

Tocotrienol: un potente antioxidante en el aceite de palma

Tocotrienol: a potent antioxidant in palm oil

Andre Theriault, PhD. 1

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es resumir los nuevos conocimientos que rodean la actividad fisiológica del tocotrienol, un análogo natural del tocoferol que se encuentra principalmente en el aceite de palma. La actividad biológica de la vitamina E ha sido asociada generalmente con sus bien definidas propiedades antioxidantes, especialmente contra la peroxidación de lípidos en las membranas biológicas. El α -tocoferol es considerado la forma más activa en el grupo de la vitamina E. No obstante, investigaciones recientes sugieren que el tocotrienol es mejor antioxidante. Por otra parte, se ha demostrado que el tocotrienol tiene efectos hipocolesterolémicos así como la capacidad de reducir los niveles aterogénicos de la apolipoproteína B y lipoproteína(a) en el plasma. Adicionalmente, se ha sugerido que el tocotrienol posee un efecto antitrombótico y antitumoral, indicando que podría servir como agente efectivo en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cáncer. Estudios *in vitro* recientes también han dado evidencia sobre la función potencial del tocotrienol en la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Las actividades fisiológicas del tocotrienol sugieren que es superior al α -tocoferol en muchas situaciones. Por lo tanto, la función del tocotrienol en la prevención de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas pueden tener implicaciones clínicas significativas. Es necesario realizar más estudios sobre su mecanismo de acción así como estudios de intervención, a largo plazo, para clarificar su función. Desde el punto de vista farmacológico, la formulación actual de suplementos de vitamina E, que se componen principalmente de α -tocoferol, podría ser cuestionable.

SUMMARY

To summarize new knowledge surrounding the physiological activity of tocotrienol, a natural analog of tocopherol found mainly in palm oil. The biological activity of vitamin E has generally been associated with its well-defined antioxidant property, specifically against lipid peroxidation in biological membranes. In the vitamin E group, α -tocopherol is considered to be the most active form. However, recent research has suggested tocotrienol to be a better antioxidant. Moreover, tocotrienol has been shown to possess novel hypocholesterolemic effects together with an ability to reduce the atherogenic apolipoprotein B and lipoprotein(a) plasma levels. In addition, tocotrienol has been suggested to have an antithrombotic and anti-tumor effect indicating that tocotrienol may serve as an effective agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease and cancer. Recent *in vitro* studies has also given evidence about the potential role of tocotrienol in preventing neurodegenerative diseases. The physiological activities of tocotrienol suggest it to be superior than α -tocopherol in many situations. Hence, the role of tocotrienol in the prevention of cardiovascular disease, cancer, and neurodegenerative diseases may have significant clinical implications. Further studies on its mechanism of action, as well as, long-term intervention studies, are needed to clarify its function. From the pharmacological point-of-view, the current formulation of vitamin E supplements, which is comprised mainly of α -tocopherol, may be questionable.

Palabras claves: Aceite de palma, Tocotrienol, Vitamina E.

1 Profesor Adjunto. Universidad de Hawaii en Manoa.

INTRODUCCIÓN

Los tocotrienoles son vitaminas solubles en grasa relacionadas con la familia de los tocoferoles. Hoy en día, el término vitamina E es un nombre genérico que describe la bioactividad de los tocoferoles, los tocotrienoles y sus derivados. Estructuralmente, los tocoferoles y los tocotrienoles comparten una similaridad consistente en poseer en común un radical con un anillo y una cadena lateral en la posición C-2. No obstante, los tocoferoles y los tocotrienoles se pueden distinguir por sus cadenas laterales. Mientras que el tocoferol cuenta con un terminal fitilo saturado, el tocotrienol posee una cadena lateral de isoprenoide no saturada. Los tocoferoles y tocotrienoles se subdividen adicionalmente en compuestos individuales a los que se les asignan prefijos con las letras griegas (α , β , δ , γ), dependiendo del número y de la posición del grupo de metilo en el anillo cromanol. Tal como se refleja en su similaridad estructural, los tocoferoles y tocotrienoles son bien reconocidos por sus efectos antioxidantes (Kamal-Eldin y Appelqvist 1996). En general, se sugiere que los antioxidantes disminuyen las enfermedades cardiovasculares (CVD) y el cáncer, deteniendo el daño producido por los radicales libres (Meydani 1995). Por lo tanto, se cree que el consumo de ciertos alimentos enriquecidos con vitamina E disminuye la incidencia de las CVD y el cáncer (Ames et al. 1995). En muchos alimentos, el α - y γ - tocoferol dan cuenta de la mayor parte de la actividad de la vitamina E. Mientras que los tocoferoles generalmente están presentes en las nueces (almendras) y aceites vegetales comunes (germen de trigo, girasol), los tocotrienoles, por su parte, se concentran en los cereales (avena, cebada y centeno) y ciertos aceites vegetales (aceite de palma y aceite de salvado de arroz) (Combs 1992). Además de sus funciones como antioxidantes, se ha demostrado que los tocotrienoles tienen propiedades funcionales únicas contrastando con el α - tocoferol, el compuesto (o sus ésteres) generalmente encontrado en los suplementos de vitamina E. Algo muy interesante es que se ha demostrado que los tocotrienoles reducen los niveles de colesterol en el plasma, así como otros factores de riesgo lipídicos y no lipídicos relacionados con CVD (Hood 1996). En el campo

de la quimioterapia para el cáncer se ha demostrado que los tocotrienoles presentan una mejor actividad antitumoral que el α - tocoferol (Carroll et al. 1996). A pesar de la disponibilidad de esta nueva información ante la comunidad científica, la función potencial del tocotrienol en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cáncer ha recibido mínima atención pública. Este documento analizará de cerca la función del tocotrienol, proporcionando evidencia creciente sobre cómo podría servir de protección contra estas enfermedades crónicas, particularmente CVD. Se cuestionará también la formulación actual de los suplementos de vitamina E.

IMPORTANCIA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular (CVD) es una enfermedad multifactorial que involucra factores tanto genéticos como ambientales. Es la principal causa de muerte en Estados Unidos, produciendo cerca de 1 millón de muertes en 1995 (AHA 1998). A pesar de que las intervenciones dietéticas y farmacológicas, cuyo objetivo es reducir los niveles de lípidos y la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) han mermado considerablemente las tasa de mortalidad en forma significativa, el número de individuos afectados por CVD continúa siendo alarmantemente elevado (LRCP 1984; NCHS 1991). Esto ha llevado a una búsqueda continuada de nuevos métodos de prevención más agresivos, que potencialmente podrían disminuir el riesgo de desarrollar CVD.

Durante la última década, se han estudiado de manera extensa los beneficios del α - tocoferol en la prevención de CVD. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación inversa entre la ingesta de vitamina E y CVD (Stampfer et al. 1993; Rimm et al. 1993; Hodis et al. 1995; Kushi et al. 1996). En uno de ellos se demostró que un suplemento de α - tocoferol reduce los infartos recurrentes del miocardio en un 77% (Stephens et al. 1996). Aunque en general el perfil de lípidos en el suero no cambió,

se llegó a la hipótesis, basándose en un número de estudios, que el tocoferol podría prevenir la oxidación de LDL-C, un proceso que se cree está involucrado en la formación de placas ateroscleróticas (Esterbauer et al. 1991; Salonen et al. 1992). Esta teoría, sin embargo, continúa creando controversia, ya que algunos estudios no pudieron demostrar una asociación significativa entre los niveles de vitamina E en el plasma y las muertes por CVD (Salonen 1985; Kok et al. 1987; Hense et al. 1993).

