

成人補充維生素E對於慢性病之預防或延緩及治療 效果：實證營養研究綜論（一）

蕭慧美*

The effects of vitamin E supplementation on the prevention, delay and treatment of chronic diseases in adults: an evidence-based of nutrition review (1)

Huey-Mei Shaw*

Department of Health & Nutrition, Chia Nan University of Pharmacy and Science

(Received: February 17, 2024. Accepted: September 13, 2024.)

Abstract Vitamin E is an essential antioxidant nutrient in the body, widely supplemented by people to prevent or improve chronic diseases. All the meta-analysis reviews over the past five years are summarized and organized in this article. First, there are a total of reviews addressing the prevention of the incidence of cardiovascular diseases and mortality. However, to date, there is insufficient evidence to support significant preventive benefits of vitamin E. In the context of preventing the risk of Alzheimer's disease, there are 5 reviews available. Current data suggest that supplementation with vitamin E does not provide benefits for healthy adults or those with mild cognitive impairment. However, the total number of relevant randomized controlled trials is still limited, and further research for validation is necessary. Regarding the improvement of type 2 diabetes, there are 9 reviews included. Patients supplemented with vitamin E showed no reduction in fasting blood sugar, but a decrease in HbA1c was observed. Nevertheless, due to the predominance of lower-quality evidence in the existing literature, more research is required to confirm these findings. Based on the above analysis, the effectiveness of vitamin E as a nutritional supplement in preventing or treating cardiovascular diseases, Alzheimer's disease, and type 2 diabetes remains uncertain, further research to verify its efficacy and safety is required.

Key words: adult, vitamin E, chronic disease, evidence-based review, randomized control trial

前 言

維生素E是脂溶性維生素也是人體內很重要的抗氧化劑。維生素E以 α -生育醇（tocopherol）為人體最主要的利用型式，也是生物活性最高者，1 mg α -生育醇相當於1 mg α -生育醇當量（ α -TE, α -Tocop-

herol Equivalent）。其他維生素E包含 β -、 γ -、 δ -等三種生育醇，其生物活性相當於0.5、0.1跟0.03倍 α -生育醇當量（ α -TE）。維生素E分布於各類食物中，但是以油脂，堅果種子類含量最為豐富⁽¹⁾，尤其小麥胚芽油含有最多的 α -生育醇、其他如杏仁、花生、葵花油或紅花油等。人工合成的補充劑維生素E有八種異構物，因其生理活性不一，因此美國FDA於2019公布其在包裝標示上的換算標準。每毫克人工合成的維生素E（all-rac- α -tocopherol）相當於0.5毫克的天然維生素E（RRR- α -tocopherol）；每個國際單位（IU）的天然維生素E相當於0.67 mg

* Corresponding author: Huey-Mei Shaw

Address: Department of Health and Nutrition, Chia Nan University of Pharmacy and Science, No 60, Sec 1, Erren Rd, Rende Dist, Taiwa City
Tel: 06-2664911 ext 3417
E-mail: mei@mail.cnu.edu.tw

α -生育醇，而每個IU的人工合成維生素E只相當於0.45 mg α -生育醇⁽²⁾。本文也將依據上述標準進行各文獻中維生素E的不同單位之劑量換算。

維生素E在人體內最主要且廣為人知的生理功能為抗氧化作用，協助體內清除脂質過氧化自由基、保護細胞。因此維生素E在病理上的功能早期便認為與動脈粥狀硬化之延緩有關，進而推測可預防心血管疾病。越來越多的體外試驗或是臨床前試驗都指出維生素E具有調節細胞途徑、降低細胞各種發炎因子等功能，因此進而推論其對於各種現代人的慢性病預防有所助益⁽³⁾。儘管有許多臨床試驗探討維生素E補充與慢性病的關係，但是結果並不一致。因此本文藉由整理近5年內的統合分析綜論（meta-analysis）文獻，來整理臨床上維生素E補充對於預防心血管疾病與降低死亡率的關聯性，以及其他慢性病的預防或治療效果。

統合分析綜論是提供醫學實證的重要資料與依據，因為它可以設定主題並將多篇小型研究數據做整合重新分析，通常也可以提供更客觀的結果。由於實證醫學重視研究的證據等級，早期以研究設計為證據等級分類，例如隨機分派實驗（randomized control trial, RCT）的證據等級高於觀察性實驗（例如病例對照試驗、世代追蹤試驗與橫斷式研究等皆屬之）。近年來在實證醫學的證據與建議等級所採用的GRADE評核系統（Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation system），除了對研究設計外仍會納入更多因素，全面性考慮以使得判斷建議強度更為精緻。

