

Metabolismo de la vitamina E

Emilio Herrera

Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas. Universidad San Pablo-CEU. Madrid.

Estructura y función

La vitamina E es una vitamina liposoluble, descubierta por Evans y Bishop en 1922, al demostrar que una dieta semipurificada pobre en grasas producía incapacidad reproductora en ratas. La sustancia que faltaba en esa dieta era liposoluble y estaba presente en el germen de trigo y en la lechuga fresca, siendo denominada "aceite de la fertilidad" y, posteriormente, en 1925, ellos mismos la denominaron vitamina E.

La vitamina E corresponde a un grupo de ocho compuestos naturales: d- α -, d- β -, d- γ - y d- δ -tocoferoles y sus respectivos tocotrienoles (fig. 1). También hay vitamina E de síntesis, que corresponde a una mezcla de estereoisómeros, preparados comercialmente en el acoplamiento de la trimetilhidroquinona con el isofitol. De todos estos compuestos, el d- α -tocoferol es el que tiene la actividad biológica más alta¹, aunque en la mayoría de plantas predominan las formas d- β -, d- γ - y d- δ -. De hecho, como se muestra en la tabla 1, en la dieta es más abundante el γ -tocoferol que el α -tocoferol.

La actividad biológica se mide en función de la eficacia para prevenir los síntomas de su deficiencia: reabsorción fetal en la rata preñada; inducción de hemólisis inducida por ácido dialúrico en eritrocitos; reversión de miopatía en animales de experimentación, etc. La vitamina E ha despertado recientemente una especial relevancia por su importante acción antioxidante, la cual se mide también por distintos procedimientos: oxidación de tocoferoles por radical fenoxilo, consumo de oxígeno en la reacción de tocoferoles con radicales peroxilos

(Nutrición y Obesidad 2000; 3: 4-16)

Correspondencia: Dr. E. Herrera.
Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas.
Universidad San Pablo-CEU.
Ctra. Boadilla del Monte, km 5,3. Boadilla del Monte.
28668 Madrid.

Nombre	Estructura	Actividad biológica comparada con el d- α -tocoferol (%)
d- α -tocoferol		100
d- β -tocoferol		25-40
d- γ -tocoferol		10-20
d- δ -tocoferol		< 10
d- α -tocotrienol		40-50
d- β -tocotrienol		5-20
d- γ -tocotrienol		5-15
d- δ -tocotrienol		< 1

Figura 1. Compuestos naturales con actividad de vitamina E.

de polistirilo en clorobenceno y desaparición de tocoferoles en reacciones de oxidación utilizando resonancia electrónica. Es interesante hacer notar que las actividades biológica y antioxidante no coinciden. Así, por ejemplo, el γ -tocoferol, que es una forma abundante de vitamina E en la dieta del hombre, tiene alrededor de la mitad de actividad antioxidante² y solamente un décimo de la actividad biológica del α -tocoferol³. A pesar de estas diferencias, el d- α -tocoferol se utiliza como patrón de referencia para todas las restantes formas. Las concentraciones de vitamina E en los distintos tejidos varían considerablemente de unos a otros, encontrándose sus concentraciones más altas en aque-

TABLA 1. Alimentos que contienen compuestos naturales con actividad de vitamina E y su contribución en la dieta

Nombre	Alimentos en los que se encuentra	Contribución en la dieta en porcentaje frente a vitaminas totales
d- α -tocoferol	Nueces, semillas, trigo, arroz, centeno aceites vegetales, aceitunas, mantequilla	20-25
d- β -tocoferol	Germen de trigo, cebada, avena, lechuga	< 10
d- γ -tocoferol	Varios aceites vegetales, especialmente de soja, maíz y coco	40-50
d- δ -tocoferol	Aceites de soja, coco y avellanas	20
d- α -tocotrienol	Avena, cebada, arroz	Mínima
d- β -tocotrienol	Aceite de palma	Trazas
d- γ -tocotrienol	Aceite de coco	Mínima
d- δ -tocotrienol	Aceite del árbol de caucho	0

TABLA 2. Concentración de d- α -tocoferol en tejidos del hombre

Tejido	$\mu\text{g/g}$ de peso fresco
Adiposo	150
Suprarrenales	132
Hipófisis	40
Testículos	40
Plaquetas	30
Corazón	20
Músculo	19
Hígado	13
Ovarios	11
Plasma	9,5
Útero	9
Riñón	7
Eritrocitos	2,3

Tomada de "Veris, Research Summary, Nov. 1998".

los con mayor contenido en lípidos⁴, y muy especialmente en tejido adiposo y cápsulas suprarrenales (tabla 2). Teniendo en cuenta la mayor masa del tejido adiposo, con gran diferencia, este tejido constituye la principal reserva de vitamina E del organismo. De cualquier forma, y a diferencia de lo que ocurre con los productos de la lipólisis, el γ -tocoferol acumulado en tejido adiposo no se moviliza cuando se disminuye la ingesta para reducir el peso en sujetos obesos⁵ o con el ayuno en el caso de sujetos con peso normal⁶. Esto indica la existencia de un mecanismo de control diferente para la salida del α -tocoferol del tejido adiposo en relación con la movilización de los triglicéridos acumulados en el mismo.

A pesar de encontrarse en baja concentración, los valores de vitamina E se determinan preferentemente en plasma, donde sus niveles oscilan entre 0,5 y 1,6 mg/dl en la población normal⁷, siendo esta concentración incluso inferior a la de otros antioxidantes como albúmina, ácido úrico y ácido ascórbico.

Efectos y funciones

Aunque una gran parte de las funciones atribuidas a la vitamina E se fundamentan en sus propie-

dades antioxidantes, hay también algunas que son independientes de ellas, como es el caso de la prevención de la reabsorción del feto en la rata o sus acciones inhibitorias sobre la ATPasa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ en microsomas cerebrales o sobre la proteincina-sa C.

Acción antioxidante

Para apreciar el papel que tiene para el organismo la acción antioxidante de la vitamina E, es importante conocer el concepto de radical libre: es un átomo o molécula que posee un electrón desapareado, lo que le otorga una especial reactividad. Los radicales libres se producen normalmente en el organismo en los procesos en que interviene el oxígeno. Además, los contaminantes ambientales, como las radiaciones, el humo de cigarrillos, los pesticidas, los herbicidas y muchos fármacos pueden reaccionar dentro del organismo y desencadenar la producción de radicales libres⁸. A menos que sean "apagados" o "neutralizados" por un antioxidante, los radicales libres son inestables y atacan a los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de las membranas celulares. Una vez iniciada su reacción, los radicales libres pueden dañar tanto la estructura como la función de la membrana celular mediante una cadena de reacciones^{9,10}. De hecho, hay evidencia de la implicación de los radicales libres en el desarrollo de enfermedades degenerativas¹¹, incluyendo cáncer, enfermedades cardiovasculares, envejecimiento prematuro, cataratas, etc.

A pesar de su baja concentración en las membranas celulares (aproximadamente una molécula de vitamina E por cada 1.000 de lípidos), la vitamina E es considerada el principal antioxidante liposoluble del organismo. En la membrana celular rompe la cadena de peroxidación de los radicales peróxilos, amortigua los efectos peroxidantes del ion superóxido, modula la cascada metabólica del ácido araquidónico iniciada por la lipoxigenasa y/o la ciclooxigenasa, y controla la fluidez de la membrana, ordenando su estructura¹²⁻¹⁴.

do graso es liberado del fosfolípido, que puede difundir al citosol, donde, por acción de los sistemas enzimáticos de la superóxido dismutasa, catalasa o glutatión peroxidasa, llega a transformarse en hidroxiácido (PUFA-OH). De esta forma se produce una interacción sinérgica entre los distintos sistemas antioxidantes presentes en la fase lipídica de las membranas celulares y la fase acuosa del citosol.