En años recientes, científicos de la Universidad de Wisconsin han comenzado a estudiar la relación entre tocotrienol y CVD en seres humanos. A pesar de que no se midieron los peróxidos de lípidos en estas pruebas, se demostró que los suplementos de tocotrienol redujeron algunos factores de riesgo relacionados con los lípidos, incluyendo el colesterol total, LDL-C, apolipoproteína B y lipoproteína(a). Por otra parte, se encontró que en estos estudios se reducían los niveles de tromboxano B2 en el plasma y el factor 4 plaquetario, lo que sugiere un efecto antitrombótico (Qureshi et al. 1991; Qureshi et al. 1995; Qureshi et al. 1997). En consistencia con el efecto antioxidante del tocotrienol, otros investigadores demostraron que suplementos de tocotrienol también reducían los niveles de peróxidos de lípidos en la sangre medidos como TBARS - sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico- con una aparente mejoría en el flujo sanguíneo en pacientes con aterosclerosis carótida (Torneo et al. 1995). Resumiendo, estos estudios indican que el tocotrienol es un agente poderoso con beneficios que van desde la reducción de la oxidación de LDL, la reducción en los niveles de colesterol y la reducción de la agregación plaquetaria.

En la siguiente sección se presenta el mecanismo molecular para cada una de las propiedades atribuidas a los tocotrienoles relacionadas con CVD.

Propiedad hipocolesterolémica

El interés en el tocotrienol como compuesto hipocolesterolémico comienza en 1986 cuando Qureshi et al. (1996) atribuyeron el efecto

hipocolesterolémico de la cebada al nivel de la síntesis del colesterol (Qureshi et al. 1986). Mediante extracción secuencial de la cebada, se identificó el α -tocotrienol como el constituyente químico responsable de la inhibición de HMG-CoA reductasa (HMGR), enzima limitante de la frecuencia de la ruta biosintética del colesterol. Al dilucidar el mecanismo molecular para esta contención, el efecto se atribuyó a la habilidad única de la cadena lateral de aumentar el farnesol celular, un producto derivado del mevalonato que indica la degradación proteolítica de la HMGR (Goldstein y Brown 1990; Correll et al. 1994). Se ha demostrado que este mecanismo es diferente al de otros inhibidores de HMGR conocidos, tales como lovastatina que tienden a ser inhibidores competitivos con la enzima.

Estudios subsiguientes *in vitro* y en animales confirmaron la acción supresiva del tocotrienol sobre el colesterol. Cerdos hipercolesterolémicos alimentados con una dieta rica en tocotrienol mostraron una reducción del 44 y 66% en el total de colesterol sérico y de LDL-C respectivamente (Qureshi et al. 1991). En células aisladas del hígado humano, el α -tocotrienol (10 mM para 4h) inhibió la síntesis de colesterol en un 32% (Pearce et al. 1992a). Un dato interesante es que γ - y δ -tocotrienol, que carecen de los 5-metilos presentes en α -tocotrienol, demostraron tener una supresión significativamente mayor de la HMGR (Pearce et al. 1992). Esta relación entre la estructura y la actividad indicó que además del requerimiento de una cadena lateral prenil para la supresión de la HMGR, los cambios en la sustitución del grupo metilo del anillo cromanol también pueden generar un efecto divergente en la actividad de la HMGR (Pearce et al. 1992b).

Estas observaciones dieron pie para llevar a cabo pequeños ensayos de casos controlados a corto plazo en humanos, para clarificar aún más la función de los tocotrienoles en los niveles de colesterol en la sangre (Qureshi et al. 1991; Qureshi et al. 1995; Qureshi et al. 1997). En estos estudios se emplearon cápsulas de aceite de palma con fracción rica en tocotrienol (FRT), llamadas *palmvitee*, o aceite de salvado de arroz, las cuales fueron suministradas a sujetos hipercolesterolémicos. Los participantes asignados al grupo FRT recibieron cuatro cápsulas

al día, cada una de las cuales contenía una mezcla de α -tocoferol y α , γ , y δ -tocotrienol, con la excepción que la FRT del aceite de salvado de arroz contenía adicionalmente didesmetil-tocotrienol. La composición porcentual de cada fracción difería entre estos estudios. No obstante, el α -tocoferol siempre se mantuvo en un mínimo inferior al 20%. Se ha observado que el α -tocoferol puede atenuar la acción hipocolesterolemica del tocotrienol (Qureshi et al. 1996). Interesantemente, aquellos que recibieron suplementos FRT después de un régimen dietético controlado experimentaron reducciones significativas del colesterol total en plasma (15 a 20%). La mayor reducción de colesterol ocurrió en la fracción LDL-C, mientras que la HDL-C se mantuvo. Una reducción similar se observó con una preparación compuesta de γ -tocotrienol puro (Qureshi et al. 1995).

Si bien la magnitud de este efecto puede no parecer significativo, los resultados son bastante alentadores, considerando que estos sujetos recibieron tratamiento sólo entre 4 a 8 semanas generalmente. Por lo tanto, para poder llegar a conclusiones definitivas sobre los beneficios del tocotrienol en los niveles séricos de colesterol y el riesgo de desarrollar CVD, es necesario realizar mayores estudios de intervención en humanos empleando protocolos de alimentación a largo plazo, diferentes combinaciones de tocotrienol, tocoferol y otros inhibidores HMGR, así como diferentes dosis.

Propiedad reductora de apolipoproteína B

Altos niveles séricos de apolipoproteína B-100 (apoB) y la mitad de la proteína del LDL-C, han sido reconocidos como factores de riesgo independientes en el desarrollo prematuro de la enfermedad de arterias coronarias (CAD) (Albers et al. 1989). La evidencia clínica apoya fuertemente la idea de que apoB es un mejor indicador de riesgo aterogénico que el colesterol total o LDL-C (Sniderman et al. 1980). Mas aún, intervenciones terapéuticas que pretenden disminuir los niveles de apoB en sujetos con CAD han resultado en la regresión de la aterosclerosis (Brown et al. 1990). Por lo tanto, apoB parece estar involucrada directamente en el proceso aterosclerótico.

Recientes estudios epidemiológicos ya descritos, han demostrado que los tocotrienoles, tanto como FRT como en la forma de γ -tocotrienol purificado, pueden reducir los niveles aterogénicos de apoB en el plasma de manera significativa (10 - 15%) (Qureshi et al. 1991; Qureshi et al. 1995; Qureshi et al. 1997). Aunque la reducción no fue tan significativa como la de los inhibidores HMGR disponibles en el comercio (muchos de los cuales variaron entre el 30 y el 50%) (Bestehorn et al. 1997), los resultados validan el uso potencial del tocotrienol como agente farmacológico natural efectivo en la reducción de los niveles de apoB en el plasma.

Con respecto a su mecanismo de acción, se especula que el tocotrienol, al igual que otros inhibidores la HMGR, reduce los niveles de apoB en el plasma, en parte, por la alta regulación de los receptores de LDL en el hígado (Parker et al. 1993) que facilita la evacuación de LDL del torrente sanguíneo. Adicionalmente, en el laboratorio se ha demostrado que el tocotrienol aumenta la degradación proteolítica intracelular de apoB y altera el proceso de congregación de VLD (Wang et al. 1998; Theriault et al. in press). Sin apoB, la VLDL, precursora de LDL, es incapaz de unirse a lípidos del núcleo y ser secretado por el hígado. Así, la habilidad del tocotrienol de reducir los niveles de apoB en el plasma depende en gran medida tanto en la tasa de evacuación de LDL como en la tasa de producción de VLDL.

Propiedad reductora de lipoproteína(a)

En el contexto de otros factores de riesgo de CVD, se ha encontrado en numerosos estudios que la lipoproteína(a) (Lp(a)) es el mejor predictor de CVD (Maher y Brown 1995). Lp(a) es una lipoproteína del plasma cuya estructura se parece a la de LDL-C, en donde la apoB está adherida a la apo(a) mediante un enlace disulfuro (Scanu y Fless 1990). Al igual que con el colesterol LDL-C y la apoB, los niveles elevados de Lp(a) en la sangre se consideran aterogénicos, ya que una vez se da la peroxidación de lípidos pasan a ser captadas por macrófagos. Esta captación conduce al depósito de colesterol en estas células que están asociadas con la formación de células espumosas dentro de la lesión aterosclerótica (Naruszewicz et al. 1992).