本文以PICO（病人patient, 介入intervention, 組別對照comparison, 結果outcome）模式設定3項與維生素E相關的慢性病主題（心血管疾病、阿茲海默症與第二型糖尿病），再以Pubmed各別收集整理近5年內的統合分析文獻（meta-analysis）或系統性回顧綜論（systemic review）進行整理歸納及說明，文中雖未提供建議強度，但是可提供營養專業人員一個實證營養的參考資料與方向，先行了解維生素E補充在某些特定疾病上的可能效用，再考慮是否給予維生素E之補充與建議，未來自行進一步搜尋與閱讀最新相關資料並依實證醫學的等級提供個案營養治療之參考。

一、健康成人補充維生素E是否可降低心血管疾病發生率或死亡率？

心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）泛指血管與心臟功能異常的疾病，包含心肌梗塞（myocardial infarction）、心臟衰竭（heart failure）、動脈粥狀硬化（atherosclerosis）等。

根據WHO報導，CVD是全球第一大死因，約佔全球死亡率的31%⁽⁴⁾。心臟病與腦血管疾病不但位居國人十大死因的前三名（分別位居第二、三名）且至少已蟬聯25年⁽⁵⁾，對國人死亡率之威脅頗大。維生素E具抗氧化與其他非抗氧化的細胞功能，對於動脈粥狀硬化之預防作用受到重視，因此補充維生素E對於心血管疾病的預防效果倍受期待。

（一）CVD 風險

近期的4篇統合分析結果都一致指出，維生素E的補充對於預防心血管疾病發生率或降低中風風險沒有顯著影響。O'Connor等人⁽⁶⁾收集4篇RCT, Shah等人⁽⁷⁾收集10年內高品質文獻以系統性回顧來檢視維生素E對於心血管疾病的影響。Shah等人所收納的25篇文獻中，指出有13篇其中有9篇觀察性研究（6篇世代試驗，3篇病例對照試驗）與4篇RCT，結果大部分結論認為維生素E補充在預防心血管疾病之發生率沒有顯著影響，雖然這13篇只佔52%的篇數，但是以參與人數來計算的話，13篇研究中的全部參與受試人數佔總參與人數的75%，因此作者認為該結論的可信度高。上述兩篇表示飲食補充維生素E（400 mg/d或更高劑量）對於心血管疾病發生率沒有統計上的影響。

同時期也有兩篇綜論指出維生素E補充對中風風險沒有顯著影響。An等人⁽⁸⁾探討微量營養素對中風風險的影響，在維生素E的部分共收集5篇證據品質中等的RCT臨床文獻（平均維生素E補充劑量為400 mg/d 7.5年）經統合分析後，結果維生素E對於中風風險無顯著影響。Loh等人⁽⁹⁾收集18個涵蓋RCT的研究共有148,016個參與者，以分析維生素E對於中風的影響，結果指出維生素E（200、400、600、800 mg/d）的補充對於中風總發生率無顯著影響。次群組分析中風種類後，發現維生素E可顯著降低缺血性中風（RR = 0.92, 95% CI 0.85-0.99, p = 0.04），但是對於出血性中風則沒有

顯著保護效果，推測後者之不良效應可能與高量補充維生素 E 干擾凝血之相關機制有關。

Hanedi-Kalajahi 等人⁽¹⁰⁾則以 ApoB/ApoA1 比例做為血脂型態指標以供預測維生素 E 與 CVD 發生率之關係。收集 7 篇文獻分析後之結果指出維生素 E 補充對於 ApoA1 及 ApoB 含量皆無顯著影響。因此上述指標試驗的分析結果仍無法證明維生素 E 補充對於心血管疾病具有預防效果。

(二) 全因死亡率

後續的統合分析結果指出，維生素 E 對於 CVD 死亡率的影響絕大多數是沒有顯著性的。Aune 等人⁽¹¹⁾以次群組分析 8 篇維生素 E 相關文獻發現，飲食維生素 E 和死亡率無顯著相關性 (1.00, 95% CI 0.99-1.01)。An 等人⁽⁸⁾持續探討營養素之補充對於心血管風險的降低情形，該統合分析綜論共收集了 884 篇 RCT 研究及包含 27 種微量營養素，結果發現有些微量營養素的補充可降低心血管的死亡率 (例如 n-3 脂肪酸) 或中風風險 (例如葉酸)。維生素 E 的部分經收集證據品質中等的臨床文獻統合分析後，結果對於全因死亡率、心血管死亡率皆無顯著影響。O'Connor 等人⁽⁶⁾則是收集 84 篇包含 RCT 及觀察性追蹤試驗進行系統性文獻回顧，指出健康人服用維生素 E 對於降低全因死亡率 (9 篇 RCT)、心血管疾病發生率 (4 篇 RCT) 都沒有顯著影響。