El radical fenoxilo del tocoferol puede también reaccionar con otro radical peroxilo de ácido graso poliinsaturado, formándose otro hidroperóxido de ácido graso más un producto oxidado no radical del tocoferol:

$$\text{ROO}^{\bullet} + \text{TocO}^{\bullet} \rightarrow \text{ROOH} + \text{producto de oxidación del tocoferol en el que el anillo cromano y la cadena lateral del tocoferol son transformados a productos no radicales.}$$

Los productos no radicales libres de oxidación del tocoferol pueden ser muy variables, e incluso dos radicales α -tocoferoxilos pueden reaccionar juntos formando un dímero o ser completamente oxidados a quinona de tocoferol. Estos productos son conjugados con el ácido glucurónico y excretados por la bilis, de forma que una vez realizada su función, el α -tocoferoles no se recicla, sino que debe ser reemplazado totalmente para continuar presente en la membrana celular. De cualquier forma, se cree que una gran proporción de la vitamina E no llega a transformarse en esos productos, sino que es reemplazada intacta²⁰.

Así pues, la acción antioxidante del α -tocoferoles se realiza en la primera línea de defensa contra la peroxidación lipídica, protegiendo las membranas celulares precisamente en la etapa inicial del ataque de radicales libres, a través de su capacidad amortiguadora de dichos radicales. De hecho, la acción antioxidante de la vitamina E es efectiva a altas concentraciones de oxígeno, por lo que no sorprende que tienda a concentrarse en las estructuras lipídicas que están expuestas a las más altas presiones de oxígeno, como las membranas de los eritrocitos, las del árbol respiratorio y las de la retina.

Además de su papel protector de los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana, a través de su acción antioxidante, la vitamina E incrementa la respuesta inmune, regula la agregación plaquetaria al inhibir la actividad de la ciclooxigenasa, y en consecuencia la producción de prostaglandinas (tromboxanos) facilita el ahorro de selenio (un componente de la glutatión peroxidasa) y protege a la vitamina A de su destrucción por el organismo^{4,21}.

Acción moduladora del crecimiento y proliferación celular

La vitamina E modula el crecimiento y proliferación celular a través de la transducción de señales²². Aunque en cultivos celulares se ha demostrado que cuando se inhibe el crecimiento celular por la peroxidación lipídica, el α -tocoferoles puede reestimar el crecimiento y proliferación celular al eliminar el inhibidor, de forma independiente a su acción antioxidante, y por un mecanismo que no se conoce completamente, puede inhibir el crecimiento y proliferación celular. Este efecto es específico del α -tocoferoles, y se realiza inhibiendo la actividad proteincinasa C, que modula la proliferación celular²³.

Estas acciones del α -tocoferoles pueden contribuir también a su acción anticancerosa. Aunque experimentalmente se ha demostrado que inhibe la mutagénesis, principalmente por su acción antioxidante, eliminando los radicales libres de oxígeno y disminuyendo el daño al ADN, los estudios epidemiológicos, sin embargo, no son tan claros. Mientras que en algunos se muestra que el suplemento con vitamina E y otros antioxidantes (β -caroteno y selenio) durante más de 5 años disminuye la mortalidad por cáncer de estómago o de esófago^{24,25}, en otros, en los que se realizó el suplemento de vitamina E sola o en combinación con β -caroteno durante 5-8 años a más de 29.000 fumadores, no se observó cambio en la mortalidad por cáncer de pulmón ni en la mortalidad total²⁶. Estos datos son compatibles con el hecho de que la vitamina E puede prolongar la aparición de cáncer, pero no revertir un proceso carcinogénico ya iniciado. De hecho, se ha demostrado también que la vitamina E protege contra la aparición de cáncer de pulmón en los no fumadores, pero no en los fumadores, que ya pueden encontrarse en fases tempranas de carcinogénesis²⁷.

Efecto protector de la enfermedad cardiovascular

Uno de los efectos más notables de la vitamina E es su acción protectora sobre el desarrollo de enfermedad cardiovascular²⁸. Hace más de 50 años que se observó la eficacia de la vitamina E en el tratamiento de la enfermedad coronaria²⁹.

El primer paso en el desarrollo de la placa de aterosclerosis es el transporte de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la pared vascular, que es dependiente de la concentración y no requiere receptor³⁰. Como se muestra en la figura 3, la entrada de las LDL al espacio subendotelial es seguido de su oxidación. Los macrófagos, las células endoteliales y las células musculares lisas pueden oxidar las LDL por un proceso que es dependiente

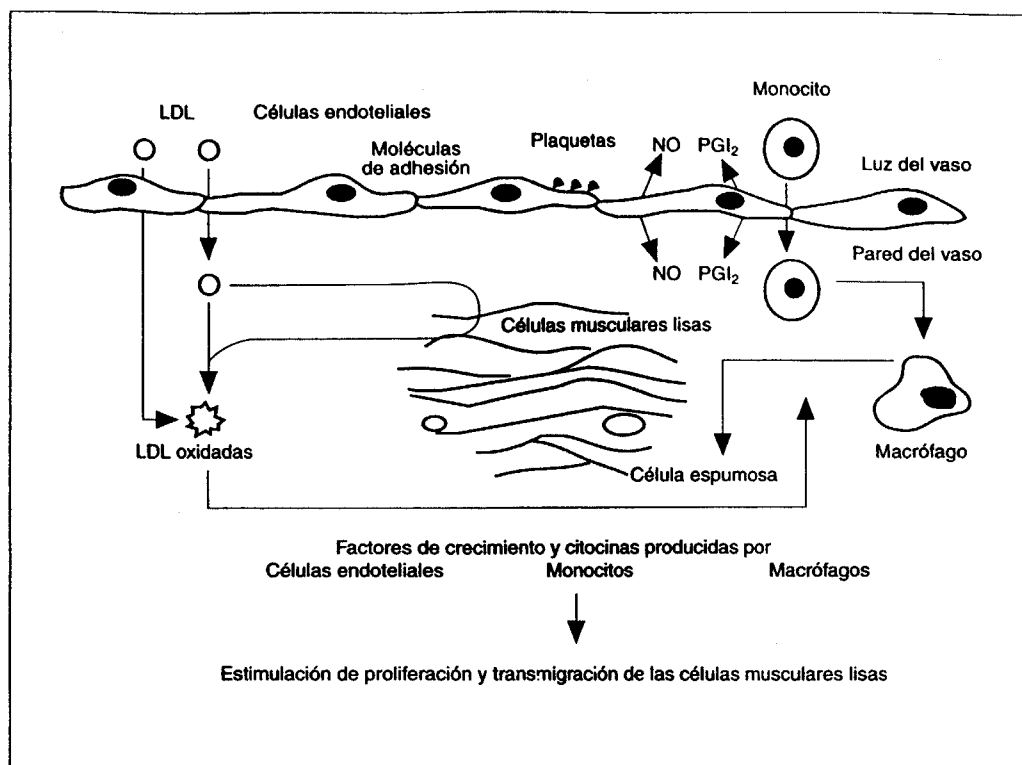


Figura 3. Diagrama que muestra el papel de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el proceso aterogénico, siguiendo la secuencia que se describe en el texto. (Tomada de Chan AC. J Nutr 1998; 128: 1.593-1.596.)

de los radicales superóxido generados en esas células durante la respiración mitocondrial³¹. Las LDL oxidadas, los procesos inflamatorios y otros estímulos facilitan a las células endoteliales la expresión y secreción de factores de crecimiento, citocinas y moléculas de adhesión, que son capaces de captar monocitos y linfocitos T e introducirlos en la íntima. Las LDL oxidadas activan la transformación de monocitos en macrófagos, en las que tiene lugar la rápida captación de las LDL oxidadas a través del receptor "basurero" (*scavenger*). Las LDL oxidadas inhiben la producción de óxido nítrico (NO) y de prostaciclina (PG₂), que son dos moléculas anti-trombóticas y vasodilatadoras segregadas por el endotelio. La rápida captación de las LDL oxidadas por los receptores "basurero" de los macrófagos transforma a éstos en células espumosas (fig. 3).

La vitamina E protege de todos estos acontecimientos intracelulares ejerciendo las funciones protectoras que se relacionan en la tabla 3²⁸. De todas estas funciones, vamos a analizar dos de las más relevantes: sus efectos protectores sobre la oxidación de las LDL y sobre el metabolismo del ácido araquidónico endotelial.

