

Efectividad de los tocotrienoles del aceite de palma en la protección contra enfermedad cardiovascular

Effectiveness of the Palm Tocotrienols Against the Cardiovascular Disease

Olga Lucía Mora¹

Resumen

La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 12 millones de personas mueren anualmente en el mundo por enfermedad cardiovascular. Aunque las intervenciones dietarias y farmacológicas han logrado reducir significativamente las tasas de mortalidad asociadas con eventos cardiovasculares, el número de **personas que los padece sigue en ascenso y en Colombia sigue siendo la segunda causa de muerte**. Algunos autores sugieren una asociación inversa entre el consumo de vitamina E (tocoferoles) y la enfermedad cardiovascular; sin embargo, los resultados de los estudios revisados son contradictorios. A diferencia de **lo observado con los tocoferoles, son muchos los investigadores que coinciden en que el consumo de tocotrienoles puede modular la ateroprnesis mediante diferentes mecanismos, razón por la cual se propone realizar investigación con tocotrienoles obtenidos de aceite de palma como fuente natural y disponible [ocalmente de vitamina E para prevenir y tratar uno de los principales problemas de salud pública local y regional.**

Summary

The World Health Organization estimates that nearly 12 million people die annually in the world because of cardiovascular diseases. Although dietary and pharmacological interventions have managed to significantly reduce the mortality rate associated to cardiovascular events, the number of people suffering from these diseases keeps steadily rising. In Colombia, cardiovascular disease continues to be the second cause of death. Some authors suggest an inverse association between vitamin E (tocopherols) consumption and cardiovascular disease. However, the results of the reviewed studies are contradictory. Contrary to what was observed in tocopherols, many researchers agree that tocotrienol consumption may modulate the atherogenesis through different mechanisms. For this reason, we propose to conduct a research study on tocotrienols obtained from palm oil as a locally available natural source of vitamin E to prevent and treat one of the main problems in local and regional public health.

Palabras Claves

Vitamina E, Aceite de palma, Enfermedades cardiacas, Enfermedades vasculares, Aterogénesis, Radicales libres, Estrés oxidativo, Tocotrienoles, Salud, Antioxidantes

I . Nutricionista Dietista. Centro de Investigación en Rama de Aceite, Cenipalma. Calle 21 No. 42C-47. Bogotá, D.C., Colombia. olga.mora@cenipalma.org
Recibido: 8 de mayo de 2003. Aprobado: 20 de mayo de 2003

Introducción

La Organización Mundial de la Salud, OMS, estima que cerca de 12 millones de personas mueren anualmente en el mundo por enfermedad cardiovascular, patología multifactorial que involucra factores genéticos y ambientales y principal causa de mortalidad en el mundo (OMS 2002). Aunque las intervenciones dietarias y farmacológicas han logrado reducir significativamente las tasas de mortalidad asociadas con eventos cardiovasculares, el número de personas que los padece sigue en ascenso y en Colombia sigue siendo la segunda causa de muerte (Ministerio de Protección Social 2002).

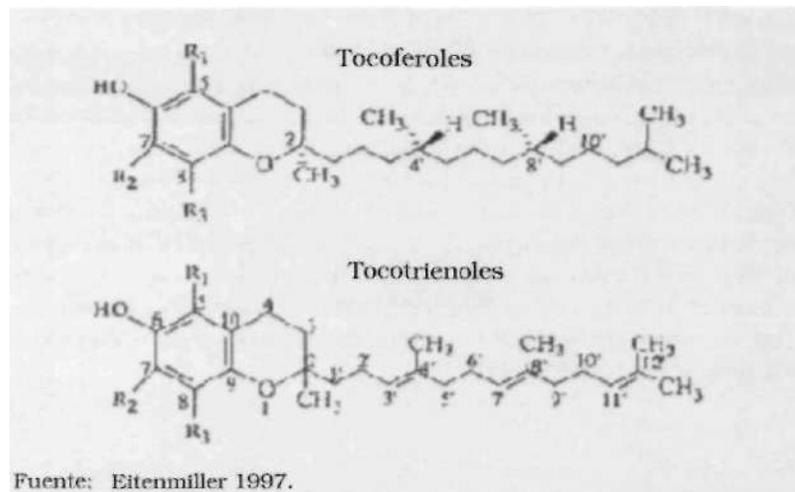
Aunque la deficiencia de vitaminas no es frecuente en países desarrollados, el consumo inadecuado de algunas vitaminas se ha asociado con enfermedades crónicas, como: enfermedad coronaria, cáncer y osteoporosis (Fairfield y Fletcher 2002). Más de la mitad de los adultos estadounidenses usan suplementos de vitaminas y minerales, algunos de ellos para tratar enfermedades crónicas o factores de riesgo asociados con éstas, como en el caso de la vitamina E. La

información científica generada acerca de la relación entre el uso de suplementos y las condiciones médicas es útil para los profesionales de la salud, ya que permite entender la conducta de automedicación de algunos pacientes, y básica para los investigadores, porque las condiciones médicas pueden ser factores de confusión en estudios observacionales (Satia-Abouta et al. 2003).