Sin embargo, el interés en la Lp(a) radica principalmente en su capacidad para interferir con la activación de plasminógeno y de allí, en su asociación con la trombosis (McLean et al. 1987; Miles et al. 1989). Varios estudios epidemiológicos han validado la hipótesis de que niveles reducidos de Lp(a) están asociados con la reducción de la aterogénesis y la trombosis (Yamaguchi et al. 1994; Kanemitsu et al. 1994). Sin embargo, los intentos para reducir los niveles de la Lp(a) en el plasma no han sido fáciles debido al fuerte control genético (Jenner et al. 1993). La dieta y los medicamentos hpolipemiantes comunes, incluyendo los inhibidores HMGR, no han reducido la concentración de la Lp(a) en la circulación, salvo por niacin y bezafibrato (Brewer 1990; Carlson et al. 1989; Pelegri et al. 1992). Sin embargo, el uso de niacin en las dosis necesarias para la efectividad deseada, tiene efectos secundarios preocupantes, mientras que el bezafibrato tiene efectos secundarios leves (Farmer y Gotto et al. 1987).

En un reciente estudio de casos controlados mencionado anteriormente (Qureschi et al. 1997), se demostró que una fracción de FRT de aceite de salvado de arroz especialmente procesado, enriquecida con didesmetil-tocotrienol (sin grupos metilo en el anillo cromanol) redujo los niveles de Lp(a) en plasma en un 17%. Este efecto fue sorprendente, ya que la dieta rara vez ha demostrado tener un impacto en los niveles de Lp(a) en el plasma. Si los tocotrienoles efectivamente reducen la Lp(a), esto tendría una implicación importante en la prevención de la aterosclerosis y el tromboembolismo. Sin lugar a dudas, se necesitan estudios de prevención a largo plazo en seres humanos para validar este efecto. Estudiar la sustitución del grupo metilo en el anillo cromanol del tocotrienol puede facilitar la comprensión de su efecto sobre los niveles de Lp(a). Como comentario, en este estudio se encontró que el salvado de arroz disponible comercialmente tiene poca acción lípo-supresiva.

Propiedad antitrombótica

Se dice que un trombo comienza cuando las plaquetas se adhieren al endotelio vascular formando una placa fibrosa que puede obstruir

una arteria (Hirsh 1987). En años recientes ha crecido el interés en el uso de α -tocoferol como tratamiento para la enfermedad tromboembólica. Varios estudios en modelos animales y cultivos de células han demostrado que la suplementación con α -tocoferol reducen la biosíntesis de eicosanoides involucrados en el Alzheimerhesión plaquetaria (Jandak et al. 1989; Romach et al. 1993; Meydani et al. 1993). Tal reducción se atribuyó a la menor actividad de la fosfolipasa A2, enzima que potencializa la liberación del ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de las membranas a varios eicosanoides (Douglas et al. 1986). Otra hipótesis es que el α -tocoferol inhibe la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas por inactivación del gen ciclooxigenasa (Traber y Packer 1995). Este gen ha mostrado poseer un efecto regulador redox-sensible (Appleby et al. 1994). En consecuencia, se ha explorado el uso terapéutico de α -tocoferol como agente antitrombótico en humanos. Steiner et al (1995) reportaron una mayor reducción en el Alzheimerhesión de plaquetas con una reducción concomitante en los eventos isquémicos en el grupo de pacientes que tomaban α -tocoferol más aspirina en comparación con aquellos que tomaban únicamente aspirina. Este efecto antitrombótico también fue demostrado con el tocotrienol. En estudios epidemiológicos recientes se demostró que el tocotrienol, tanto FRT como γ -tocotrienol purificado, reduce la síntesis de un eicosanoide, a saber tromboxano B₂ (Qureshi et al. 1991; Qureshi et al. 1995; Qureshi et al. 1997). El mecanismo de este efecto, aunque incierto, pero podría ser similar al reportado para α -tocoferol. Además del tromboxano B₂, también se ha demostrado que suplementos de tocotrienol reducen los niveles séricos del factor 4 plaquetario (PF4) (Qureshi et al. 1991; Qureshi et al. 1995; Qureshi et al. 1997).

En resumen, los resultados sugieren un probable efecto protector de la vitamina E (tanto tocoferoles como tocotrienoles) sobre el endotelio vascular y el Alzheimerhesión plaquetaria. Sin embargo, se necesitan mayores estudios epidemiológicos para aclarar si este efecto puede conducir a beneficios cardiovascular adicionales. También podría ser útil realizar estudios comparativos que prueben el

efecto antitrombótico del α -tocoferol y del tocotrienol a la luz de la acción supresiva de la Lp(a) por parte de los tocotrienoles.

Propiedad antioxidante

Los compuestos de vitamina E son ampliamente conocidos por sus propiedades antioxidantes (Kamal-Eldin y Appelqvist 1996). Esta propiedad depende más del grupo fenólico del anillo cromanol que de la cadena lateral (Niki et al. 1985; Burton y Ingold 1989). Al igual que los tocoferoles, los tocotrienoles pueden captar las especies reactivas del oxígeno, conocidas como radicales libres. Su actividad antioxidante, sin embargo, radica principalmente en su propiedad de "romper cadenas", la cual neutraliza radicales peroxilo y alcoxilo generados durante la peroxidación de los lípidos (Kamal-Eldin y Appelqvist 1996; Burton y Traber 1990). Se sabe que la peroxidación de los lípidos de las membranas modifica e inactiva los componentes celulares que pueden tener efectos protectores sobre los factores celulares que conducen a enfermedades. En el caso de LDL-C, su peroxidación ha surgido como el paso inicial en la patogénesis de la aterosclerosis. Tal modificación del LDL-C hace que la partícula sea reconocida por el receptor celular barredor (una ruta independiente de receptor de LDL-C) presente en los macrófagos. Esta ruta no es regulada y es insaturable, lo que conlleva al depósito de colesterol en estas células. Esto se asocia característicamente con la formación de células espumosas en la lesión aterosclerótica (Steinberg et al. 1989). La sustentación para esta función se basó en la evidencia de que el α -tocoferol puede inhibir la aterosclerosis tanto en modelos humanos como animales (Stephens et al. 1996; Verlangeri y Bush 1992; Reaven et al. 1993).

Durante muchos años el α -tocoferol ha sido considerado como el más potente antioxidante contra la peroxidación de los lípidos (Burton et al. 1983) dentro del grupo de componentes de la vitamina E. Sin embargo, recientemente ha surgido una discrepancia considerable en su efectividad como antioxidante al compararlo con otros isómeros. Por una parte, se encontró que el γ -tocoferol es más potente que el α -tocoferol, particularmente en su interacción con las especies

reactivas de óxido de nitrógeno (Cooney et al. 1993). Por otra parte, también se encontró que el α -tocotrienol era mejor antioxidante que el α -tocoferol. (Serbinova et al. 1991; Suzuki et al. 1993) Serbinova et al. (1991) observaron una actividad antioxidante notablemente mayor contra la peroxidación de los lípidos en microsomas del hígado en ratas con tocotrienol que con α -tocoferol. Kamat y Devasagayam (1995) observaron resultados similares en mitocondrias cerebrales de ratas y notaron un efecto más fuerte con el γ -tocotrienol. En otro estudio se demostró que existen numerosos mecanismos que contribuyen a la mayor actividad antioxidante del tocotrienol en comparación con el α -tocoferol, dentro de los cuales se encuentran: a) una distribución más uniforme en la bicapa lipídica de la membrana, b) una interacción más eficiente del anillo cromanol con radicales lipídicos y c) una mayor eficiencia de reciclaje de radicales cromanol (Serbinova et al. 1991).