El papel del α -tocoferol como protector de la autooxidación de las LDL es bien conocido. En estudios epidemiológicos se ha demostrado que en sujetos con valores similares de colesterol y presión arterial, los niveles de α -tocoferol en plasma

TABLA 3. Efectos protectores de la vitamina E sobre el proceso aterogénico, actuando en el endotelio vascular

- Inhibe la oxidación de LDL
- Inhibe la formación de trombina
- Activa la síntesis de prostaciclina a partir del ácido araquidónico
- Facilita la expresión de fosfolipasa A₂ y ciclooxigenasa
- Inhibe la adhesión de monocitos inducida por agonistas en células endoteliales
- Inhibe la expresión de moléculas de adhesión inducida por LDL oxidadas en células endoteliales
- Inhibe la proliferación de células musculares lisas
- Inhibe la adhesión y agregación plaquetarias
- Inhibe la síntesis de leucotrienos

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

TABLA 4. Contenido de antioxidantes en las LDL*

	nmol/mg proteína en LDL	mol/mol de LDL
α -tocoferol	11,6	6,37
γ -tocoferol	0,93	0,51
β -caroteno	0,53	0,29
α -caroteno	0,22	0,12
Licopeno	0,29	0,16
Criptoxantina	0,25	0,14
Cantaxantina	0,04	0,02
Luteína + zeaxantina	0,07	0,04
Ubiquinol-10	0,18	0,10

*Valores medios. (Tomada de Esterbauer H et al. Free Radical Biol Med 1992; 13: 341-390.)

se correlacionan negativamente con la incidencia de enfermedad cardiovascular³². Las LDL oxidadas constituyen un factor iniciador del proceso aterosclerótico (fig. 3), y precisamente antioxidantes como la vitamina E pueden evitar su formación, como se ha demostrado tanto *in vitro*³³ como *in vivo*³⁴. De hecho, como se muestra en la tabla 4, la vitamina E es con gran diferencia el principal factor antioxidante presente en las LDL, y existen incluso estudios clínicos en los que se ha demostrado la eficacia del suplemento dietético con vitamina E en la prevención de la aterosclerosis³⁵. La cantidad de vitamina E en las LDL sometidas a oxidación *in vitro* disminuye con el tiempo, pero hemos demostrado que este efecto es inhibido o retrasado en presencia de otros agentes antioxidantes como el ácido ascórbico o los flavonoides, poniendo así de manifiesto la existencia de una respuesta sinérgica entre estos factores³⁶.

En cuanto al metabolismo del ácido araquidónico cabe recordar que este ácido es el más abundante ácido graso poliinsaturado de la serie C₂₀ (20:4, ω-6) y el precursor de varias familias de compuestos que ejercen diversos efectos biológicos. Cuando las fosfolipasas liberan al ácido araquidónico de los fosfolípidos, éste es metabolizado bien por la vía de la ciclooxigenasa sintetizándose prostaglandinas, tromboxanos y prostacilinas, mientras que por la vía de las lipoxigenasas se sintetizan leucotrienos y lipoxinas. La acción de las lipoxigenasas conlleva la formación de radicales libres, y la vitamina E interfiere en la formación de dichos radicales a través de un mecanismo similar al comentado anteriormente. En consecuencia, la vitamina E inhibe la síntesis de leucotrienos así como la oxidación no enzimática del ácido araquidónico, mientras que facilita la acción de la ciclooxigenasa y la síntesis de prostacilinas (en particular la PGI₂) a partir del ácido araquidónico³⁷. La síntesis de la PGI₂ comienza con la liberación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana por acción de la fosfolipasa A₂ (esta enzima tiene selectividad acílica para el ácido araquidónico sobre los fosfolípidos que lo contienen). Una vez liberado, el ácido araquidónico se transforma secuencialmente por la ciclooxigenasa y prostacilina sintetasa en la PGI₂, y el proceso es activado por la vitamina E, que incrementa la expresión de la fosfolipasa A₂ y de la ciclooxigenasa^{38,39}.

El efecto de la vitamina E inhibiendo la síntesis de leucotrienos se ejerce de una forma dependiente de la dosis^{40,41}. Estos compuestos son factores quimiotácticos y mediadores de procesos inflamatorios, por lo que la acción de la vitamina E inhibiendo su formación contribuye también a reducir el desarrollo del proceso aterosclerótico.

Otros efectos de la vitamina E

En la rata diabética por tratamiento con estreptozotocina, la suplementación con vitamina E disminuye los valores plasmáticos de triglicéridos, y este efecto se ha asociado a un incremento de la actividad lipoproteinlipasa (LPL) hepática⁴², a pesar de que normalmente esta enzima está ausente del hígado. Un efecto similar, disminuyendo los niveles circulantes de triglicéridos, se ha observado en sujetos con diabetes tipo 1⁴³. También se ha observado que la vitamina E mejora el control metabólico de los pacientes con diabetes tipo 2⁴⁴, proponiéndose incluso que puede mejorar la acción de la insulina en sujetos de edad avanzada⁴⁵.

Absorción intestinal y transporte

Debido a su hidrofobicidad, la vitamina E necesita de un sistema especial de transporte en medios acuosos, como es el plasma, los fluidos corporales e incluso el medio intracelular. A diferencia de otras vitaminas liposolubles, como la vitamina A, la vitamina E es transportada en las lipoproteínas plasmáticas, y su distribución en ellas se realiza de forma paralela a la de otros lípidos⁴⁶⁻⁴⁸.

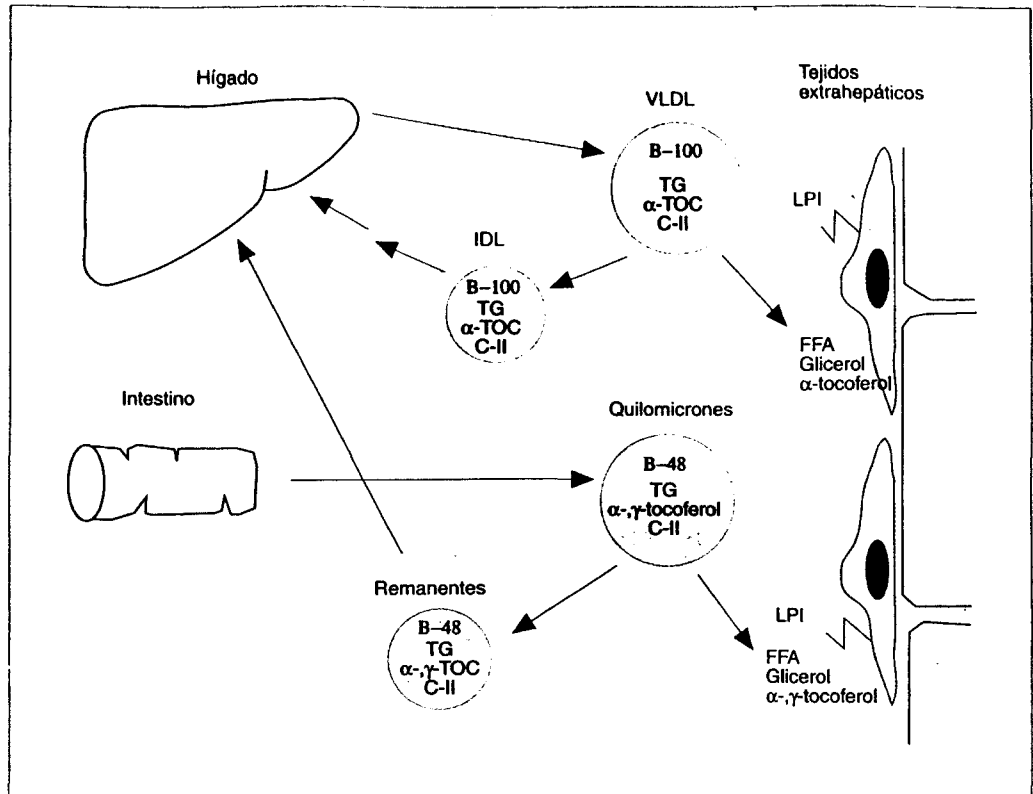
Las primeras determinaciones de tocoferol en lipoproteínas se realizaron en 1954⁴⁹. Sin embargo, desde esa fecha hasta ahora, gracias a la utilización de tocoferoles marcados con deuterio, se ha avanzado mucho en el conocimiento de su absorción y transporte.