Vitamina E

La vitamina E fue descubierta en la Universidad de California en 1922, época desde la cual sus propiedades han sido estudiadas. La vitamina E consiste en una mezcla de fenoles liposolubles (tocoferoles y tocotrienoles) compuestos por una cabeza aromática de cromanol (a la cual se atribuyen las propiedades antioxidantes de la vitamina E) y una cadena lateral isoprenoide de 16 átomos de carbono. Los tocotrienoles (T3) son análogos farnesilados de los tocoferoles (T) y presentan tres dobles enlaces en su cadena lateral (Fig. 1). El número de grupos metilo y la posición que éstos ocupan en el anillo de cromanol da lugar a los diferentes isómeros α , β , δ , y γ tocoferol y tocotrienol. Mínimo ocho isómeros de vitamina E con actividad biológica han sido aislados de fuentes vegetales.

Aunque la mayoría de suplementos de vitamina E disponibles en el mercado contienen tocoferoles (T), hallazgos recientes sugieren la superioridad de sus análogos, los tocotrienoles (T3), como antioxidantes 40-60 veces más potentes que los T (FAO/OMS 1997); sin embargo, se estima que los T3 tienen menor biodisponibilidad después de la ingestión oral. Los T3 tienen efectos benéficos en enfermedad cardiovascular al inhibir la oxidación de LDL y regular la actividad de la HMG-CoA-reductasa, enzima clave en la vía del mevalonato (Packer 2001).



Fuente: Eitenmiller 1997.

Figura 1 Estructuras de la Vitamina E.

A diferencia de los T, cuyas fuentes naturales y sintéticas están disponibles en el mercado, la oferta de T3 de origen natural es muy limitada (Nesaretnam 2000). Se ha demostrado que la vitamina E natural es dos veces más potente que su forma sintética (Burton et al. 1998).

La principal fuente dietaria de vitamina E son los aceites y las grasas, la mayoría de los cuales la contienen en forma de tocoferoles. Los aceites de mayor consumo en Colombia son los de palma y soya; sin embargo, mientras que el segundo es fuente exclusiva de T (Sundram et al. 2002), los T3 cubren cerca del 70% (700 mg/g) del aporte total de vitamina E del aceite de palma. Aunque los aceites de salvado de arroz y de cebada son otras fuentes importantes de T3, la proporción T3/T es menor que en el de palma y su bajo consumo los limita como fuentes importantes (Fig. 2).

Durante el proceso de refinación de los aceites, la vitamina E y los fitosteroles son parcialmente extraídos en un destilado que posteriormente se

usa como fuente natural de los dos compuestos (Lipid Technology 1999). Actualmente, la extracción comercial de tocotrienoles a partir del aceite crudo de palma se realiza en Malasia, primer productor mundial de este aceite (Leong 2000). La ingesta diaria recomendada de vitamina E en Estados Unidos es de 30 mg, equivalentes a dos cucharadas de aceite de palma (MPOPC 1999).

Vitamina E, Enfermedad Cardiovascular y Aterosclerosis

La hipótesis que asocia la vitamina E con la prevención de enfermedad cardiovascular indica que la oxidación de las grasas insaturadas en las partículas de LDL inicia la secuencia de eventos que conducen a la formación de la placa aterosclerótica. Tal hipótesis está soportada por numerosos estudios *in vitro*, en animales y en humanos (Pryor 2000).

Aunque algunos autores sugieren una asociación inversa entre el consumo de vitamina E (tocoferoles) y la enfermedad cardiovascular (Black