El reconocimiento de que la actividad antioxidante *in vitro* del tocotrienol es superior podría tener implicaciones clínicas importantes, tales como ser un potente inhibidor contra la oxidación de LDL-C *en vivo*. Serbinova et al (1992) informaron que el tocotrienol era más efectivo que el α -tocoferol para proteger el corazón de rata contra el estrés oxidativo inducido por la reperfusión isquémica. A pesar de esta observación, la importancia clínica en humanos permanece por definir. Es muy posible que los resultados dependan mucho más de la tasa farmacocinética que de la reactividad química observada *in vitro*.

Propiedad de adhesión monocítica

El Alzheimerherencia de los monocitos al endotelio vascular es un evento temprano importante en la aterogénesis, mediado por moléculas de adhesión celular incluyendo ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina (Carlos et al. 1994). El aumento de estas moléculas de adhesión en las células endoteliales ha demostrado ser un paso crítico en la formación de células espumosas y, en consecuencia, en el desarrollo de la aterosclerosis. En muchos pacientes con aterosclerosis se han encontrado altos niveles circulantes de moléculas de adhesión solubles (Peter et al. 1997;

Blann y McCollum 1994). El mecanismo específico involucrado en la expresión de estas proteínas se ha asociado principalmente con la activación transcripcional del NF(factor nuclear)-kB, un factor de transcripción redox-sensible (Schreck et al. 1992). Dicha expresión parece ser estimulada por oxidantes, incluyendo el LDL-C oxidado, y reducida por la presencia de antioxidantes (Khan et al. 1995; Cominacini et al. 1997). Al respecto, aunque se ha demostrado que el α -tocoferol reduce la expresión de las moléculas de adhesión endoteliales (Devaraj et al. 1996), no se ha caracterizado aún el efecto del tocotrienol. De manera interesante, resultados recientes en el laboratorio sugieren que el α -tocotrienol es un inhibidor más potente que el α -tocoferol de la expresión de las moléculas de adhesión y del Alzheimerhesión de células monocíticas (datos no publicados). Estos estudios apoyan la teoría de que los antioxidantes, especialmente el α -tocotrienol, representan un importante y original método potencial de controlar la aterogénesis.

EFFECTO EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Cada vez es mayor la evidencia que demuestra la función de la vitamina E en la prevención del cáncer (Meydani et al. 1993; Birt 1986). Se ha reportado que un suplemento del α -tocoferol con la dieta reduce la incidencia de varios tipos de cáncer, incluyendo cáncer de colon, de esófago y de próstata, aunque no todos los estudios demostraron un efecto benéfico (Bostick et al. 1993; Taylor et al. 1994; ATBCCPSG 1994). El mecanismo propuesto para esta acción anticancerígena involucra al menos dos teorías. La primera es la inhibición de la peroxidación de lípidos con la consecuente formación de productos reactivos. Con base en esta teoría, la suplementación con vitamina E puede reducir la peroxidación de lípidos y la acción de sus productos reactivos en el ADN, previniendo así daños oxidativos a este (Ames et al. 1995). La segunda es que la vitamina E inhibe la formación de especies de óxido nítrico poderosamente mutagénicas tales como nitrosaminas y peroxinitritos, los cuales también reaccionan con el ADN y otras moléculas biológicas (Ames et al. 1999).

Tal como se describió anteriormente, varios estudios *in vitro* han demostrado que el α -tocotrienol tiene mayores efectos antioxidantes que el α -tocoferol (Suzuki et al. 1993; Serbinova et al. 1993). En efecto, otro estudio realizado en ratas que consumieron una dieta alta en grasas sugirió que el γ -tocotrienol podría ser más efectivo que el α -tocoferol en la disminución de la concentración de peróxidos en el plasma (Watkins et al. 1993). Con base en la experiencia, parecería que el α -tocoferol no es un agente protector tan efectivo contra el daño al ADN y el cáncer como antes se pensaba. Esta podría ser la explicación de la ausencia de efectos benéficos en algunos estudios de intervención con α -tocoferol (Bostick et al. 1993; Taylor et al. 1994; ATBCCPSG 1994). No obstante, aunque el tocotrienol cuenta con mayor actividad antioxidante *in vitro* contra los radicales peroxilo/alkoxilo, actualmente no existen datos de ensayos en humanos sobre los efectos de suplementos de tocotrienol sobre la peroxidación de los lípidos o de su efecto protector contra el desarrollo del cáncer.

La idea de que el tocotrienol es un efectivo agente quimiopreventivo también ha sido destacada gracias a sus propiedades antitumorales. Son muchos los estudios que han demostrado la inhibición del crecimiento de líneas de células tumorales en humanos, ratones y ratas cuando son expuestos al tocotrienol (Komiyama et al. 1989; Wan Ngah et al. 1991; Rahmat et al. 1993; Nesaretnam et al. 1995). Particularmente los tocotrienoles, tanto FRT como fracciones individuales, condujeron a la inhibición del crecimiento de células de cancer de mama humano en cultivos independientes del estatus de receptor de estrógeno (ER) (Guthrie et al. 1997; Nesaretnam et al. 1998). El efecto inhibidor sobre el crecimiento celular fue mayor con γ - y δ -tocotrienol. Este estatus ER independiente con el tocotrienol, tiene un gran potencial para la supresión del crecimiento de células de cáncer de mama que responden a estímulos hormonales y que han desarrollado resistencia a la inhibición del crecimiento por los antiestrógenos (Tamoxifen). Por otra parte, el α -tocoferol no demostró efectos significativos, aunque este resultado es discutible. Varios estudios han demostrado que el succinato de

tocofenilo, mas no el α -tocoferol, también puede inhibir la proliferación de líneas de células tumorales transformadas y podría explicar las discrepancias (Turley et al. 1992; Charpentier et al. 1993). En todo caso, el efecto de los tocotrienoles en dicha proliferación representa una función fisiológica potencialmente importante en la prevención del cáncer. A pesar de que el mecanismo específico de la capacidad antiproliferativa de los tocotrienoles es incierta, esta podría atribuirse al grupo fenil de cadena lateral, el cual interviene en la producción de los isoprenoides intermedios en la ruta biosintética del mevalonato (Crowell et al. 1991; Elson y Yu 1994). Se ha estimado que estos isoprenoides están involucrados en la fenilación de varias proteínas de transducción de señal, incluyendo la proteína *ras*, esencial para el crecimiento normal de las células. Este mecanismo de acción está siendo explorado actualmente en humanos con inhibidores HMGR tales como lovastatina que suprime competitivamente la síntesis del mevalonato como un enfoque novedoso para la terapia del cáncer (Lamer et al. 1998). En la actualidad, la eficacia del tocotrienol en la prevención de la tumorigénesis está por aclarar.