Absorción intestinal y secreción de quilomicrones

Según estudios con α-tocoferol radiactivo, se ha estimado que la absorción fraccional de vitamina E en el hombre llega al 70%^{50,51} y en la rata al 65%⁵². Sin embargo, estos porcentajes parecen disminuir cuando aumenta la dosis de vitamina E suministrada.

Los ácidos biliares procedentes del hígado y segregados al intestino delgado participan activamente en la absorción intestinal de las grasas, al facilitar la formación de micelas capaces de atravesar la capa de agua inmóvil que cubre a las células de la mucosa intestinal y permitiendo la acción de las lipasas pancreáticas sobre los lípidos hidrofóbicos para su posterior absorción⁵³. De igual forma, la absorción intestinal de vitamina E necesita de ácidos biliares para la formación de micelas, como se ha demostrado en ratas con el conducto biliar ligado⁵⁴ y en niños con colestasis hepática⁵⁵. Aunque se ha propuesto la participación de enzimas pancreáticas en la absorción intestinal de vitamina E⁵⁶, ésta parece ser indirecta, al facilitar la hidrólisis de los lípidos y secundaria-

Figura 4. Papel de la lipoproteína lipasa (LPL) que se encuentra anclada en el endotelio capilar de los tejidos extrahepáticos en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones. Además de hidrolizar los triglicéridos de estas lipoproteínas, facilita la captación en el tejido subyacente tanto de los productos de esa hidrólisis, ácidos grasos libres (FFA) y glicerol, como de parte del α -tocoferol presente en las VLDL y del α y γ presentes en los quilomicrones. B-100 y B-48 corresponden a las apoproteínas B características de estas lipoproteínas, y C-II es la apoproteína presente en ambas lipoproteínas, utilizada precisamente para su reconocimiento por la LPL y como cofactor de activación de esta enzima.



mente la formación de micelas y su interacción con la membrana de los enterocitos. De cualquier forma, la absorción del tocoferol dentro del enterocito es un proceso pasivo, en el que su paso se realiza conjuntamente al de los lípidos intestinales. Tras su absorción intestinal, la vitamina E se acopla a los quilomicrones para su secreción a los capilares linfáticos⁵⁷. De hecho, cuando la síntesis de quilomicrones es inhibida por la administración de puromicina a las ratas, se inhibe también la salida de vitamina E a la linfa. A su vez, se ha demostrado que la secuencia temporal de aparición del pico y la permanencia del tocoferol administrado oralmente en los quilomicrones se aproxima al tiempo de residencia de éstos en el plasma (entre 5 y 6 h)^{58,59}.

En el catabolismo de los quilomicrones, al igual que ocurre con las otras lipoproteínas ricas en triglicéridos, pero procedentes del hígado, se produce una cierta transferencia de la vitamina E a los tejidos. Por acción de la LPL, que se encuentra anclada en el endotelio capilar por acción de moléculas de heparan sulfato⁵³, los triglicéridos de estas lipoproteínas son hidrolizados, y los ácidos grasos libres y el glicerol que se producen son captados por el tejido subyacente (fig. 4). La LPL también facilita la transferencia de los tocoferoles de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad

[VLDL]) a los tejidos, de forma simultánea a los ácidos grasos⁶⁰. De acuerdo con este mecanismo de captación tisular, se ha demostrado que ratones transgénicos que sobreexpresan la LPL en músculo esquelético tienen un alto contenido de α -tocoferol en este tejido⁶¹. De forma opuesta, pacientes con deficiencia en LPL, que presentan un reducido catabolismo de quilomicrones y VLDL, y en los que alrededor del 80% de todo su tocoferol circulante se transporta en estas lipoproteínas ricas en triglicéridos⁶², tienen unos valores circulantes de α -tocoferol del orden de 10 veces más altos de lo normal, mientras que su concentración en tejido adiposo es baja⁶⁰.

Como también se muestra en la figura 4, en la acción de la LPL sobre los quilomicrones se forman sus remanentes, que son de menor tamaño. En este proceso se liberan componentes de la superficie que son transferidos a las lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁶³, entre los que se encuentran moléculas de tocoferoles. Las HDL pueden transferir el tocoferol que han adquirido a las otras lipoproteínas circulantes⁶⁴⁻⁶⁶, por lo que durante las 6-9 h de la administración oral de tocoferoles deuterados, todas las lipoproteínas circulantes lo contienen de forma casi equimolecular y proporcional a la cantidad administrada⁵⁸.

En el proceso de intercambio de componentes con las HDL, los remanentes de quilomicrones ad-

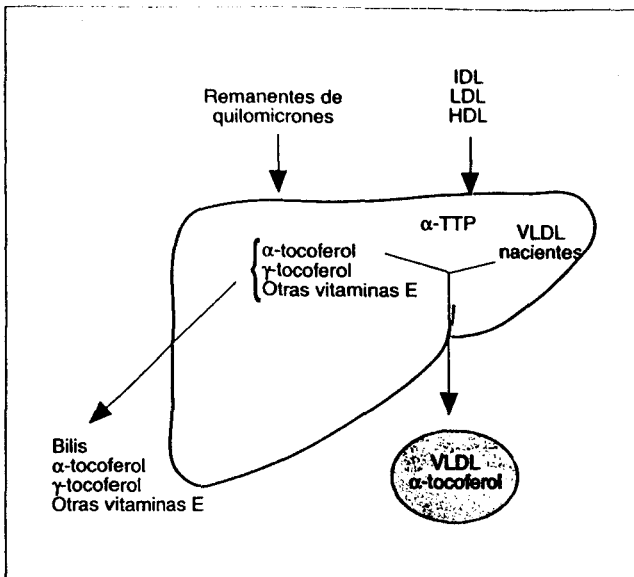


Figura 5. Papel de la proteína transferidora de tocoferol (α -TTP) en el destino de las distintas formas de vitamina E en el hígado. Las lipoproteínas que son captadas por el hígado depositan en él distintas formas de vitamina E (α y γ -tocoferol, y otros); sin embargo, gracias a la especificidad de la α -TTP por el α -tocoferol, es esta forma de vitamina E la única que se acopla a las VLDL nacientes, para ser segregada a la circulación, mientras que el α -tocoferol restante y las otras formas de vitamina E son eliminadas por vía biliar.

quieren apoproteína E, lo que les permite ser reconocidos por receptores hepáticos y ser captados por el hígado para su posterior catabolismo⁵³. De esta forma, moléculas de vitamina E procedentes de la dieta terminan siendo descargadas en el hígado.

Proteína transferidora de tocoferol en el hígado

Cotignani y Bieri demostraron en 1977 la existencia de una proteína hepática que unía al α -tocoferol⁶⁷. Posteriormente, se demostró que esta proteína facilita la transferencia del tocoferol citosólico a lisosomas, microsomas y mitocondrias⁶⁸, y que en este proceso discrimina entre los tocoferoles α , β , δ , y γ , reconociendo preferentemente al α -tocoferol⁶⁹. Inicialmente fue denominada "proteína que une al α -tocoferol" (o α -TBP, por las iniciales de su nombre inglés), y posteriormente "proteína transferidora de α -tocoferol, o α -TTP". Su secuencia de ADNc fue clonada primero en la rata⁷⁰ y posteriormente en el hombre⁷¹, y recientemente se ha demostrado que su expresión de ARNm no es modulada por cambios en la disponibilidad de vitamina E⁷².

Tras su captación hepática, los remanentes de quilomicrones son hidrolizados en el interior de los lisosomas. Precisamente la α -TTP reconoce y transporta el d- α -tocoferol de los lisosomas al retículo

endoplásmico, para su incorporación a las VLDL⁷³, actuando como una lanzadera. Así pues, la α -TTP, que se encuentra únicamente en hígado, discrimina entre las distintas formas de vitamina E procedentes de la dieta (fig. 5), es necesaria para la inserción del α -tocoferol en las VLDL y su consecuente secreción al plasma, mientras que al no reconocer las otras formas del tocoferol, facilita su eliminación por vía biliar. De esta forma, la α -TTP regula los valores de α -tocoferol en plasma, manteniéndolos dentro de un estrecho rango. De hecho, en pacientes con ausencia de esta proteína, los valores plasmáticos de α -tocoferol son muy bajos⁷³. A su vez, en sujetos sanos a los que se les administran por vía oral cantidades de hasta 100 veces los requerimientos normales de vitamina E, la concentración plasmática de α -tocoferol aumenta solamente de dos a cuatro veces de los valores normales⁷⁴⁻⁷⁶.

