug;82:96-103;PMID 22705290
- 22)Al-Malki AL en Moselhy SS, Toxicol Ind Health 2013 Mar;29(2):202-8;PMID 22287617.
- 23)Yang H et al; Int J Cancer 2012 Oct 1;131(7):1517-27;PMID 2223226.
- 24)Blum S et al; Pharmacogenomics 2010 May;11(5):675-84;PMID 20415560.
- 25)Milczarek R et al; J Pineal Res 2010 Sep;49(2):149-55;PMID20524970.
- 26)Aglar AH et al; Thirax 2011 Apr;66(4):320-5;PMID 21257986.
- 27)Zillikens MC et al; Am J Clin Nutr 2010 May;91(5):1387-93;PMID 20335544.
- 28)Chen XF et al; Zhonghua Nan Ke Xue 2012 May;18(5):428-31;PMID 22741442.
- 29)Li Y et al; J Nutr Biochem 2011 Dec;22(12):1127-36;PMID 21292465.
- 30)Sajitha GR et al; Indian J Clin Biochem 2010 Jul;25(3):280-8;PMID 21731199.
- 31)Rogi T et al ; J Pharmacol Sci 2011;115(3):408-16;PMID 21372506.
- 32)Dos Santos GA et al; Leukemia 2012 Mar;26(3):451-60;PMID 21869839.
- 33)Rodrigo R et al : Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012 Aug;15(2):209-14;PMID22561296.
- 34)Bell LN et al; Hepatology 2012 Oct;56(4):1311-8;PMID 22532269.
- 35)Fang F et al; Mol Nutr Food Res. 2010 Mar;54(3):345-52;PMID 19866471
- 36)Limpens J et al; J Nutr 2006 May;136(5):1287-93;PMID 16614418.
- 37)Hoskins A et al; Allergy 2012 May;67(5):676-82;PMID 22435735.
- 38)Lotan Y et al; J Urol. 2012 Jun; 187(6):2005-10;PMID 22498220.
- 39)Chae CU et al; Circ Heart Fail 2012 Mar 1;5(2):176-82;PMID22438520.
- 40)Christen WG et al;Ophtalmology 2012 Aug;119(8):1642-9;PMID 22503302.
- 41)Tao YY et al; Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao 2011 Feb;9(2):201-8;PMID 21288457.
- 42)Sagheb MM et al; Sleep Med. 2012 May;13(5):542-5;PMID 22317944.
- 43)Mazdak H en Zia h; Int J Prev Med 2012 Feb;3(2):110-5;PMID22347607.
- 44)Lamm DL et al; J Urol 1994 Jan;151(1):21-6;PMID 8254816.
- 45)Loguercio C et al ; Free Radic Biol Med 2012 May 1;52(9):1658-65;PMID 22343419.
- 46)Tiwari V et al; Phytother Res 2012 Nov;26(11):1738-45;PMID 22422517.
- 47)Ma JL et al ; JNCI 2012 Mar 21;104(6):488-92;PMID 22271764.
- 48)Wray DW et al; Hypertension 2012 Apr;59(4):818-24;PMID 22353612.
- 49)Abawi FG et al; Poult Sci 1985 Jun;64(6):1192-8;PMID 4011558.
- 50)Kawai-Kobayashi K en Yoshida A ; J Nutr 1986 Jan;116(9):98-106;PMID 3080560.
- 51)Bendich A et al ; J Nutr 1984 Sep; 114(9):1588-93;PMID 6332184.
- 52)Traber MG et al; Am J Clin Nutr 2010 Dec;92(6):1378-84;20881067.
- 53)Gomes EC et al; Scand J Med Sci Sports 2011 Dec;21(6):e452-60;PMID22092484.
- 54)De luca C et al; Nutrition 2012 May;28(5):509-14;PMID 22079390.
- 55)Cook NR et al; Arch Intern Med 2007 Aug 13-27;167(15):1610-8;PMID 17698683.
- 56)Dalgard C et al; Br J Nutr 2009 Jan;101(2):263-9;PMID 18507878.
- 57)Bardia A et al; Mayo Clin Proc 2008 Jan;83(1):23-34;PMID 18173999.
- 58)Kadoma Y et al; In Vivo 2006 Nov-Dec;20(6B):823-7;PMID 17203774.
- 59)Bus JS et al; Environ Health Perspect 1976 Aug;16:139-46;PMID 1017417.
- 60)Gross SJ; Pediatrics 1979 Sep;64(3):321-3;PMID 481976.
- 61)Smith DW et al; J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985 Feb;4(1):38-44;PMID3981366.
- 62)Skakun NP en Vyotskii Ilu ; Vopr Pitan 1984 Nov Dec;(6):50-4;PMID 6523806.

- 63)Finer NN et al; Lancet 1982 May 15;1(8281):1087-91;PMID 6122890.