EFFECTO EN LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Existe creciente interés en el α -tocoferol como una forma de tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer (AD). El Alzheimer es un desorden neurodegenerativo asociado con el envejecimiento y caracterizado por pérdida de la memoria y deterioro cognoscitivo. Una hipótesis común acerca del desarrollo del Alzheimer es el procesamiento alterado de la proteína amiloide (APP), que lleva a una formación excesiva de (β -amiloide (Selkoe 1996). Se piensa que el (β -amiloide es tóxico y la toxicidad resultante induce la formación de radicales libres, lo cual causa daño celular permanente al cerebro (Hensley et al. 1994). Cabe pensar que los antioxidantes retardan este proceso y proporcionan la base para el vínculo entre el Alzheimer y el α -tocoferol (Godman y Mattson 1994). Algunos informes indican que el estatus de vitamina E se altera en el Alzheimer. En efecto, un grupo de investigación encontró concentraciones

aumentadas de vitamina E en los cerebros de pacientes con el Alzheimer, lo que sugiere una posible respuesta compensatoria al daño oxidante (Adams et al. 1991). Otros estudios reportaron una disminución en los niveles de vitamina E en el plasma en pacientes con Alzheimer, lo que sugiere que una deficiencia de vitamina E aumenta la susceptibilidad al estrés oxidativo (Jeandel et al. 1989; Zaman et al. 1992). Dada la posibilidad de que la vitamina E pueda ser beneficiosa para prevenir o aminorar el Alzheimer, se han iniciado ensayos clínicos (Grundman 2000). Uno de estos estudios mostró que el α -tocoferol (2000 IU) mermó el deterioro funcional en un ensayo clínico controlado por placebo con pacientes con Alzheimer avanzado (Sano et al. 1997). Existen planes para analizar si el α -tocoferol puede retardar o prevenir el Alzheimer en pacientes con impedimentos cognocitivos leves. Al igual que la enfermedad cardiovascular y el cáncer, el Alzheimer tiene largos períodos preclínicos durante los cuales podría ser posible prevenir los síntomas de la enfermedad. La vitamina E se constituye en un candidato farmacológico ideal.

A la luz de la función del α -tocoferol en el tratamiento del Alzheimer, un estudio reciente indicó que el tocotrienol era más efectivo que el α -tocoferol en la reducción de la muerte de células neuronales del hipocampo en ratas, inducida por el b-amiloide (Godman y Mattson 1994; Sen et al. 2000). Al investigar su mecanismo subyacente de acción, se encontró que la captación celular fue más eficiente con tocotrienoles (α y γ), de los cuales la forma γ era captada más rápidamente por las células. De igual manera, otro grupo mostró que el γ -tocotrienol era significativamente más efectivo que α -tocoferol en la inhibición del daño oxidante tanto en los lípidos como en las proteínas de la mitocondria cerebral de ratas (Kamat y Devasagayam 1995). Como el daño oxidante está implicado en el Alzheimer, es posible que esta forma de vitamina E se concentre mejor dentro del cerebro y proporcione una mejor protección que el α -tocoferol. También podría proteger contra otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y la enfermedad de Huntington, en las que se estima está involucrado el estrés oxidativo. Si los

tocotrienoles previenen o aminoran el desarrollo del Alzheimer habrá que esperar los resultados de los ensayos clínicos con α -tocoferol en curso. Estos estudios deberán proporcionar un mayor entendimiento de la función de los antioxidantes en la prevención de AD.

COMENTARIOS FINALES

Conocidos colectivamente como vitamina E, los tocotrienoles son idénticos en estructura a los tocoferoles, salvo por el grado de saturación en su cadena lateral. Se ha postulado que la cadena lateral prenilo de los tocotrienoles es responsable de la diferencia existente tanto en la distribución en la membrana como en el metabolismo de los tocotrienoles, cuando se comparan con los tocoferoles. Por ejemplo, contrario a las creencias populares, se observó *in vitro* que el α -tocotrienol posee una actividad antioxidante contra la peroxidación de los lípidos más elevada que el α -tocoferol (Serbinova et al. 1991; Kamat y Devasagayam 1995). Esto se debe a una distribución más uniforme en la bicapa lipídica de la membrana, proporcionando una interacción más eficiente del anillo cromanol con los radicales lipídicos. Se reportó también que el tocotrienol posee novedosa actividad hipocolesterolemica (Qureshi et al. 1991; Qureshi et al. 1995; Qureshi et al. 1997). Este efecto se atribuyó a la habilidad única de la cadena lateral de aumentar el farnesol celular, el que a su vez regula la actividad de la HMGR mediante un mecanismo post-transcripcional (Parker et al. 1993). La importancia de la insaturación de la cadena lateral del tocotrienol fue comprobada aún más en estudios que mostraron inhibición del crecimiento de varias líneas de células tumorales (Rahmat et al. 1993; Nesaretnam et al. 1998). Vistas conjuntamente, es interesante que las ligeras diferencias estructurales entre el tocoferol y el tocotrienol expliquen la mayor actividad fisiológica que se encuentra con el último.

Aunque la mayoría de los estudios defienden la suplementación de vitamina E como agente terapéutico efectivo en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cáncer (Stamfer et al. 1993; Rim et al. 1993; Stone y Papas 1994), no todos los estudios han encontrado una

asociación (Salonen 1985; Kok et al. 1987; Hense et al. 1993). Esta discrepancia ha generado preocupación sobre la composición de las formulaciones de vitamina E que resulten más favorable para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. La formulación actual consiste primordialmente de α -tocoferol, ya sea esterificado o no esterificado. El laboratorio Ames propone que una mezcla igual de α - y γ -tocoferol sería más ventajosa debido al más alto efecto antioxidante del γ -tocoferol contra las especies de oxido de nitrógeno (Christen et al. 1997). Sin embargo, resultados recientes sobre la actividad fisiológica de los tocotrienoles, particularmente la forma γ , podrían justificar su importancia en ese aspecto. Valdría la pena probar una combinación de γ -tocoferol y $\gamma\gamma$ -tocotrienol en la formulación. Para definir aún más la formulación correcta, sería necesario tener en cuenta el selenio y la vitamina C, de los cuales también se sabe que interactúan en sinergia con la vitamina E (Packer et al. 1979; Gould et al. 1991). También debe considerarse el efecto antagónico del tocotrienol y del tocoferol en la biosíntesis del colesterol cuando se intente reevaluar la fórmula actual.

Tomará mucho tiempo llegar a un consenso sobre este asunto. Hacen falta estudios epidemiológicos, particularmente estudios de intervención longitudinal a largo plazo, sobre los efectos del tocotrienol en relación con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la enfermedad de Alzheimer. Más importante aún, es necesario que las investigaciones futuras estudien el mecanismo de acción molecular del tocotrienol y del tocoferol para poder lograr un entendimiento más completo de los complejos, pero beneficiosos efectos de estos compuestos sobre las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. En conclusión, las diferencias reconocidas entre el tocoferol, el tocotrienol y sus respectivos isómeros continuarán interesando a la comunidad científica y originarán debates sobre cuál constituye la formulación más eficiente y benéfica de los suplementos de vitamina E.