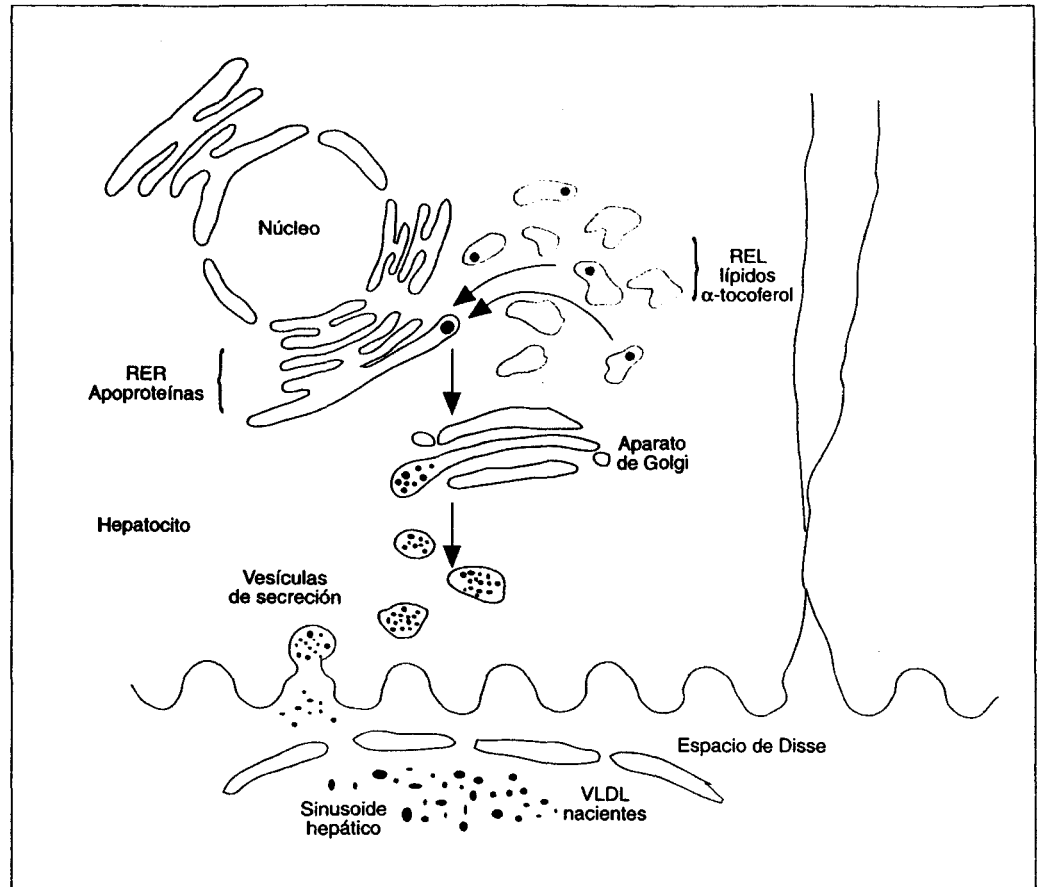
Además de controlar el destino del tocoferol de los remanentes de los quilomicrones, la α -TTP participa también en el destino del tocoferol que también llega al hígado asociado a otras lipoproteínas plasmáticas, como las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), HDL y LDL (fig. 5). A través de este mecanismo, el α -tocoferol "viejo", el exceso de tocoferol que se haya ingerido y las otras formas de tocoferol que lleguen al hígado (por ejemplo, el γ -tocoferol) son excretados por vía biliar⁷³. Realmente el sistema funciona como si la α -TTP sirviera para "salvar" una determinada cantidad del α -tocoferol de su eliminación por vía biliar, facilitando su incorporación a las VLDL.

Secreción y catabolismo de las VLDL

En el hígado, los componentes lipídicos (incluida la vitamina E) que han llegado derivados de la dieta en forma de remanentes de los quilomicrones se unen a los glicéridos formados de la esterificación de los productos de la lipólisis del tejido adiposo (ácidos grasos libres y glicerol) y a los de síntesis endógena (triglicéridos, fosfolípidos y colesterol). Como se muestra en la figura 6, estos lípidos se ensamblan a las apoproteínas (en particular la apoproteína B-100), dando lugar a la formación de las partículas nacientes de las VLDL dentro de unas vesículas, que terminan descargando su contenido a través del espacio de Disse a la circulación. En este proceso, la α -TTP facilita la incorporación preferente y específica del α -tocoferol a las VLDL nacientes, que son segregadas a la circulación⁷⁷, compensando así la escasa capacidad que tiene el hígado para almacenar la vitamina E.

En su metabolismo, las VLDL, una vez han madurado por el intercambio de componentes con las HDL⁶³, son parcialmente delipidadas por la LPL, que como en el caso de los quilomicrones (fig. 4),

Figura 6. Esquema de los procesos que participan en la formación de VLDL en hígado. Los lípidos (triglicéridos, colesterol y fosfolípidos) sintetizados en el propio órgano o derivados de los que son captados de la circulación, junto al α -tocoferol procedente de las lipoproteínas captadas y la participación de la α -TTP, son canalizados a través del retículo endoplásmico liso (REL). En el retículo endoplásmico rugoso (RER) se sintetizan las apoproteínas (en particular la apo B-100), que se fusionan con dichos componentes lipídicos (incluido el α -tocoferol) formando las partículas lipoproteicas. Estas son canalizadas a través del aparato de Golgi a vesículas de secreción, para ser descargadas a los sinusoides hepáticos en forma de VLDL nacientes.



hidroliza los triglicéridos que transporta, y mientras que los productos de esa hidrólisis y una parte de la vitamina E son captados por los tejidos subyacentes, las partículas remanentes (en este caso, denominadas IDL) pueden seguir dos alternativas: aproximadamente la mitad pueden ser captadas por el hígado, mientras que la otra mitad es convertida en LDL. A su vez, tras la acción de la LPL, una parte sustancial de los componentes de superficie de las VLDL es transferida a las HDL, igual que ocurría en el metabolismo de los quilomicrones. Consecuentemente, el α -tocoferol que es segregado del hígado en forma de VLDL puede seguir varias vías alternativas: una determinada proporción puede continuar en el centro de la partícula de las VLDL cuando éstas son transformadas en LDL, otra vuelve al hígado en forma de las IDL, y finalmente otra parte es transferida a las HDL en el proceso de hidrólisis de las VLDL por la LPL. De esta forma, el α -tocoferol segregado a la circulación en forma de VLDL puede dar lugar a su enriquecimiento en todas las lipoproteínas circulantes⁷³.

Transporte de la vitamina E en las LDL

Las LDL son las principales lipoproteínas transportadoras de ésteres del colesterol en plasma, y son

captadas por las células a través de un proceso dependiente de receptor⁷⁸. De esta forma, el tocoferol presente en las LDL puede ser captado por los distintos tejidos a través de los receptores de LDL⁷⁹. De hecho, este mecanismo resulta ser cuantitativamente importante para la adquisición del tocoferol por determinados tejidos tales como las glándulas suprarrenales, los ovarios y el tejido adiposo. Cabe también indicar que entre los tejidos que presentan una mayor proporción de receptores de LDL se encuentran el hígado y el intestino⁸⁰.

Aunque la captación de las LDL mediada por el receptor de estas lipoproteínas a los tejidos es un mecanismo importante para la llegada a ellos del α -tocoferol, se sabe que los conejos Watanabe, que tienen deficiencia en la actividad de dicho receptor, presentan unos valores tisulares de α -tocoferol dentro de la normalidad⁸¹. Esto significa que existen mecanismos alternativos para la llegada del α -tocoferol a los tejidos.