綜觀上述收集 RCT 試驗之系統性回顧分析結果，大致上都認為維生素 E 對於心血管疾病發生率、全因死亡率或中風發生率並無顯著影響作用，甚至還有可能出現不良效果。

(三) 飲食維生素 E 和血液維生素 E

在多篇分析觀察性研究的文獻發現，飲食維生素 E 之攝取量和血液維生素 E 濃度，兩者在進行疾病風險預測時有所不同。Violi 等人⁽¹²⁾收集觀察性試驗統合分析發現血漿維生素 E 濃度與心血管疾病風險呈現負相關。Jayedi 等人⁽¹³⁾同樣收集前瞻性觀察試驗經過統合分析，結果飲食中維生素 E (8 篇) 攝取對於總心血管疾病死亡率沒有顯著影響，劑量反應的統計結果指出，CVD 死亡風險並沒有隨著飲食維生素 E 攝取量的增加而發生實質變化，但是血液維生素 E 濃度 (5 篇) 則有降低心血管疾病死亡率的相對風險 (RR 0.82, 95% CI 0.76-0.88)，因

此認為血液維生素 E 濃度和 CVD 死亡率風險之相關性較飲食維生素 E 攝取量為強。

Aune 等人⁽¹¹⁾在 69 個世代追蹤試驗中，另外針對維生素 E 的影響進行次群組分析，結果飲食維生素 E (8 篇) 和死亡率之間無顯著相關性，然而血液維生素 E 濃度 (9 篇) 則與死亡率呈現顯著負相關 (RR = 0.94, 95% CI 0.89-0.99)。

綜上所述，這些觀察性試驗大部分都是認為維生素 E 有益於降低心血管發生率或死亡率，然與 RCT 試驗結果所得出的結論有所不同，原因仍需進一步探討。至於血清維生素 E 濃度原則上是可以反映飲食維生素 E 之攝取多寡，但是卻無法確認其維生素 E 來源是飲食天然維生素 E 還是補充劑，此點仍待更多研究去釐清。

Maggio 等人⁽¹⁴⁾比較了單獨補充維生素 E 或合併補充其他抗氧化劑對中風發生率的影響，根據 16 篇 RCT 研究分析結果，每天單獨服用維生素 E 33-800 IU/d (約 15-360 mg/d) 與對照組相比，並不能降低缺血性和出血性中風的發生率。相反的是維生素 E 合併補充其他抗氧化劑則可減少缺血性中風 (隨機效應, RR: 0.91; 95% CI: 0.84-0.99; P = 0.02)，但出血性中風的發生率顯著增加 (隨機效應, RR: 1.22; 95% CI: 1.0-1.48; P = 0.04)，看起來一利一弊的兩種效應會相互抵消掉，而單獨補充維生素 E 又與減少中風風險無關，因此不建議使用維生素 E 來預防中風。

綜括來看 (參考附表一)，大部分的 RCT 研究結果傾向於維生素 E 之補充無益於降低心血管疾病風險與死亡率，但是觀察性實驗得出的結論是血液維生素濃度和心血管發生率、死亡率之間呈現負相關。Xiong 等人⁽¹⁵⁾針對維生素 E 與各種健康議題之統合分析綜論進行傘型綜論指出，補充維生素 E 雖未顯著降低 CVD 的風險，但是血清 α -生育醇濃度可顯著降低心血管死亡率，此點暗示了體內維生素 E 具有保護效果，因此目前尚無法推翻維生素 E 在心血管疾病防治中的假說。根據流行病學指出，罹患心血管疾病的危險因子還包含血清膽固醇、高血壓、飲食、抽菸等諸多因子。尚無充分的證據可支持膳食補充劑 (包含維生素 E) 有益於預防特定病因死亡率、CVD 發生率，以及在無法確定維生素 E 的最適當補充攝取量時，若想單靠維生素 E 之補充來預防心血管疾病發生率或死亡率，可能達不到預期效果。

附表一 成人補充維生素 E 對心血管疾病發生率或死亡率之影響-統合分析綜論之統整表

Table 1. The Effects of Vitamin E Supplementation in Adults on Cardiovascular Disease Incidence or Mortality: A Summary Table of Meta-Analysis Reviews*.