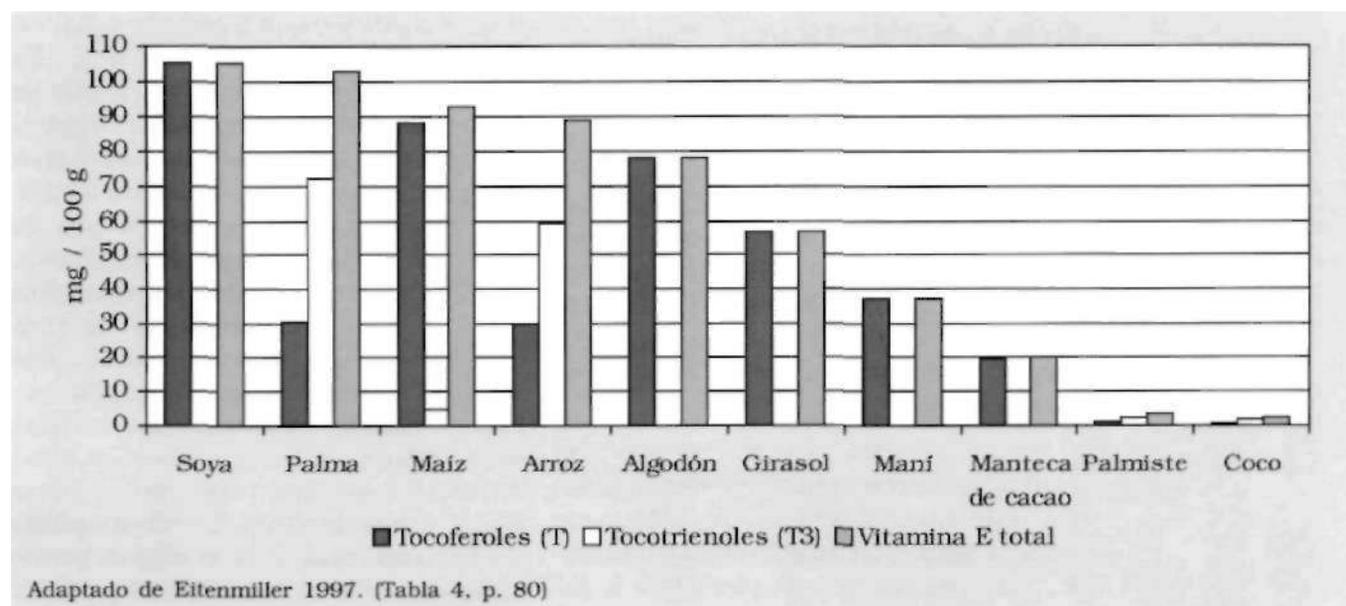


Figura 2

Contenido de vitamina E en algunos aceites y grasas

et al. 2000; Meydani, 2000; Stephens et al. 1996; Murray et al. 1994; Stampfer et al. 1993), existen resultados contradictorios en los estudios revisados. A diferencia de lo observado con los T, son muchos los investigadores que coinciden en que el consumo de T3 puede modular la aterogénesis mediante diferentes mecanismos, tales como la inhibición de la oxidación de LDL (lipoproteína de baja densidad), la liberación de citoquinas, la proliferación de células del músculo liso, el mayor control del tono vascular y la reducción de la interacción del endotelio con células inflamatorias.

Radicales libres y antioxidantes

En los organismos vivos se produce de forma continua una serie de reacciones de oxidación y reducción, necesarias para realizar funciones fisiológicas en determinadas vías metabólicas como la cadena de respiración celular o la reacción necesaria para la síntesis de ácidos biliares, entre otras. Durante tales reacciones pueden generarse radicales libres (RL) o especies activas de oxígeno, principales fuentes intrínsecas de estrés oxidativo corporal, los cuales son removidos por enzimas. Vale la pena recordar que además del estrés oxidativo corporal, es frecuente la exposición a RL ambientales, tales como radiaciones UV, ozono, polución, etc. Algunos componentes de los alimentos como los carotenos (provitamina A), las vitaminas E y C, el selenio, el zinc y el cobre pueden mantener dicho balance actuando como antioxidantes.

La creciente acumulación de radicales libres reduce la efectividad de los mecanismos de defensa antioxidantes. La ingestión de vitamina E, en cantidades superiores a la recomendación actual, puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, mejorar el sistema inmune y modular condiciones degenerativas aso-

ciadas con el envejecimiento. El incremento del consumo de vitamina E a través de la selección de alimentos fuentes y el consumo diario de 5-8 porciones de frutas y verduras puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y mejorar la función inmune (Meydani 2000).

Hasta hace algunos años, la recomendación de consumo diario de vitaminas se basaba en la prevención de carencias nutricionales. Sin embargo, a partir de la década de 1980 se empezaron a conocer otras funciones fisiológicas de las vitaminas, algunas de ellas relacionadas con la prevención del daño oxidativo producido por los radicales libres. Por ejemplo, estudios *in vitro* y en modelos animales han mostrado que la vitamina E protege contra diferentes tipos de estrés oxidativo.