Intercambio del α -tocoferol entre las lipoproteínas y transporte en las HDL

El transporte de vitamina E en plasma implica su rápida transferencia entre las distintas lipoproteí-

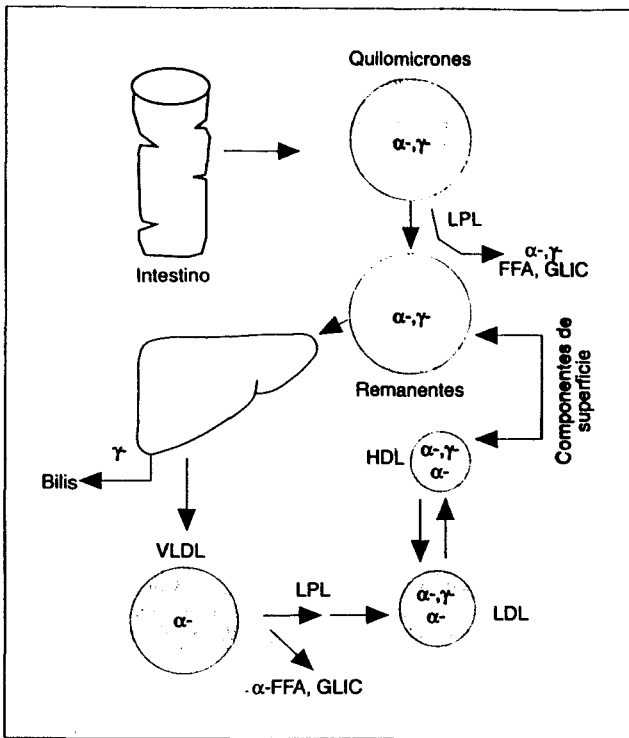


Figura 7. Esquema del transporte de la vitamina E en las lipoproteínas. Los quilomicrones procedentes del intestino contienen α y γ -tocoferol. La lipoproteína lipasa (LPL) facilita tanto la transferencia a los tejidos extrahepáticos de los productos de la lipólisis de los triglicéridos, ácidos grasos libres (FFA) y glicerol, y parte de esos tocoferoles, como la transferencia de los componentes de superficie (incluyendo los tocoferoles) a las HDL. De esta forma, los quilomicrones son transformados en remanentes, que son captados por el hígado, donde el α -tocoferol se incorpora a las VLDL, mientras que el γ -tocoferol es eliminado por vía biliar. El catabolismo de las VLDL está también mediado por la LPL, que facilita la transferencia de FFA, glicerol y α -tocoferol a los tejidos extrahepáticos. De esta forma, pasando por las IDL, las VLDL son finalmente transformadas en LDL, facilitando también el aporte de α -tocoferol a las HDL a través de la liberación de componentes de superficie o mediante el intercambio de compuestos lipídicos entre LDL y HDL (incluidos los tocoferoles).

nas, y en este proceso desempeñan un papel relevante las HDL, dado que el tocoferol que les llega es intercambiado rápidamente con otras lipoproteínas, como se muestra de forma esquemática en la figura 7. De hecho, las únicas moléculas de tocoferoles que no se intercambian directamente entre las distintas lipoproteínas son las transportadas en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL). Sin embargo, la hidrólisis de estas lipoproteínas por acción de la LPL y la consecuente liberación de su material de superficie permite la transferencia de tocoferol a las HDL, y de ahí a las otras lipoproteínas (fig. 7).

No se sabe si las HDL nacientes producidas por el hígado contienen cantidades apreciables de vitamina E. Cabe pensar que éste no sea un mecanismo importante de salida del tocoferol del hígado,

ya que dichas HDL nacientes son segregadas sin un centro hidrofóbico^{63,82}. De cualquier forma, anteriormente se ha descrito cómo las HDL son importantes en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, recogiendo de ellas una parte del tocoferol que transportan. De hecho, las HDL son esenciales en el transporte de tocoferol en pacientes con abetalipoproteinemia, que carecen de otras lipoproteínas. En estos pacientes las HDL son el mecanismo de llegada del tocoferol a los tejidos, probablemente a través de un mecanismo de intercambio, llegándose a alcanzar concentraciones normales de tocoferol en sus tejidos⁸³.

El transporte del exceso de vitamina E de los tejidos periféricos al hígado parece realizarse a través de las HDL, de forma similar a como tiene lugar el transporte reverso del colesterol^{63,82}. La salida de tocoferol del tejido adiposo, uno de los principales depósitos de vitamina E del organismo, puede ser importante para mantener los valores tisulares de vitamina E en situaciones de deficiencia. De hecho, el contenido de α -tocoferol en nervios periféricos se ha correlacionado con sus concentraciones en tejido adiposo⁸⁴. A su vez, se ha demostrado también que la concentración de α -tocoferol en tejido adiposo de pacientes con deficiencia en esta vitamina es inferior a la normal^{84,85}, lo cual muestra la capacidad de su movilización del tejido adiposo.

Vitamina E en la gestante, el feto y el recién nacido

Aunque la vitamina E es esencial para mantener la gestación en la rata, este papel no se ha demostrado en la mujer, posiblemente porque en ésta no se produce de forma espontánea una deficiencia tan intensa como en animales de experimentación sometidos a dietas especiales. Al igual que ocurre en el adulto, el feto también necesita disponer de una adecuada reserva de antioxidantes para combatir el daño que pueda producirle la formación de radicales libres por procesos oxidativos. Aunque el feto es sustancialmente hipóxico, durante la vida fetal, la gestación, el parto y la etapa posnatal se producen episodios de hipoxia e isquemia/reperfusión, que deben ser combatidos por el aporte de suficientes reservas de antioxidantes⁸⁶.

Los lípidos en plasma aumentan progresivamente en la circulación materna a medida que avanza el embarazo, y este cambio corresponde a los valores de triglicéridos, y en menor medida a los del colesterol, en todas las lipoproteínas circulantes⁸⁷. A su vez, este incremento de los lípidos circulantes

se realiza en paralelo a un incremento de vitamina E en plasma, de forma que el cociente α -tocoferol/lípidos totales se mantiene por encima de 0,8⁸⁶. A pesar de ello, en la gestante se produce una tendencia a disminuir el contenido de vitamina E en los eritrocitos, alcanzando al final del embarazo valores de franca deficiencia⁸⁸, lo que indica que los valores plasmáticos de tocoferol aumentan al final de la gestación a expensas de su contenido en eritrocitos.

El paso de vitamina E a través de la placenta, al igual que el de otros componentes lipídicos, se realiza por difusión simple, a favor de gradiente de concentración. Este paso se realiza de forma que disminuye con el tamaño molecular y con la hidrosolubilidad del compuesto⁸⁹. Una dependencia del paso de vitamina E de la madre al feto se evidencia por la relación directa que existe entre los valores de α -tocoferol en eritrocitos de la madre y del feto, con valores siempre inferiores en el segundo⁸⁶. Esta situación de deficiencia de vitamina E se mantiene en el recién nacido, en el que se ha demostrado una disminuida resistencia a la hemólisis inducida por peróxido de hidrógeno^{90,91}. Esto se debe no sólo a la menor proporción de vitamina E, sino también al incremento de las necesidades de antioxidantes en el recién nacido, y especialmente ante el incremento en la presión de oxígeno y el complemento de ácidos poliinsaturados a que se encuentra normalmente sometido. La llegada de vitamina E al lactante se produce a través de la leche materna, y precisamente la inducción de LPL que se produce normalmente en glándula mamaria alrededor del parto^{92,93} puede constituir un mecanismo esencial para garantizar la transferencia a la leche de la vitamina E que circula en la sangre materna asociada a las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Agradecimiento

Agradezco a Milagros Morante su valiosa colaboración técnica en la preparación del manuscrito, así como a la Universidad San Pablo-CEU por la ayuda recibida (98/21 y 99/9).