P, patient		I, intervention		C, comparison		O, outcome	
健康成人		補充維生素 E (血清維生素 E 濃度)		安慰劑/未補充組		心血管疾病發生率或 死亡率或中風風險	
Author	Year	No. of studies for VE included	Type of studies included	Outcome		Paper type	
O'Connor	2021	4 9	RCT RCT	CVD risk - All cause mortality -		Systemic review	
Shah	2021	15	RCT + Observation study	CVD risk -, CVD mortality -		Systemic review	
An	2022	5	RCT	Stroke risk -, CVD risk -, All cause mortality -		Meta-analysis	
Loh	2021	18	RCT	Total stroke risk - ischemic stroke risk ↓ (RR = 0.92) Hemorrhagic stroke risk -		Systematic review with meta-analysis	
Aune	2018	8	RCT	Dietary VE: CVD mortality - All cause mortality - Serum VE: All cause mortality ↓ (RR = 0.94)		Systematic review and dose-response meta-analysis	
Violi	2022		Observation studies/ intervention	Serum VE: Negative correlated to CVD risk		Meta-analysis	
Jayedi	2019	8 5	Prospective observa- tion study RCT	Dietary VE: CVD mortality - Serum VE: CVD mortality ↓ (RR = 0.82)		Systemic review & meta-analysis	
Maggio	2023	16	RCT	stroke risk -(VE alone)		Meta-analysis	
Xiong	2023	3	Meta-analysis of RCT & Cohort study Meta-analysis of Cohort study	Supplement VE: CVD risk -, CVD mortality - Serum VE: CVD mortality ↓ (RR = 0.93)		Umbrella meta-analysis	

* ↓ or ↑ means significant effect. - means non-significant improvement/effect.

二、正常或輕度認知障礙成人補充維生素 E 是否可以降低阿茲海默症風險或延緩病情進行？

阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是失智症 (dementia) 的一種。失智症是指引發漸進性認知損害為特徵的症候群⁽¹⁶⁾，在病理學特徵上可將失智症分成四種亞型，包含阿茲海默症 (AD)、血

管性失智症、額頭葉顳葉變性和劉易氏體失智症等，其中以 AD 最為常見⁽¹⁷⁾。在失智症發作之前，則可能會出現一種稱為輕度認知障礙 (mild cognitive impairment, MCI) 的前驅神經症候群⁽¹⁷⁾。

在 2019 年，WHO 發表了一系列減少認知衰退和失智症風險的建議，包括戒煙、治療高血壓和糖尿病，以及鼓勵進行體育活動，飲食方面則建議地中海飲食與得舒飲食、葉酸與各種維生素等對疾病

的發展都有影響⁽¹⁸⁾。

維生素 E 是一種抗氧化劑，對於降低失智症發病的風險有正面與不影響等不同的結果。因此，為了確定飲食或補充劑的維生素 E 能否降低 AD 的風險，以下藉由近 5 年來的統合分析與系統性回顧文獻所提供之相關證據以作為預防或延緩 AD 的可靠依據。

以下三篇觀察性試驗統合分析文獻都共同指出，AD 患者血清維生素 E 濃度較對照組為低。Dong 等人⁽¹⁹⁾ 探討血清維生素 E 與 AD 風險之關係，收納 17 篇病例對照試驗 (AD 904 人、對照組 1153 人)，全部經統合分析後指出，在這些老年族群中，AD 患者血清維生素 E 顯著較對照組低 -6.811 mol/L (加權平均差異, Weighted mean difference, WMD, 95% CI -8.998 to -4.625 , $p < 0.001$)。接著 Mullan 等人⁽²⁰⁾ 為了比較 AD 患者與對照組血清中 10 種抗氧化營養素濃度的差異，共收集 52 篇病例對照文獻，統合分析後結果同樣認為血清維生素 E 濃度以 AD 患者顯著較低。

Ashley 等人⁽²¹⁾ 針對血漿維生素 E 濃度和認知退化及 AD 的關係，共收集 31 篇文獻，也同樣發現病患的血清維生素 E (主要是 α -生育醇) 濃度顯著較健康對照組為低 ($p < 0.00001$)，在年齡導致認知缺失者及 MCI 患者也是如此 ($p < 0.0005$)。本篇綜論有兩個特點，首先作者考慮到血清維生素 E 與血膽固醇之間的相互關係，因此進行了控制血膽固醇的次群組分析，其結果指出有控制血膽固醇的 AD 或 MCI 患者其血清維生素 E 濃度仍然有顯著低於對照組的情形 (AD -0.37 , 95% CI = -0.65 to -0.09 , $p = 0.01$ 。MCI -0.23 , 95% CI = -0.45 to -0.01 , $p = 0.004$)。其次，作者還比較了血清維生素 E 的異構物 (如 β -、 γ -、 δ -生育醇) 種類差異，結果這些異構物濃度在病患與控制組之間並無顯著差異。上述結果表示較低濃度的血清 α -生育醇與 AD 及 MCI 有強烈相關性，這也暗示了飲食中維生素 E 對於 AD 與 MCI 及年齡導致認知缺失之風險應有其重要角色。

雖然目前推測氧化傷害可能會增加腦部的發炎與氧化而增加失智或是轉成 AD 之風險，然而 AD 患者血清維生素 E 含量較低之原因也有可能是由於抗氧化維生素的利用需求增加或是代謝缺失所致。所以透過維生素 E 補充的所謂「抗氧化療法」在人體實驗中是否能預防或延緩 AD 之效果仍無法確