Parte de este trabajo fue publicado en "Clinical Biochemistry" 1999. v. 32 p. 309-319 y está registrado como propiedad literaria © 1999.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, J.D.; KLAIDMAN, L.K.; ODUNZE, I.N.; SHEN, H.C.; MILLER, C.A. 1991. Alzheimer's and Parkinson's disease. Brain levels of glutathione, glutathione disulfide, and vitamin E. *Mol Chem Neuropathology* v. 14, p.213-226.
- ALBERS, J.J.; BRUNZELL, J.D.; KNOPF, R.H. 1989. Apoprotein measurements and their clinical application in cholesterol screening. *Clin Lab Med* v.34, p.B4-B8.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. AHA. 1998. Heart and Stroke Statistical Update. (1997), Dallas.
- AMES, B.N.; CHRISTEN, S.; HAGEN, T.M.; SHIGENAGA, M.K. 1999. Infection, Inflammation and Mutation. In Parsonnet J, Ed. *Microbes and Malignancy: Infection as a cause of human cancers*. Oxford University Press, Oxford.
- AMES, B.N.; GOLD, L.S.; WILLETT, W.C. 1995. The cause and prevention of cancer. *Proceedings National Academy of Sciences* (Estados Unidos) v.2, p.5258-5265.
- APPLEBY, S.; RISTIMAKI, A.; NEILSON, K.; NARKO, K.; HLA, 1994. T. Structure of the human cyclo-oxygenase-2 gene. *Biochemical Journal* (Reino Unido) v.302, p.723-727.
- BESTEHORN, H.P.; RENSING, U.F.; ROSKAMM, H. *et al.* 1997. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. *European Heart Journal* v. 18, p.226-234.
- BIRT, D.F. 1986. Update on the effects of vitamin A, C and E, and selenium on carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* v. 183, p.311.
- BLANN, A.D.; MCCOLLUM, C.N. 1994. Circulating endothelial cell leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis* (Alemania) v.74, p. 151 -154.
- BOSTICK, R.M.; POTTER, J.D.; MCKENZIE, DR. *et al.* 1993. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: The Iowa Women's Health Study. *Cancer Research* (Estados Unidos) v.53, p.4230-4237.
- BREWER, H.B. 1990. Effectiveness of diet and drugs in the treatment of patients with elevated Lp(a) levels. In: Scanu AM. (Ed.). *Lipoprotein (a)*. Academic Press, New York. p.211-220.
- BROWN, G.; ALBERS, J.J.; FISHER, L.D. 1990. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *New England Journal of Medicine* (Estados Unidos) v.323, p. 1289-1298.
- BURTON, G.W.; INGOLD, K.J. 1989. Vitamin E as *in vitro* and *in vivo* antioxidant. *Annals of New York Academy of Science* (Estados Unidos) v.570, p.7-22.
- BURTON, G.W.; JOYCE, A.; INGOLD, K.U. 1983. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Archives of Biochemistry and Biophysics* (Estados Unidos) v.221, p.281-290.
- BURTON, G.W.; TRABER, M.G. 1990. Vitamin E: antioxidant activity, biometrics and bioavailability. *Annual Review of Nutrition* v.10, p.357-382.
- CARLOS, T.M.; HARLAN, J.M. 1994. Leukocyte-Endothelial adhesion molecules, Blood (Estados Unidos) v.84, p.2068-2101.
- CARLSON, L.A.; HAMSTEN, A.; ASPLUND, A. 1989. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidemic subjects treated with nicotinic acid. *Journal of Internal Medicine* (Japan) v.226, p.271-276.
- CARROLL, K.K.; CUTHRIE, N.; NESARETNAM, K.; GAPOR, A.; CHAMBERS, A.F. 1996. Anti-cancer properties of tocotrienols from palm oil. In: Ong, A.S.H.; Niki, E.; Packer, L. (Eds.). *Nutrition, Lipids, Health, and Disease*. AOCS Press. Champaign, IL. p. 117-121.
- CHARPENTIER, A.; GROVES, S.; SIMMONS, M.M. 1993. RRR-tocopheryl succinate inhibits proliferation and enhances secretion of transforming growth factor-B (TGF-B) by human breast cancer cells. *Nutrition and Cancer* (Estados Unidos) v. 19, p.225-239.
- CHRISTEN, S.; WOODALL, A.A.; SHIGENAGA, M.K.; SOUTHWELL-KEELY, P.T.; DUNCAN, M.W.; AMES, B.N. 1997. g-Tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NOx and complements a-tocopherol: Physiological implications. *Proceedings National Academy of Sciences* (Estados Unidos) v.94, p.3217-3222.
- COMBS, G.F., Jr. 1992. The vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health. Academic Press Inc., San Diego
- COMINACINI, L; GARBIN, U.; PASINI, A.F. *et al.* 1997. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Rad Biol Med* v22, p. 117-127.
- COONEY, R.V; FRANKE, A.A.; HARWOOD, P.J.; HATCH-PIGOTT, V; CUSTER, L.J; MORDAN, L.J. 1993. g-Tocopherol detoxification of nitrogen dioxide: Superiority to a-tocopherol. *Proceedings National Academy of Sciences* (Estados Unidos) v.90, p.1771-1775.
- CORRELL, C.C.; NG, L; EDWARDS, PA. 1994. Identification of farnesol as the non-sterol derivative of mevalonic acid required for the accelerated degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Journal of Biological Chemistry* (Estados Unidos) v.269, p. 17390-17393.
- CROWELL, PL; CHANG, R.R.; REN, Z.B.; ELSON, C.E.; GOULD, M.N. 1991. Selective inhibition of isoprenylation of 21-26-kDa proteins by the anticarcinogen d-limonene and its metabolites. *Journal of Biological Chemistry* (Estados Unidos) v.266, p. 17679-17685.

- DEVARAJ, S.; LI, D.; JIALAL, I. 1996. The effects of alpha tocopherol supplementation on monocyte function: Decreased lipid oxidation, interleukin 1psecretion, and monocyte adhesion to endothelium. *Journal of Clinical Investigation* (Estados Unidos)v.98, p.756-763.
- DOUGLAS, C.E.; CHAN, A.C.; CHOY, PC. 1986. Vitamin E inhibits platelet phospholipase A2. *Biochimica et Biophysica Acta*; (Holanda) v.876, p.639-645.
- ELSON, C.E.; YU, S.G. 1994. The chemoprevention of cancer by mevalonate-derived constituents of fruits and vegetables. *Journal of Nutrition* v. 124, p.607-614.
- ESTERBAUER, H.; BIEBER-ROTHENEDER, M.; STRIEGEL, G; WAEG, G. 1991. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low-density lipoprotein. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v.3, p.314S-321S.
- FARMER, J.A.; GOTTO, A.M. 1995. Currently available hypolipidaemic drugs and future therapeutic developments. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* v.9, p.825-847.
- GOLDSTEIN, J.L.; BROWN, M.S. 1990. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* (Reino Unido) v.343, p.425-430.
- GOODMAN, Y; MATTSON, M.P. 1994. Secreted forms of beta-amyloid precursor protein protects hippocampal neurons against amyloid beta-peptide-induced oxidative injury. *Experimental Neurology* (Estados Unidos) v. 128, p.1 -12.
- GOULD, M.N.; HAAG, J.D.; KENNAN, W.S.; TANNER, M.A.; ELSON, C.E. 1991. A comparison of tocopherol and tocotrienol for the chemoprevention of chemically induced rat mammary tumors. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v.53, p.1068S-1070S.
- GRUNDMAN, M. 2000. Vitamin E and Alzheimer disease: The basis for additional clinical trials. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v.71(suppl), p.630S-636S.
- GUTHRIE, N.; GAPOR, A.; CHAMBERS, A.F.; CARROLL, K.K. 1997. Inhibition of proliferation of estrogen receptor-negative MDA-MB-435 and -positive MCF-7 human breast cancer cells by palm oil tocotrienols and tamoxifen, alone and in combination. *Journal of Nutrition* v. 127, p.544S-548S.
- HENSE, H.W.; STENDER, M.; BORS, W; KEIL, U. 1993. Lack of an association between serum vitamin E and myocardial infarction in a population with high vitamin E levels. *Atherosclerosis (Irlanda)* v. 103, p.21-28.
- HENSLEY, K; CARNEY, J.M.; MATTSON, M.P. *et al.* 1994. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proceedings National Academy of Sciences* (Estados Unidos) v.91, p.3270-3274.
- HIRSH, J. 1987. Hyperactive platelets and complications of coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* (Estados Unidos) v.316, p. 1543-1544.
- HODIS, H.N.; MACK, W.J.; LABREE, L. 1995. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA* (Estados Unidos)v.273, p.1849-1854.
- HOOD, RL. 1996. Tocotrienols and cholesterol metabolism. *In: Ong, A.S.H.; Niki, E; Packer, L. (Eds.). Nutrition, Lipids, Health, and Disease.* AOCS Press. Champaign, IL. p. 96-103.
- JANDAK, J.; STENER, M.; RICHARDSON, PD. 1989. α -Tocopherol, an effective inhibitor of platelet adhesion. *Blood* (Estados Unidos)v.73, p.141-149.
- JEANDEL, C; NICOLAS, M.B.; DUBOIS, F; NABET-BELLEVILLE, R; PENIN, F; CUNY, G. 1989. Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology* (Suiza) v.35, p.275-282.
- JENNER, J.L.; ORDOVAS, J.M.; LAMON-FAVA, S. 1993. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels: The Framingham Offspring Study. *Circulation* (Estados Unidos)v.87, p.607-614.
- KAMAL-ELDIN, A.; APPELQVIST, LA. 1996. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids* (Estados Unidos)v,31, p.671-701.
- KAMAT, J.P.; DEVASAGAYAM, T.P.A. 1995. Tocotrienols from palm oil as potent inhibitors of lipid peroxidation and protein oxidation in rat brain mitochondria. *Neuroscience, Letters*(Irlanda) v.195, p. 179-82.
- KANEMITSU, S.; TEKEKOSHI, N.; MURAKAMI, E. 1994. Effects of LDL apheresis on restenosis after angioplasty. *Chemistry and Physical of Lipids* (Irlanda) v.67/68, p.339-343.
- KHAN, B.V.; PARTHASARTHY, S.S.; ALEXANDER, R.W. *et al.* 1995. Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation* (Estados Unidos) v.95, p. 1262-1270.
- KOK, F.; DE BRUIJN, A.; VERMEEREN, R. *et al.* 1987. Serum selenium, vitamin antioxidants and cardiovascular mortality: A 9-year follow-up study in the Netherlands. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v.45, p.462-468.
- KOMIYAMA, A.K.; IIZUKA, K.; YAMAOKA, M.; WATANABE, H.; TSUCHIYA, N.; UMEZAWA, I. 1989. Studies on the biological activity of tocotrienols. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin Oapon* v.37, p. 1369-1371.
- KUSHI, L.H.; FOLDOM, A.R.; PRINEAS, R.J. 1996. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* (Estados Unidos) v.334, p.1156-1162.
- LARNER, J.; JANE, J.; LAWS, E. *et al.* 1998. A phase I - II trial of lovastatin for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *American Journal of Clinical Oncology* (Estados Unidos) v.21, p.579-583.

- LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM (LRCP). 1984. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results I: Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* (Estados Unidos) v.251, p.351-364.
- MAHER, V.M.G.; BROWN, B.G. 1995. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Current Opinion in Lipidology* v.6, p.229-235.
- MCLEAN, J.W.; TOMUNSON, J.E.; KUANG, W.J. *et al.* 1987. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* (Reino Unido) v.330, p. 132-137.
- MEYDANI, M. 1995. Vitamin E. *Lancet* (Reino Unido) v.345, p. 170-175.
- MEYDANI, M.; MEYDANI, S.N.; BLUMBERG, J.B. 1993. Modulation by dietary vitamin E and selenium of clotting whole blood thromboxane A2 and aortic prostacyclin synthesis in rats. *Nutritional and Biochemistry* v.4, p.322-326.
- MILES, L.A.; FLESS, G.M.; LEVIN, E.G.; SCANU, A.M.; PLOW, E.F. 1989. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* (Reino Unido) v.339, p.301-303.
- NARUSZEWICZ, M.; SELINGER, E.; DAVIGNON, J. 1992. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of β -carotene. *Metabolism* (Estados Unidos) v.41, p. 1215-1224.
- NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS (NCHS). 1991. Annual summary of births, marriages, divorces, and deaths: United States, 1990. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, CDC, Hyattsville, Maryland: (Monthly vital statistics report: v.39 no. 13).
- NESARETNAM, K.; GUTHRIE, N.; CHAMBERS, A.F.; CARROLL, K.K. 1995. Effect of tocotrienols on the growth of a human breast cancer cell line in culture. *Lipids* (Estados Unidos) v.30, p. 1139-1143.
- NESARETNAM, K.; STEPHEN, R.; DILS, R.; BARBRE, P. 1998. Tocotrienols inhibit the growth of human breast cancer cells irrespectively of estrogen receptor status. *Lipids* (Estados Unidos) v.33, p.461-469.
- NIKI, E.; KAWAKAMI, A.; SATIO, M.; YAMAMOTO, Y.; TSUCHIYA, J.; KAMIYA, Y. 1985. Effect of phytyl side chain of vitamin E on its antioxidant activity. *Journal of Biological Chemistry* (Estados Unidos) v.260, p.2191-2196.
- PACKER, J.E.; SLATER, I.F.; WILLSON, R.L. 1979. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* v.278, p.737-738.
- PARKER, R.A.; PEARCE, B.C.; CLARK, R.W.; GORDON, D.A.; WRIGHT, J.J.K. 1993. Tocotrienols regulate cholesterol production in mammalian cells by post-transcriptional suppression of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Journal of Biological Chemistry* (Estados Unidos) v.268, p.11230-11238.
- PEARCE, B.C.; PARKER, R.A.; DEASON, M.E. *et al.* 1992. Inhibitors of cholesterol biosynthesis. 2. Hypocholesterolemic and antioxidant activities of benzopyran and tetrahydroaphthalene analogues of the tocotrienols. *Journal of Medical Chemistry* v.37, p.526-541.
- PEARCE, B.C.; PARKER, R.A.; DEASON, M.E.; QURESHI, A.A.; WRIGHT, J.J.K. 1992. Hypocholesterolemic activity of synthetic and natural tocotrienols. *Journal of Medical Chemistry* v.35, p.3595-3606.
- PELEGRI, A.; ROMERO, R.; SENTI, M.; NOGUES, X.; PEDRO-BOTET, J.; RUBIES-PRAET, J. 1992. Effect of bezafibrate on lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins, including intermediate-density lipoproteins, in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* v.7, p.623-626.
- PETER, K.; LINCOFF, A.M.; CONRADT, C. *et al.* 1997. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vase. Biol*; v. 17, p.505-512.
- QURESHI, A.A.; BRADLOW, B.A.; BRACE, L. *et al.* 1995. Response of hypercholesterolemic subjects to administration of tocotrienols. *Lipids* (Estados Unidos) v.30, p. 1171-1177.
- QURESHI, A.A.; BRADLOW, B.A.; SALSER, W.A.; BRACE, L.D. 1997. Original tocotrienols of rice bran modulate cardiovascular disease risk parameters of hypercholesterolemic humans. *Nutritional and Biochemistry* v.8, p.290-298.
- QURESHI, A.A.; BURGER, W.C.; PETERSON, D.M.; ELSON, C.E. 1986. The structure of an inhibitor of cholesterol biosynthesis isolated from barley. *Journal of Biological Chemistry* (Estados Unidos) v.261, p. 10544-10550.
- QURESHI, A.A.; PEARCE, C.; NOR, R.M.; GAPOR, A.; PETERSON, D.M.; ELSON, C.E. 1996. Dietary α -tocopherol attenuates the impact of γ -tocotrienol on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in chickens. *Journal of Nutrition* v.126, p.389-394.
- QURESHI, A.A.; QURESHI, N.; HALSER-RAPACZ, J.O. *et al.* 1991. Dietary tocotrienols reduce concentrations of plasma cholesterol, apolipoprotein B, thromboxane B2, and platelet factor 4 in pigs with inherited hyperlipidemias. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v. 53, p.1042S-1046S.
- QURESHI, A.A.; QURESHI, N.; WRIGHT, J.J.K. *et al.* 1991. Lowering of serum cholesterol in hypercholesterolemic humans by tocotrienols (palmivitee). *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v.53, p.1021S-1026S.
- RAHMAT, A.; NGAH, W.Z.W.; SHAMAAN, A.; GAPOR, A.; KADIR, K.A. 1993. Long-term administration of tocotrienols and tumor-marker enzyme activities during hepatocarcinogenesis in rats. *Nutrition* v.9, p.229-232.