Bibliografía

- Bjorneboe A, Bjorneboe G, Drevon C. Absorption, transport and distribution of vitamin E. *J Nutr* 1990; 120: 233-242.
- Burton GW, Ingold KU. Vitamin E: applications of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function. *Acc Chem Res* 1986; 19: 194-201.
- Bunyan J, McHale D, Green J, Marcinkiewicz S. Biological potencies of ϵ - and γ -tocopherol and 5-methyltocol. *Br J Nutr* 1961; 15: 253-257.
- Machlin IJ. Vitamin E. En: *Handbook of vitamins*. Nueva York, Basilea: Dekker Marcel, 1984; 99.
- Schaefer EJ, Woo R, Kibata M, Bjornsen L, Schreiberman PH. Mobilization of triglyceride but not cholesterol or tocopherol from human adipocytes during weight reduction. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 749-754.
- Brouwer DA, Molin F, Van Beusekom CM, Van Doormaal JJ, Muskiet FA. Influence of fasting on circulating levels of alpha-tocopherol and beta-carotene. Effect of short-term supplementation. *Clin Chim Acta* 1990 277: 127-139.
- Carpenter D. Vitamin E deficiency. *Sem Neurol* 1985; 5: 283-287.
- Jacobson HN. Dietary standards and future developments. *Free Rad Biol Med* 1987; 3: 209-213.
- Fritsma GA. Vitamin E and autoxidation. *Am J Med Tech* 1983; 49: 453-456.
- Oski FA. Vitamin E. A radical defense. *N Engl J Med* 1980; 303: 454-455.
- Cross CE. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526-545.
- Burton GW, Joyce A, Ingol KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arch Biochem Biophys* 1983; 221: 281-290.
- Burton GW, Joyce A, Ingol KU. First proof that vitamin E is major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma. *Lancet* 1982; 7: 327.
- Packer L, Landvik S. Vitamin E: Introduction to biochemistry and health benefits. En: Diplock AT, Machlin IJ, Packer L, Pryor WA, editores. *Vitamin E. Biochemistry and health implications*. Nueva York: The New York Academy of Sciences, 1989; 1.
- Ingold KU, Weeb AC, Witter D, Burton GW, Metcalfe TA, Muller DPR. Vitamin E remains the major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human plasma even in individuals suffering severe vitamin E deficiency. *Arch Biochem Biophys* 1987; 259: 224-225.
- Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979; 278: 737-738.
- Bisby RH, Parker AW. Reactions of the α -tocopheroxyl radical in micellar solutions studied by nanosecond laser flash photolysis. *FEBS Lett* 1991; 290: 205-208.
- Niki E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: S1.119-S1.124.
- Kagan VE, Serbinova EA, Forte T, Scita G, Packer L. Recycling of vitamin E in human low density lipoproteins. *J Lipid Res* 1992; 33: 397.
- Kayden HJ, Traber MG. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J Lipid Res* 1993; 34: 343-358.
- Watson RR, Leonard TK. Selenium and vitamins A, E and C: nutrients with cancer prevention properties. *J Am Diet Assoc* 1986; 86: 505-510.
- Azzi A, Boscobonik D, Hensey C. The protein Kinase C family. *Eur J Biochem* 1992; 208: 547-557.
- Meydani M. Vitamin E. *Lancet* 1995; 345: 170-175.
- Blot W, Li J-Y, Taylor PR. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1.483-1.492.
- Taylor PR, Li B, Dawsey SM. Prevention of esophageal cancer: the nutrition intervention trials in Linxian, China. *Linxian nutrition intervention trials study group. Cancer Res* 1994; 54 (Supl 7): S2.029-S2.031.
- The alpha-tocopherol beta carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.029-1.035.
- Mayne ST, Janerich DT, Greenwald P. Dietary beta carotene and lung cancer risk in US nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 33-38.
- Chain AC. Vitamin E and atherosclerosis. *J Nutr* 1998; 128: 1.593-1.596.
- Vogelsang A, Shute EV. Effect of vitamin E in coronary heart disease. *Nature* 1946; 157: 772.
- Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 831-842.
- Mabile L, Meilhac O, Escargueil-Blanc I, Trolly M, Pieraggi MT, Salvayre R et al. Mitochondrial function is involved in LDL oxidation mediated by human cultured endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1.575-1.582.
- Gey KF. Cardiovascular disease and vitamins - Concurrent correction of 'suboptimal' plasma antioxidant levels may, as important part of 'optimal' nutrition, help to prevent early stages of cardiovascular disease and cancer, respectively. *Bibl Nutr Dieta* 1995; 52: 75-91.
- Esterbauer H, Gieseg SP, Giessaufl A, Zlouzenkova O, Ramos P. Free radicals and oxidative modification of LDL. Role of natural antioxidants. *Atherosclerosis* 1995; 10: 203-208.