知，尚需要後續的介入實驗加以驗證。

Zabel 等人⁽²²⁾ 探討 AD 患者腦部的氧化損傷指標，收集觀察性試驗進行統合分析結果指出，病患腦部與同齡對照組相比有較高的丙二醛 (脂質過氧化產物)，主要是在海馬迴部位較為明顯，其他如額葉、顳葉與枕葉部位也有較高的情形，但是這部分文獻有高度異質性或是異常值等問題，證據等級較低。在其他腦部氧化指標，羰基化蛋白 (carbonyl protein) 量在枕葉有顯著增加 12% 的情形 ($p = 0.04$) 外，其他指標如：羥基壬烯醛 (Hydroxynonenal)，核 8-羥基鳥嘌呤 (Nuclear 8-hydroxyguanine) 在任何腦部位於兩組間皆沒有顯著差別，抗氧化酵素包含 SOD、GR、GPX 與 catalase 活性也都沒有差異。大腦或是腦脊髓液 (各 4 篇研究) 中的維生素 E 量也都沒有變化。在上述文獻僅提供分析 AD 患者腦部有些許氧化物質堆積與部分抗氧化分子不足之現象，但是仍無法得知這些氧化物濃度和維生素 E 的關係以及對 AD 之間的因果關係。

近期 Zhao 等人發表觀察性試驗之統合分析綜論⁽²³⁾，涵蓋 2002-2021 年期間的世代研究 13 篇與病例對照試驗 2 篇，結果發現高劑量補充組和低劑量組 (做為控制組) 相比較，失智 (dementia) 風險之勝算比 OR = 0.79 (95% CI 0.7-0.88)，AD 風險為 OR = 0.78 (95% CI 0.64-0.94)。此結果顯示較高的飲食維生素 E (~15 mg, 10 mg 等) 攝取量或是補充劑使用 (~400IU/d, 約 180 mg/d) 具有降低失智及 AD 的罹患風險。值得注意的是，上述主要是觀察性試驗，結果雖然令人感到興奮，但是維生素 E 具有降低 AD 風險的結果卻尚未能獲得 RCT 試驗結果的支持，茲將說明如下。

近期 Gil Martínez 等人⁽²⁴⁾ 收集 2011-2021 的最新 3 篇與維生素 E 補充相關研究，經統合分析結果，認為 MCI 患者經補充維生素 E 2000 IU/d (約 900 mg/d) 追蹤 6-24 個月後，與安慰劑組相比並無顯著降低 AD 風險之作用，不過上述收集的 RCT 實驗篇數過少、證據等級不高。

Wang 等人⁽²⁵⁾ 探討維生素 E 補充對於 AD 進程的發展，收集 1998-2017 年期間納入 3 篇 RCT 研究 (73-78 歲/輕度 AD)，每日補充 800-2000 IU/d (約 360-900 mg/d)，6-48 個月後診斷其 AD 病程發展，因所收集 3 篇研究的試驗終點結果不一致，無法進行統合分析，經評讀後 3 個試驗結論並不一致，故作者認為尚無法對維生素 E 與 AD 之間的相關性得

出具體結論。作者同時也另外收納 5 篇世代試驗，追蹤 4-5.5 年（55-75 歲具 AD 風險），經統合分析結果指出維生素 E 補充對於 AD 風險沒有顯著影響（RR = 0.81, 95% CI 0.5-1.33）。因此上述兩篇綜論一致認為維生素 E 補充，對於認知功能之改善或是預防 AD 症沒有影響。

McGrattan 等人⁽²⁶⁾納入的 16 篇研究以系統性回顧探討飲食因子介入對 MCI 的作用，其中關於維生素 E 的 RCT 研究卻只有一篇：作者為 Petersen 等人⁽²⁷⁾。同年，McCleery 等人⁽²⁸⁾也發表一篇系統性回顧文獻，探討維生素與礦物質補充對於失智症的影響，在 2006-2017 期間納入 5 篇與維生素 E 補充相關的 RCT，但是評讀後指出大部分實驗證據等級較低，其中僅有 Petersen 等人⁽²⁷⁾的研究屬於證據等級中等，此篇 RCT 即為上述 McGrattan 等人⁽²⁶⁾唯一納入的試驗。根據 Petersen 等人⁽²⁷⁾該篇結果，MCI 患者補充高量維生素 E（2000IU/d，約 900 mg/d）經過 3 年的追蹤後發展成 AD 的人數與對照/安慰劑組（屬於低量維生素 E 組，採用含有 15 IU/d（約 6.75 mg/d）維生素 E 的複方維生素）相比並未減少，表示維生素 E 沒有降低 AD 風險之效果。