- 64)Hittner HM et al; 1981 Dec 3;305(23):1365-71;PMID 7029275.
- 65)Corigan JJ Jr en Ulfers LL;Am J Clin Nutr 1981 Sep;34(9):1701-5;PMID7282596.
- 66)London RS et al; Obstet Gynecol 1985 Jan;65(1):104-6;PMID 3880876.
- 67)Braga M et al; Nutrion 2012 Feb;28(2):160-4;PMID 21890323.
- 68)Bunk MJ et al; Proc Soc Exp Biol Med 1989 apr;190(4):379-84;PMID2928352.
- 69)Gonzales-Correa JA et al; Platelets 2005 May-Jun;16(3-4):171-9;PMID16011961.
- 70)Glynn RJ et al; Circulation 2007 Sep 25;116(13):1497-503;PMID 17846285.
- 71)de Gaetano G et al; Lancet 2001 Jan 13;357(9250):89-95;PMID 11197445.
- 72)Kim JM en White RH ; Am J Cardiol 1996 Mar 1;77(7):545-6;PMID 8629604.
- 73)London RS et al; J Am Coll Nutr 1984;3(4):351-6;PMID 6238991.
- 74)Bansal D et al; Saudi J Gastroenterol 2011 May-Jun;17(3):174-9;PMID 21546719.
- 75)Shokeir AA et al; BJU Int. 2011 Aug;108(4):612-8;PMID 21592301.
- 76)Fuhrman B et al; Antioxid Redox Signal 2000 Fall;2(3):491-506;PMID11229363.
- 77)Booth SL et al; Am J Clin Nutr 2004 Jul;80(1):143-8;PMID15213041.
- 78)Lavine JE et al; JAMA 2011 Apr 27;305(16):1659-68;PMID 21521847.
- 79>Rossi AC en Mullin PM ; Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011 Sep ;158(1):9-16;PMID 21641104.
- 80)Basaran A et al ; Obstet Gynecol Surv 2010 Oct;65(10):653-67;PMID 21182804.
- 81)Bin Q et al; Thromb Haemost 2011 Apr;105(4):579-85;PMID 21264448.
- 82)Tomasetti M et al;Br J Cancer 2004 Apr 19;90(8):1644-53;PMID 15083198.
- 83)de Souza Junior O et al; Clin Chem Lab Med. 2005;43(4):376-82;PMID15899652.
- 84)Kaikkonen J et al; Free Radical Res 2001 Dec;35(6):967-78;PMID 11811547.
- 85)Waters DD et al; JAMA 2002 Nov;288(19):2432-40;PMID12435256.
- 86)Christen WG et al; Arch Ophtalmol 2010 Nov;128(11):1397-405;PMID 21060040.
- 87)Baan M et al; J Vet Intern Med 2011 Jan-Feb;25(1):39-46;PMID 21092006.
- 88)Cetin E et al; J Nutr Health Aging 2010 Nov ;14(9):763-9;PMID 21085907.
- 89)Chiswick ML et al; Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Jul 9;287(6385):81-4;PMID 6407714.
- 90)Abner EL et al; Curr Aging Sci. 2011 Jul;4(2):158-70;PMID 21235492.
- 91)Lopes PA et al;Clin Chim Acta 2004 Oct;348(1-2):49-55;PMID 15369735.
- 92)Subudhi U en Chainy GB; Chem Biol jan 27;183(2):304-16;PMID 19914224.
- 93)Khoo TL et al; J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011 Jun;64(6):e137-45;PMID20869928.
- 94)Hauth JC et al; Obstet Gynecol. 2010 Sep;116(3):653-8;PMID 20733448.
- 95)Horvath PM en IP C; Cancer Res 1983 Nov;43(11):5335-41;PMID 6413056.
- 96)Sato K et al;Arch Biochem Biophys. 1990 jun;279(2):402-5;PMID 2350187.
- 97)Wefers H en Sies H;Eur J Biochem.1988 Jun 1;174(2):353-7;PMID 3383850.
- 98)Mahalingam D et al; Eur J Clin Nutr 2011 Jan;65(1):63-9;PMID 20859299.
- 99)Javanbakht MH et al; J Dermatol Treat 2011 Jun;22(3):144-50;PMID20653487.
- 100)Herberg S et al; Arch Intern Med 2004 Nov 22;164(21):2335-42.
- 101)Kottschade LA et al; Support Care Cancer 2011 Nov;19(11):1769-77;PMID20936417.
- 102)Liu K et al; J Nutr Biochem 2010 Mar;21(3):206-13;PMID 19195866.
- 103)Naziroglu M et al; Stress 2010 Nov;13(6):498-505;PMID 20666654.
- 104)Ademuyiwa O et al; Hum Exp Toxicol 1990 Sep;9(5):281-8;PMID 2261241.
- 105)Freedman AM et al; Biochem Biophys Res Commun 1990 Aug 16;170(3):1102-6.