Los procesos oxidativos son importantes en la formación de la placa aterosclerótica, punto de partida para la enfermedad cardiovascular. El crecimiento de la superficie de la placa conduce a estenosis coronaria, causando una reducción progresiva del flujo sanguíneo que puede resultar en *angina pectoris* (Yusoff 2002). La vitamina E puede ser responsable de los cambios en la composición lipídica de la placa, reduciendo su oxidación (Mutalib et al., 2003; Meydani 2000). Los datos *in vitro* sugieren que la vitamina E protege contra la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reduce el depósito de LDL oxidadas en las paredes arteriales. Las LDL oxidadas entran en los macrófagos transformándolos en células espumosas, las cuales se desarrollan en estrías grasas, precursores de la placa aterosclerótica. El alto consumo de antioxidantes, y específicamente de vitamina E, está asociado con menor incidencia de enfermedad cardiovascular en humanos, a pesar de presentar altas concentraciones plasmáticas de colesterol. Sin embargo, resultados

de varios estudios no han mostrado beneficios (tampoco efectos adversos) de la suplementación de vitamina E en el tratamiento de enfermedad cardiovascular.

Tocotrienoles y enfermedad cardiovascular

En una combinación de estudios *in vivo* e *in vitro* que evaluaron los mecanismos mediante los cuales el α -tocopherol puede afectar directamente la función endotelial, van Dam et al. (2003) concluyeron que aunque la suplementación de vitamina E puede ser efectiva en grupos especiales de pacientes expuestos a alto estrés oxidativo, la suplementación también resulta benéfica en individuos sanos.

El trasplante de corazón está asociado con estrés oxidativo, el cual puede favorecer el desarrollo de arteriosclerosis coronaria, considerado como el factor limitante para la supervivencia y la mayor causa de mortalidad en pacientes con trasplante de corazón. Estudios como los realizados por Liu y Meydani (2002) y Fang et al. (2002) mostraron que la suplementación con vitaminas C y E retarda la progresión temprana de arteriosclerosis coronaria asociada con el trasplante.

En los primeros tres años del estudio ASAP (*Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention Study*), se observó que la suplementación con 136 UI (Unidades Internacionales) de vitamina E más 250 mg de vitamina C retarda la progresión de arteriosclerosis de carótida en hombres hipercolesterolémicos (Salonen et al., 2003).

La incidencia de infarto de miocardio en pacientes con SIDA está incrementando. Un estudio realizado con modelos animales concluyó que la vitamina E puede ser un agente profiláctico importante para reducir la severidad del daño del miocardio en estos pacientes (Chen et al. 2002).

En casos de arteriosclerosis, el deterioro de las células endoteliales está asociado con el grado de estrés oxidativo y las vitaminas antioxidantes C y E reducen el daño de las membranas al prevenir la peroxidación de los lípidos (Molyneux et al. 2002) y normalizan la disfunción endotelial genética mediante la regulación de los sistemas enzimáticos (Ulker et al. 2003).

Algunos datos demuestran que en casos de deficiencia de receptores LDL, la suplementación con vitamina E reduce la progresión de arteriosclerosis mediante la inhibición de reacciones oxidativas e inflamatorias e incremento en los niveles de óxido nítrico (Liu et al. 2003; Cyrus et al. 2003).

Pruebas aleatorias sugieren que la suplementación de vitamina E en bajas dosis (50 IU/d) reduce el riesgo de angina en pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, algunas publicaciones han indicado que la suplementación de vitamina E en bajas dosis (50 IU/d) no implica beneficios cardiovasculares y que podría causar efectos deletéreos junto con beta carotenos. Investigaciones adicionales permitirán definir el rol de la suplementación de vitamina E en la enfermedad arterial coronaria y evaluar críticamente la dosis óptima, el tiempo de uso y el método de consumo, como alimentos o suplementos (Spencer et al. 1999). Por otra parte, se encontró una asociación inversa entre el consumo y las concentraciones plasmáticas de vitamina E con la arteriosclerosis preclínica de carótida en mujeres de mediana edad. Esta asociación soporta la hipótesis que indica que la baja ingesta de vitamina E es un factor de riesgo para arteriosclerosis temprana (Iannuzzi et al. 2002).