34. Jialal I, Grundy SM. Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1992; 33: 899-906.
35. Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S. Antioxidant vitamins and cardiovascular disease - A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995; 123: 860-872.
36. Otero P, Viana M, Herrera E, Bonet B. Antioxidant and prooxidant effects of ascorbic acid, dehydroascorbic acid and flavonoids on LDL submitted to different degrees of oxidation. *Free Radic Res* 1997; 27: 619-626.
37. Reddanna P, Whelan J, Burgess JR, Eskew ML, Hildenbrandt G, Zarkower A et al. The role of vitamin E and selenium on arachidonic acid oxidation by way of the 5-lipoxygenase pathway. En: Diplack AT, Macglin LJ, Packer L, Pryor WA, editores. *Vitamin E. Biochemistry and health implications*. Nueva York: The New York Academy of Sciences, 1989; 136.
38. Chan AC, Wagner M, Kennedy C, Mroske C, Proulx P, Laneville O et al. Vitamin E up-regulates phospholipase A₂, arachidonic acid release and cyclooxygenase in endothelial cells. *Aktuel Ernahr-Med* 1998; 23: 1-8.
39. Tran K, Wong KT, Lee E, Chan AC, Choy PC. Vitamin E potentiates arachidonic acid release and phospholipase A₂ activity in rat heart myoblastic cells. *Biochim J* 1996; 319: 385-391.
40. Chan AC, Tran K, Pyke DD, Powell WS. Effects of dietary vitamin E on the biosynthesis of 5-lipoxygenase products by rat polymorphonuclear leukocytes. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1005: 265-269.
41. Kohlschutter A, Mayatepek E, Finckh B, Hubner C. Effect of plasma alpha-tocopherol on leukotriene E₄ excretion in genetic vitamin E deficiency. *J Inheret Metab Dis* 1997; 20: 581-586.
42. Pritchard KA Jr, Patel ST, Karpen CW, Newman HAI, Panganamala RV. Triglyceride-lowering effect of dietary vitamin E in streptozotocin-induced diabetic rats. Increased lipoprotein lipase activity in livers of diabetic rats fed high dietary vitamin E. *Diabetes* 1986; 35: 278-281.
43. Jain SK, McVie R, Jaramillo J, Palmer M, Smith T. Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycosylated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type I diabetic patients. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 458-461.
44. Paolisso G, D'Amore A, Galzerano D, Vinicio B, Giugliano D, Varricchio M et al. Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 1.433-1.437.
45. Paolisso G, Di Maro G, Galzerano D, Cacciapuoti F, Varricchio G, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacological doses of vitamin E and insulin action in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1.291-1.296.
46. Bjornson LK, Kayden HJ, Miller E, Moshell AN. The transport of alpha-tocopherol and beta-carotene in human blood. *J Lipid Res* 1976; 17: 343-352.
47. Behrens WA, Thompson JN, Madere R. Distribution of alpha tocopherol in human plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 691-696.
48. Behrens WA, Madere R. Transport of alpha- and gamma-tocopherol in human plasma lipoproteins. *Nutr Res* 1985; 5: 167-174.
49. Lewis LA, Quaife ML, Page IH. Lipoproteins of serum, carriers of tocopherol. *Am J Physiol* 1954; 178: 221-222.
50. Kelleher J, Losowsky MS. The absorption of alpha-tocopherol in man. *Br J Nutr* 1970; 24: 1.033-1.047.
51. MacMahon MT, Neale G. The absorption of alpha-tocopherol in control subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Clin Sci* 1970; 38: 197-210.
52. Traber MG, Kayden HJ, Green JB, Green MH. Absorption of water-miscible forms of vitamin E in a patient with cholestasis and in rats. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 914-923.
53. Lasunción MA, Gómez-Coronado D, Herrera E. Metabolismo de quilomicrones y VLDL. En: Rubies-Prat J, editor. *Temas actuales en hiperlipidemias y arteriosclerosis*. Barcelona: Espaxs, Publicaciones Médicas, 1992; 39.
54. Gallo-Torres H. Obligatory role of bile for the intestinal absorption of vitamin E. *E Lipids* 1970; 5: 379-384.
55. Sokol RJ, Heubi JE, Iannaccone S, Bove KE, Harris RE, Balistreri WF. The mechanism causing vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis. *Gastroenterology* 1983; 85: 1.172-1.182.
56. Mathias P, Harries J, Peters T, Muller DPR. Studies on the in vivo absorption of micellar solutions of tocopherol and tocopheryl acetate in the rat: demonstration and partial characterization of a mucosal esterase localized to the endoplasmic reticulum of the enterocyte. *J Lipid Res* 1981; 22: 829-837.
57. Bjorneboe A, Bjorneboe G-E, Drevon CA. Serum half-life, distribution, hepatic uptake and biliary excretion of alpha-tocopherol in rats. *Biochim Biophys Acta* 1987; 921: 175-181.
58. Traber MG, Ingold KU, Burton GW, Kayden HJ. Absorption and transport of deuterium-substituted 2R, 4' R, 8' R-alpha-tocopherol in human lipoproteins. *Lipids* 1988; 23: 791-797.
59. Lichtenstein AH, Hachey DL, Millar JS, Jenner JL, Booth L, Ordovas J et al. Measurement of human apolipoprotein B-48 and B-100 kinetics in triglyceride-rich lipoproteins using [5, 5, 5-²H₃]leucine. *J Lipid Res* 1992; 33: 907-914.
60. Traber MG, Olivecrona T, Kayden HJ. Bovine milk lipoprotein lipase transfers tocopherol to human fibroblasts during triglyceride hydrolysis in vitro. *J Clin Invest* 1985; 75: 1.729-1.734.
61. Sattler W, Levak-Frank S, Radner H, Kostner GM, Zechner R. Muscle-specific overexpression of lipoprotein lipase in transgenic mice results in increased alpha-tocopherol levels in skeletal muscle. *Biochem J* 1996; 318: 15-19.
62. Traber MG, Burton GW, Hughes L, Ingol KU, Hidaka H, Malloy M et al. Discrimination between forms of vitamin E by humans with and without genetic abnormalities of lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1992; 33: 1.171-1.182.
63. Herrera E, Lasunción MA. Metabolismo de las lipoproteínas. En: Herrera E, editor. *Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas* (2ª ed.). Madrid: Interamericana, McGraw-Hill, 1991; 667.
64. Massey J. Kinetics of transfer of alpha-tocopherol between model and native plasma lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1984; 793: 387-392.
65. Granot E, Tamir I, Deckelbaum RJ. Neutral lipid transfer protein does not regulate alpha-tocopherol transfer between human plasma lipoproteins. *Lipids* 1988; 23: 17-21.
66. Traber MG, Lane JC, Lagmay N, Kayden HJ. Studies on the transfer of tocopherol between lipoproteins. *Lipids* 1992; 27: 657-663.
67. Catignani GL, Bieri JG. Rat liver alpha-tocopherol binding protein. *Biochim Biophys Acta* 1977; 497: 349-357.
68. Murphy DJ, Mavis RD. Membrane transfer of alpha-tocopherol. *J Biol Chem* 1981; 256: 10.464-10.468.
69. Sato Y, Hagiwara K, Arai H, Inoue K. Purification and characterization of the alpha-tocopherol protein from rat liver. *FEBS Lett* 1991; 288: 41-45.
70. Sato Y, Arai H, Miyata A, Tokita S, Yamamoto K, Tanabe T et al. Primary structure of a alpha-tocopherol transfer protein from rat liver, homology with cellular retinaldehyde-binding protein. *J Biol Chem* 1993; 268: 17.705-17.710.
71. Arita M, Sato Y, Miyata A, Tanabe T, Takahashi E, Kayden HJ et al. Human alpha-tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochem J* 1995; 306: 437-443.
72. Shaw H-M, Huang C-J. Liver alpha-tocopherol transfer protein and its mRNA are differentially altered by dietary vitamin E deficiency and protein insufficiency in rats. *J Nutr* 1998; 128: 2.348-2.354.
73. Kayden HJ, Traber MG. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J Lipid Res* 1993; 34: 343-358.
74. Hatam LJ, Kayden HJ. The failure of alpha-tocopherol supplementation to alter the distribution of lipoprotein cholesterol in normal and hyperlipoproteinemic persons. *Am J Lipid Clin Pathol* 1981; 76: 122-124.
75. Dimitrov MV, Meyer C, Gilliland D, Ruppenthal M. Plasma tocopherol concentrations in response to supplemental vitamin E. *J Clin Nutr* 1991; 53: 723-729.
76. Jialal I, Grundy SM. Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1992; 33: 899-906.
77. Traber MG, Rudel LL, Burton GW, Hughes L, Ingol KU, Kayden HJ. Nascent VLDL from liver perfusions of cynomolgus monkeys are preferentially enriched in RRR- compared with SRR-alpha-tocopherol: studies using deuterated tocopherols. *J Lipid Res* 1990; 31: 687-694.
78. Brown MS, Herz J, Goldstein JL. LDL-receptor structure - Calcium cages, acid baths and recycling receptors. *Nature* 1997; 388: 629-630.
79. Traber MG, Kayden HJ. Vitamin E is delivered to cells via the high affinity receptor for low density lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 747-751.
80. Dietschy JM, Spady DK, Stange EF. Quantitative importance of different organs for cholesterol synthesis and low density lipoprotein degradation. *Biochem Soc Trans* 1983; 11: 639-641.
81. Cohn W, Kuhn H. The role of the low density lipoprotein receptor for alpha-tocopherol delivery to tissues. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570: 61-71.
82. Herrera E, Lasunción MA. Estructura de las lipoproteínas y apoproteínas. En: Fernández Curz A, editor. *Monografías clínicas en cardiología*, n. 6: Lípidos y corazón. Barcelona: Editorial Doyma, 1993; 9.
83. Bieri JG, Hoeg JM, Schaefer EJ, Zech LA. Vitamin A and vitamin E replacement in abetalipoproteinemia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 238-239.
84. Kayden HJ, Hatam LJ, Traber MG. The measurement of nanograms of tocopherol from needle aspiration biopsies of adipose tissue: normal and abetalipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1993; 24: 652-656.

85. Kayden HJ. Tocopherol content of adipose tissue from vitamin E-deficient humans. En: Porter R, Whelan J, editores. *Biology of vitamin E*. Londres: Pittman Books, Ltd., 1983; 70.
86. Johnson L. Vitamin E nutrition in the fetus and newborn. En: Polin RA, Fox WW, editores. *Fetal and neonatal physiology* (2.º ed.). Filadelfia: W.B. Saunders Co., 1998; 425.
87. Álvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res* 1996; 37: 299-308.
88. Kasperek S. Chemistry of tocopherols and tocotrienols. En: Macglin U, editor. *Vitamin E: a comprehensive treatise*. Nueva York: Marcel Dekker, 1980; 8.
89. Herrera E, Bonet B, Lasunción MA. Maternal-fetal transfer of lipid metabolites. En: Polin RA, Fox WW, editores. *Fetal and neonatal physiology*. (2.º ed.). Filadelfia: W.B. Saunders Co., 1998; 447.
90. Mino M, Kitagawa M, Nakagawa S. Red blood cell tocopherol concentrations in a normal population of Japanese children and premature infants in relation to the assessment of vitamin E status. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 631-638.
91. Miyake M, Miki M, Yasuda H, Ogihara T, Mino M. Vitamin E and the peroxidizability of erythrocyte membranes in neonates. *Free Radic Res Commun* 1991; 15: 41-50.
92. Herrera E, Lasunción MA, Gomez Coronado D, Aranda P, Lopez Luna P, Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1.575-1.583.
93. Herrera E, Ramos P, López-Luna P, Lasunción MA. Metabolic interactions during pregnancy in preparation for lactation. En: Serrano Ríos M, Sastre A, Pérez Juez MA, Entrala A, De Sabesti, editores. *Dairy products un human health and nutrition*. Rotterdam: A.A. Balkema, 1994; 189.