- 106)Vincent HK et al; Metabolism 2009 Feb;58(2):254-62;PMID 19154960.
- 107)Gogos CA et al; Cancer 1998 Jan 15;82(2):395-402;PMID 9445198.
- 108)Hanson MG et al; Cancer Immunol Immunother 2007 jul;56(7):973-84;PMID 17143612.
- 109)Oh TY et al ; Free Radic Biol Med 2005 jun 1;38(11):1447-57;PMID 15890619.
- 110)Stapelberg M et al; J Biol Chem 2005 Jul 8;280(27):25369-76;PMID 15878867.
- 111)Ernst VL et al; Surgery 1985 Apr;97(4):490-4;PMID 3885456.
- 112)Heller R et al; Ann NY Acad Sci 2004 Dec;1031:74-85;PMID 15753135.
- 113)No authors listed : N Engl J Med 1994 Apr 14;330(15):1029-35;PMID8127329.
- 114)Johnson L et al; Pediatrics 1985 Apr;75(4):619-38;PMID 3885152.
- 115)Yamashita K et al; J Nutr 1992 Dec;122(12):2440-6;PMID 1453229.
- 116)Sanyal AJ et al; NEJM 2010 May 6;362(18):1675-85;PMID20427778.
- 117)Aryaeian N et al; Int J Rheum Dis 2009 Apr;12(1):20-8;PMID 20374312.
- 118)Pruthi S et al; Altern Med Rev 2010 Apr;15(1):59-67;PMID 20359269.
- 119)Christen WG et al; Ophthalmology 2010 Jun;117(6):1163-8;PMID 20153900.
- 120)Pace A et al; Neurology 2010 Mar 2;74(9):762-6;PMID 20194916.
- 121)Fiori G et al; Clin Exp Rheumatol 2009 May-Jun;27(3 S, 54):51-4;PMID19796562.
- 122)Naziroglu M en Simsek M ; Biomed Pharmacother 2009 Dec;63(10):717-22;PMID 19917523.
- 123)Chan A et al; J Nutr Health Aging 2010 Mar;14(3):224-30;PMID 20191258.
- 124)de Oliveira AM et al; Diabetes Res Clin Pract. 2011 May;92(2):253-60;PMID21371770.
- 125)Fang F et al; Mol Nutr Food Res 2010 Mar;54(3):345-52;PMID 19866471.



- 126)Ogunmekan AO en Hwang PA;Epilepsia 1989 Jan-Feb;30(1):84-9;PMID2643513.
- 127)Fairris GM et al; Acta Derm Venereol 1989;69(4):359-62;PMID2568065.
- 128)Sokol RJ et al;Lancet Jul 27;338(8761):212-4;PMID 1676779.
- 129)Elkashef AM et al; Am J Psychiatry 1990 Apr;147(4):505-6;PMID 1969247.
- 130)Scherak O et al; Z Rheumatol 1990 No-Dec;49(6):369-73; PMID 2085059.
- 131)Parsay S et al ; Breast J 2009 Sep-Oct ; 15(5):510-4;PMID 19614907.
- 132)Sezikili M et al; Helicobacter 2009 Aug;14(4):280-5;PMID 19674132.
- 133)Handog EB et al; Int J Dermatol 2009 Aug; 48(8):896-901;PMID 19659873.
- 134)Barbosa E et al; J Burn Care Res 2009 Sep-Oct;30(5):859-66;PMID19692922.
- 135)Apukhov'ska LI et al; Ukr Biokhim Zh 2009 Sep-Oct;81(5):50-7;PMID 20387647.
- 136)Sarbolouki Sh et al; Iran J Public Health 2010;(39(3):82-91;PMID23113026.
- 137)Speer ME et al; Pediatrics 1984 dec;74(6):1107-12;PMID6504632.
- 138)Chiswick M et al; Am J Clin Nutr 1991 Jan;53(1 Suppl):370-372S);PMID 1985413.
- 139)Comin D et al; Behav. Brain Res 2010 Jun 26;210(1):38-45;PMID 20138920.
- 140)Wadleigh RG et al; Am J Med 1992 May;92950:481-4;PMID 1580295.
- 141)Fleshner NE et al; J Clin Oncol 2011 Jun 10;29(17):2386-90;PMID 21537051.
- 142)Kharaeva Z et al; Nutrition 2009 Mar;25(3):295-302;PMID 19041224.
- 143)Cooper JM et al; Eur J Neurol 2008 Dec;15(12):1371-9;PMID 19049556.
- 144)Chitra S et al; Indian J Dent Res 2008 Jul-Sep;19(3):213-8;PMID18797097.
- 145)Freedman M et al;ALS Frontotemporal Degen. 2013 May;14(4):246-51;PMID 23286756.
- 146)Ziaei S et al; Gynecol Obstet Invest 2007;64(4):204-7;PMID 17664882.