在此我們看到觀察性世代研究與 RCT 的試驗結果有不同的結論。如果考慮到 RCT 是屬於較高證據等級文獻時，我們根據上述 RCT 的相關綜論所得到的一致結論是，健康人或是 MCI 經維生素 E 補充對於預防發展為 AD 風險效果並無明確證據。但是基於 RCT 總研究篇數仍然不多，且上述的幾篇綜論收納的 RCT 研究有所重複，所以仍需要更多設計完善的實驗、樣品數較大與證據等級較高的研究加以證實。

雖然飲食營養對失智症或 AD 的發展有一定影響，但是只補充維生素 E 此單一營養素來延緩失智或 AD 發生恐怕有所不足，唯有透過改變飲食和生活方式來預防失智症的發生或許有更好的收穫。

三、第二型糖尿病成人患者補充維生素 E 是否有益於血糖管理？

第 2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus，T2DM）是一個全球性的健康問題，同時也是位居國人十大死因第六位的慢性病⁽⁵⁾。長期血糖控制不佳使 T2DM 患者最終可能導致包括微血管和大血管併發症，如心血管事件、腎衰竭、失明和周邊神經

病變等⁽²⁹⁾，因此改善血糖等生化指標以降低與 T2DM 相關的 CVD 發病率和併發症非常重要。觀察性研究表明，維生素 E 攝取量與 T2DM 風險之間呈負相關⁽³⁰⁾，然而維生素 E 補充是否能控制糖尿病生化指標尚未確知。

近期有 3 篇統合分析綜論則指出維生素 E 對於糖尿病患之空腹血糖沒有影響但是卻可以降低糖化血色素（hemoglobin A1c，HbA1c）與胰島素抗性。首先 Kim 等人⁽³¹⁾和 Kazemi 等人⁽³²⁾都是探討補充各種營養製劑對 T2DM 患者血糖控制之效益。分別收集 119 篇 RCT（涵蓋以下 9 種營養製劑：含維生素 C、E、D、 α -lipoic acid、Cr、Se、Zn、Co Q10、 ω -3 fatty acid）以及 178 篇 RCT 文獻（涵蓋以下 8 種營養素：維生素 C、D、E、Mg、Zn、Ca、Se、 ω -3 fatty acid）之補充效益。兩者結果指出維生素 E 是可以顯著改善 HbA1c 但是對於空腹血糖沒有影響。在胰島素抗性方面（以 HOMA-IR 為指標），前者指出有影響，後者結論是沒有影響。但是 Kazemi 等人⁽³²⁾將文獻進行低風險偏差試驗檢視後其結論之證據等級屬於低確定性，所以上述兩篇綜論都無法確定其結論之可信度。

第三篇由 Asbaghi 等人⁽³³⁾收集 38 項 RCT 試驗，探討補充維生素 E（150 mg-1400 mg/d）4~52 週後對糖尿病患者血糖控制相關指標的影響。統合分析結果指出，維生素 E 補充對空腹血糖沒有顯著影響，但是可改善 HbA1c 及胰島素抗性以及 HOMA-IR 等指標。作者進行次群組分析比較實驗期長短與維生素 E 劑量對空腹血糖之影響後，發現補充期間 <10 週即可顯著降低空腹血糖，但是 >10 週則無顯著差異。另外採用非線形劑量反應（Non-linear dose-response effects）分析維生素 E 劑量（mg/d）與血液生化指標的關聯性，結果維生素 E 劑量與糖尿病患者空腹血糖平均差之間沒有關聯性。整體而言維生素 E 補充對空腹血糖沒有顯著改善作用，但是在劑量反應分析中，降低 HbA1c 以及空腹胰島素的維生素 E 有效劑量範圍分別為 500-1300 毫克/天和 400-700 毫克/天。作者認為如果考慮到能兼具上述兩種效應的最佳維生素 E 劑量是落在 400 至 700 毫克/天，而且在這個劑量範圍內，未見有維生素 E 對血糖指數產生不良影響之報告。

Xia 等人⁽³⁴⁾比較維生素與礦物質補充對於 T2DM 的管理效果。採用網絡統合分析（network meta-analysis），涵蓋 170 篇 RCT 共 14,223 參與

者，結果指出包含維生素 E、維生素 K、鎂、鈣和菸鹼酸補充劑對於 T2DM 的血清生化值的改善，都比安慰劑/無補充組有效。維生素 E 補充劑對空腹血糖、三酸甘油酯無顯著影響，但是可顯著降低 HbA1c、總膽固醇與 LDL 膽固醇濃度，尤其在降低 LDL 膽固醇的效果最好（ -0.37mmol/L ， $95\% \text{ CI} = -0.61 \text{ to } -0.13$ ），與其他營養素相比排名第一，但是因為收納文獻之高度異質性，具有不明確且高偏差風險的研究證據等級屬於極低，所以對此分析結果需要謹慎解釋。