- REAVEN, P.D.; KHOUW, A.; BELTZ, W.F.; PARTHASARATHY, S.; WITZTUM, J.L. 1993. Effect of dietary antioxidant combinations in humans: protection of LDL by vitamin E but not by beta-carotene. *Arterioscler Thromb* v. 13, p.590-600.
- RIMM, E.B.; STAMPFER, M.J.; ASCHERIO, A.; GIOVANNUCCI, E.; COLDITZ, G.; WILLETT, W.C. 1993. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in man. *New England Journal of Medicine* (Estados Unidos) v.328, p. 1450-1456.
- ROMACH, E.R.; KIDAO, S.; SANDERS, B.G.; KLJINE, K. 1993. Effects of RRR-alpha-tocopheryl succinate on IL-1 and PGE2 production by macrophages. *Nutrition and Cancer* (Estados Unidos) v.20, p.205-214.
- SALONEN, J.T.; SALONEN, R.M. PENTTILAM I, *et al.* 1985. Serum fatty acids, apolipoproteins, selenium and vitamin antioxidants and the risk of death from coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* (Estados Unidos) v.56, p. 226-231.
- SALONEN, J.T.; YLA-HERTTUALA, S.; YAMAMOTO, R. 1992. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* (Reino Unido) v.339, p.883-887.
- SANO, M.; ERNESTO, C.; THOMAS, R.G. *et al.* 1997. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *New England Journal of Medicine* (Estados Unidos) v.336, p.1216-1222.
- SCANU, A.M.; FLESS, G.M. 1990. Lipoprotein(a): heterogeneity and biological relevance. *Journal of Clinical Investigation* (Estados Unidos) v.86, p. 1709-1715.
- SCHRECK, R.; ALBERMANN, K.; BAEUERLE, PA. 1992. Nuclear factor kB: an oxidative stress responsive transcription factor of eucaryotic cells (a review). *Free Radic Res Commun* v.17, p.221-37.
- SELKOE, D.J. 1996. Cell biology of the beta-amyloid precursor protein and the genetics of Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Symposium on Quantity Biology* v.31, p.587-596.
- SEN, C.K.; KHANNA, S.; ROY, S.; PACKER, L. 2000. Molecular basis of vitamin E action: Tocotrienol potently inhibits glutamate-induced pp60^{c-src} kinase activation and death of HT4 neuronal cells. *Journal of Biological Chemistry* (Estados Unidos) v.275, p. 13049-13055.
- SERBINOVA, E.; KAGAN, V.; HAN, D.; PACKER, L. 1991. Free radical recycling and intramembrane mobility in the antioxidant properties of α -tocopherol and α -tocotrienol. *Free Radic Biol Med* v. 10, p.263-275.
- SERBINOVA, E.; KHWAJA, S.; CATUDIOC, J. *et al.* 1992. Palm oil vitamin E protects against ischemia/reperfusion injury in the isolated perfused Langendorff heart. *Nutrition Research* (Estados Unidos) v. 12, p.S203-S215.
- SERBINOVA, E.A.; TSUCHIYA, M.; GOTH, S.; KAGAN, V.E.; PACKER, L. 1993. Antioxidant action of α -tocopherol and α -tocotrienol in membranes. *In: L. Packer, J. Fuchs. (Eds.). Vitamin E in health and disease.* Marcel Dekker Inc, New York. p.235-243.
- SNIDERMAN, A.; SHAPIRO, S.; MARPOLE, D.; SKINNER, B.; TENG, B.; KWTEROVICH, P.O. 1980. Association of coronary atherosclerosis with hyperbetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low-density (beta) lipoproteins]. *Proceedings National Academy of Sciences* (Estados Unidos) v. 77, p.604-608.
- STAMPFER, M.J.; HENNEKENS, C.H.; MANSON, J.E.; COLDITZ, G.A.; ROSNER, B.; WILLETT, W.C. 1993. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *New England Journal of Medicine* (Estados Unidos) v.328, p. 1444-1449.
- STEINBERG, D.; PARTHASARATHY, S.; CAREW, T.E.; KHOO, J.C.; WITZTUM, J.L. 1989. Beyond cholesterol: modification of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *New England Journal of Medicine* (Estados Unidos) v.320, p.915-924.
- STEINER, M.; GLANTZ, M.; LEKOS, A. 1995. Vitamin E plus aspirin compared with aspirin alone in patients with transient ischemic attacks. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v.62(suppl), p.1381S-1384S.
- STEPHENS, N.; PARSONS, A.; SCHOFIELD, P.; KELLY, F.; CHEESEMAN, K.; MITCHINSON, M. 1996. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* (Reino Unido)v.347, p.781-786.
- STONE, W.L.; PAPAS, A.M. 1997. Tocopherols and the etiology of colon cancer. *Journal of the U.S. National Cancer Institute* (Estados Unidos) v.89, p. 1006-1014.
- SUZUKI, Y.J.; TSUCHIYA, M.; WASSALL, S.R. *et al.* 1993. Structural and dynamic membrane properties of α -tocopherol and α -tocotrienol: implications to the molecular mechanism of their antioxidant potency. *Biochemistry* (Estados Unidos) v.32, p. 10692-10699.
- TAYLOR, PR.; LI, B.; DAWSEY, S.M. *et al.* 1994. Prevention of esophageal cancer: The nutrition intervention trials in Linxian, China. Linxian Nutrition Intervention Trials Study Group. *Cancer Research* (Estados Unidos) v.54 (suppl 7), p.2029S-2031S.
- THE ALPHA-TOCOPHEROL BETA-CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP. 1994. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New England Journal Med*; v,330, p. 1029-1035.
- THERIAULT, A.; WANG, Q.; GAPOR, A.; ADELI, K. Effects of γ -tocotrienol on apolipoprotein B synthesis, degradation, and

- secretion in HepG2 cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (In press)
- TOMEIO, A.C.; GELLER, M.; WATKINS, T.R.; GAPOR, A.; BIERENBAUM, M.I. 1995. Antioxidant effects of tocotrienols in patients with hyperlipidemia and carotid stenosis. *Lipids* (Estados Unidos) v.30, p. 1179-1183.
- TRABER, M.G.; PACKER, P. 1995. Vitamin E: beyond antioxidant function. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v.62(suppl), p.1501S-1509S.
- TURLEY, J.M.; SANDERS, B.G.; KLINE, K. 1992. RRR-tocopheryl succinate modulation of human promyelocytic leukemia (HL-60) cell proliferation and differentiation. *Nutrition and Cancer* (Estados Unidos) v. 18, p.201-213.
- VERLANGER, A.J.; BUSH, M. 1992. Effects of δ -alpha-tocopherol supplementation on experimentally induced primate atherosclerosis. *Journal of the American College of Nutrition* (Estados Unidos) v.11, p.131-138.
- WAN NGAH, Z.W.; JARIEN, Z.; SAN MYINT, M. *et al.* 1991. Effect of tocotrienols on hepatocarcinogenesis induced by 2-acetylaminofluorene in rats. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v.53, p.1076S-1081S.
- WANG, Q.; THERIAULT, A.; GAPOR, A.; ADELI, K. 1998. Effects of tocotrienol on the intracellular translocation and degradation of apolipoprotein B: possible involvement of a proteasome independent pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communication* (Estados Unidos) v.246, p.640-643.
- WATKINS, T.; LENZ, P.; GAPOR, A.; STRUCK, M.; TOMEIO, A.; BIERENBAUM, M. 1993. γ -Tocotrienol as a hypocholesterolemic and antioxidant agent in rats fed atherogenic diets. *Lipids* (Estados Unidos) v.28, p.1113-1118.
- YAMAGUCHI, H.; LEE, Y.J.; DAIDA, H. 1994. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART). *Chemistry and Physics of Lipids* (Irlanda) v.67/68, p.399-403.
- ZAMAN, Z.; ROCHE, S.; FIELDEN, P.; FROST, P.B.; NIRIELLA, D.C.; CAYLEY, A.C. 1992. Plasma concentrations of vitamin A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age and Ageing* (Reino Unido)v.21, p.91-94