整合以上的結果，維生素 E 雖然對於空腹血糖的降低效果並不顯著，但是卻大都可以減少 HbA1c 含量。畢竟維生素 E 是強大的抗氧化劑，目前認為抑制晚期糖化終產物形成⁽³⁵⁾和減少氧化壓力是維生素 E 改善葡萄糖代謝進而降低 HbA1c 的可能機制。

由於上述綜論收集的文獻大部分都有存在研究證據等級較低的問題，因此對於「維生素 E 可以改善 T2DM 患者 HbA1c」的結論，都有其不確定性。此外，維生素 E 的單獨作用或是與糖尿病患者的治療藥物併用時有可能會發生的變化也尚未考慮。所以未來仍需要更多較高品質的隨機對照試驗來確認維生素 E 對 T2DM 患者的助益，同時宜將維生素 E 與其他藥物合併使用的效果列入評估。

結 論

觀察性試驗指出血液維生素 E 濃度和降低心血管疾病發生率與死亡率呈現負相關，然而至今尚無充分的 RCT 證據可支持維生素 E 有益於預防心血管疾病發生率與死亡率。在預防 AD 風險方面，目前的資料顯示健康人或是 MCI 藉由維生素 E 補充並無助益，但是相關的 RCT 總研究篇數仍然不多，因此還需要更多研究加以驗證。T2DM 患者補充維生素 E 不會降低空腹血糖，但可以降低 HbA1c，然而因相關研究文獻大部分都存有研究證據等級較低的問題，故此結論尚有其不確定性，仍需更多研究加以確認。

雖然補充維生素 E 對於慢性病可能有一些益處，但是在沒有更明確的安全性評估之下長期自行服用高劑量維生素 E 時，對於劑量與目標功效應該謹慎列入考量，此外應參考我國第八版「國人膳食營養素參考攝取量」⁽³⁶⁾的維生素 E 上限攝取量

(UL) 為 1000 mg，以避免過量攝取影響凝血功能而引發其他出血性等不良事件之發生。

致 謝

不適用

資 金

不適用

作者貢獻

蕭慧美負責撰寫及投稿。投稿內容為作者閱讀並認可的完稿。

利益衝突

無

參考文獻

- Garg A, Lee JCY. Vitamin E: where are we now in vascular diseases? *Life* 2022; 12: 310.
- FDA. Converting Units of Measure for Folate, Niacin, and Vitamins A, D, and E on the Nutrition and Supplement Facts Labels: Guidance for Industry. 2019. Available online: <https://www.fda.gov/media/129863/download> (accessed on 24 January 2024).
- Ungurianu A, Zanfirescu A, Nițulescu G, Margină D. Vitamin E beyond its antioxidant label. *antioxidants (base)*. 2021;10:634.
- WHO, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-disease-cvds> 11 June 2021. (accessed on 24 January 2024)
- Ministry of health and welfare, <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-74869-1.html>, June 2023 Announcement. (accessed on 24 January 2024).
- O' Connor EA, Evans CV, Ivlev I, et al. Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force (Internet). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2021. Report No.: 21-05278-EF-1.
- Shah S, Shiekh Y, Lawrence J A, et al. A systematic review of effects of vitamin e on the cardiovascular system. *Cureus* 2021;13: e15616.
- An P, Wan S, Luo Y, et al. Micronutrient supplementation

- to reduce cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80, 2269-2285.
9. Loh HC, Lim R, Lee KW, et al. Effects of vitamin E on stroke: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Stroke & Vascular Neurology* 2021; 6: e000519.
 10. Hamed-Kalajahi F, Zarezadeh M, Dehghani A et al. A systematic review and meta-analysis on the impact of oral vitamin E supplementation on apolipoproteins A1 and B100. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:106-114.
 11. Aune D, Keum N, Giovannucci E et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108:1069-1091.
 12. Violi F, Nocella C, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P. Interventional study with vitamin E in cardiovascular disease and meta-analysis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022; 178: 26-41.
 13. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Parohan M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Dietary and circulating vitamin C, vitamin E, β -carotene and risk of total cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Public Health Nutr*. 2019; 22:1872-1887.
 14. Maggio E, Bocchini VP, Carnevale R, Pignatelli P, Violi F, Loffredo L. Vitamin E supplementation (alone or with other antioxidants) and stroke: a meta-analysis. *Nutr Rev*. 2023;nuad114.
 15. Xiong Z, Liu L, Jian Z et al. Vitamin E and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2023;15(15):3301.
 16. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, Massoud F. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimer's Res. Ther.* 2013;5(Suppl. 1):S2.
 17. Zhang H, Greenwood DC, Risch HA, Bunce D, Hardie LJ, Cade JE. Meat consumption and risk of incident dementia: cohort study of 493,888 UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr*. 2021;114: 175-184.
 18. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia. available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>. (accessed on 24 January 2024).
 19. Dong Y, Chen X, Liu Y et al. Do low-serum vitamin E levels increase the risk of Alzheimer disease in older people? Evidence from a meta-analysis of case-control studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33:e257-e263.
 20. Mullan K, Cardwell CR, McGuinness B, Woodside JV, McKay GJ. Plasma antioxidant status in patients with Alzheimer's disease and cognitively intact elderly: a meta-analysis of case-control studies. *J Alzheimers Dis*. 2018;62:305-317.
 21. Ashley S, Bradburn S, Murgatroyd C. A meta-analysis of peripheral tocopherol levels in age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci*. 2021; 24:795-809.
 22. Zabel M, Nackenoff A, Kirsch WM, Harrison FE, Perry G, Schrag M. Markers of oxidative damage to lipids, nucleic acids and proteins and antioxidant enzymes activities in Alzheimer's disease brain: A meta-analysis in human pathological specimens. *Free Radic Biol Med*. 2018;115:351-360.
 23. Zhao R, Han X, Zhang H. et al. Association of vitamin E intake in diet and supplements with risk of dementia: A meta-analysis. *Front. Aging Neurosci*. 2022;14:955878.
 24. Gil Martínez, V, Avedillo Salas A, Santander Ballestín S. Vitamin supplementation and dementia: a systematic review. *Nutrients* 2022;14:1033
 25. Wang W, Li J, Zhang H, Wang X, Zhang X. Effects of vitamin E supplementation on the risk and progression of AD: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*. 2021;24:13-22.
 26. McGrattan AM, McEvoy CT, McGuinness B, McKinley MC, Woodside JV. Effect of dietary interventions in mild cognitive impairment: a systematic review. *Br J Nutr*. 2018;120:1388-1405.
 27. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352:2379-2388.
 28. McCleery J, Abraham RP, Denton DA et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11: CD011905.
 29. Arredondo A (2013) Diabetes: a global challenge with high economic burden for public health systems and society. *Am J Public Health* 103: e1-2.
 30. Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A. Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 362-366
 31. Kim Y, Oh YK, Lee J. et al. Could nutrient supplements provide additional glycemic control in diabetes management? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of as an add-on nutritional supplementation therapy. *Arch. Pharm. Res*. 2022;45:185-204
 32. Kazemi A, Ryul Shim S, Jamali N, et al. Comparison of nutritional supplements for glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 191:110037.
 33. Asbaghi O, Nazarian B, Yousefi M, Anjom-Shoae J, Rasekhi H, Sadeghi O. Effect of vitamin E intake on glycemic control and insulin resistance in diabetic patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J*. 2023; 22:10.

34. Xia J, Yu J, Xu H, et al. Comparative effects of vitamin and mineral supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2023;188:106647.
35. Minamiyama Y, Takemura S, Bito Y, et al. Supplementation of alpha-tocopherol improves cardiovascular risk factors via the insulin signalling pathway and reduction of mitochondrial reactive oxygen species in type II diabetic rats. *Free Radic Res.* 2008;42:261-271.
36. Ministry of health and welfare, 8th DRI <https://health99.hpa.gov.tw/m8287> · Jan 2024 Announcement. (accessed on 24 January 2024).

成人補充維生素 E 對於慢性病之預防或延緩及治療 效果：實證營養研究綜論（一）

蕭慧美*

嘉南藥理大學保健營養系

(收稿日期：113 年 02 月 17 日。接受日期：113 年 09 月 13 日)

摘要 維生素 E 是體內重要的抗氧化營養素，也是大眾廣泛作為預防或改善慢性疾病營養補充劑。本文收集五年內的統合分析綜論加以歸納維生素 E 與心血管疾病的關係，至今仍無充分的證據可支持維生素 E 補充在預防心血管疾病發生率與死亡率方面有顯著預防效益。在預防阿茲海默症風險方面共有 5 篇綜論，目前的資料顯示健康人或是輕度認知障礙藉由維生素 E 補充並無助益，但是相關的隨機分派實驗總研究篇數仍然不多，因此還需要更多研究加以驗證。在改善第二型糖尿病方面共有 9 篇綜論，患者補充維生素 E 不會降低空腹血糖，但可以降低 HbA1c，然而因相關收集的文獻大多有高偏差風險，存在著研究證據等級較低的問題，致使上述結論仍有其不確定性。基於以上分析，維生素 E 作為營養補充劑在預防或治療心血管疾病、阿茲海默症及第二型糖尿病的效果仍不確定，需要更進一步的研究來驗證其功效與安全性。

關鍵字：成人、維生素 E、慢性病、實證綜論、隨機分派實驗

* 通訊作者：蕭慧美

通訊地址：台南市仁德區二仁路一段 60 號嘉南藥理大學保健營養系

電話：06-2664911 ext 3417

電子郵件：mei@mail.cnu.edu.tw