Tocotrienoles y enfermedad cardiovascular

En cuanto a fracciones ricas en T3 obtenidas de aceite de palma, cebada

Pruebas aleatorias sugieren que la suplementación de vitamina E en bajas dosis (50 IU/d) reduce el riesgo de angina en pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad arterial coronaria.

o de arroz, se ha observado su asociación positiva con la inducción de respuestas hipocolesterolémicas en modelos animales y humanos, especialmente mediante reducción de concentraciones plasmáticas de LDL-C por la supresión de la HMG Co-A reductasa (MPOPC 2003). Al respecto, estudios en humanos han encontrado que los tocotrienoles (T3) reducen la superficie de la placa aterosclerótica y los niveles sanguíneos de peróxidos. Leong (2000) y Qureshi et al. (1996) observaron menor oxidación de las LDL-C en las paredes arteriales y bloqueo del desarrollo de la placa aterosclerótica con el consumo de Palmvitee, producto rico en tocotrienoles obtenidos del aceite de palma. Estudios realizados por Watkins (1993) concluyeron que, en modelos animales, la suplementación de una dieta aterogénica con fracciones de aceite de palma ricas en vitamina E (TRF por sus siglas en inglés) redujo la concentración hepática de colesterol y ésteres de colesterol en un 66%, comparado con dietas sin suplementación. A sí mismo, las lesiones ateroscleróticas fueron 92 y 98% menores con suplementación de 0,5 g/100g y 1,5 g/100g de TRF, respectivamente. Efectos similares se observaron en otros estudios realizados por *The Jordan Heart Foundation* y *The University of North Carolina* (Leong 2000).

Adicionalmente, los T3 se han asociado con inducción de respuestas hipocolesterolémicas en modelos animales y humanos, especialmente mediante reducción de LDL-C y apolipoproteína B (Qureshi et al. 1997). Los T3 han mostrado una actividad hipocolesterolémica tanto *in vivo* como *in vitro*, mediante supresión de la HMG- CoA-reductasa, enzima necesaria para la síntesis de colesterol. Igualmente se ha reportado reducción de la producción total de apoB en células expuestas a g-tocotrienol por

incremento en su degradación celular (Kooyenga et al. 1997; Theriault y Wang 1997; Theriault 1999).

En otros estudios, como el realizado por Hasselwander et al. (2002) con conejos, no se ha observado un efecto significativo de los tocotrienoles sobre los lípidos séricos o el tamaño de la lesión aterosclerótica, aunque se observó un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas de tocotrienoles y una tendencia a la reducción del colesterol plasmático, atribuida principalmente a la disminución del LDL (23%) y aumento de HDL (14%). Mustad et al. (2002) estudiaron el efecto de tres suplementos comerciales de tocotrienol en diferentes composiciones y concluyeron que la suplementación con 200 mg de T3/d no tiene efectos benéficos en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos con elevadas concentraciones plasmáticas de lípidos.

Al estudiar el efecto de seis diferentes isoformas de vitamina E en el daño cerebral isquémico de ratones, se encontró que a-tocoferol (2 mM), a-tocotrienol (0,2 y 2 mM) y g-tocoferol (0,2 y 2 mM) redujeron el área de los infartos cerebrales, mientras que g-tocotrienol, d-tocoferol y d-tocotrienol no mostraron efecto alguno (Mishima et al. 2003).

A diferencia de los anteriormente mencionados, otros estudios indican que la suplementación con vitamina E no reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos hipercolesterolémicos (Mustad et al. 2002), no provee beneficios cardiovasculares a mujeres posmenopáusicas (Waters et al. 2002), ni reduce la aterosclerosis, aunque reduce la oxidación de las LDL en adultos sanos (Kritharides y Stocker 2002; Hodis et al., 2002; Blumberg 2002). Al respecto, son muchas las investigaciones acerca de la vitamina E que no han mostrado

resultados consistentes en la inhibición de aterosclerosis y existe poca evidencia acerca de las dosis eficientes de vitamina E en la inhibición de la peroxidación lipídica *in vivo*.

Producto del análisis de diferentes ensayos clínicos, un grupo de científicos europeos estuvo de acuerdo con que las funciones de la vitamina E han sido sobreestimadas al considerar sólo sus propiedades antioxidantes, tal como lo han reportado Meydani (2001) y Ricciarelli et al. (2000), y recomiendan que la investigación a futuro se centre en estudiar por qué el cuerpo humano utiliza preferencialmente el α -tocoferol y qué funciones cumplen otras formas de vitamina E (Brigelius-Flohe et al. 2002). Además, los resultados sugieren que será muy importante identificar los compuestos con actividad antioxidante *in vitro* que previenen reacciones de oxidación *in vivo* antes de iniciar otros ensayos clínicos (Heinecke 2003).

Conclusiones

La mayoría de los estudios publicados han empleado tocoferoles (naturales y sintéticos), mientras que aquellos que han estudiado el rol fisiológico de los

tocotrienoles son escasos (Mutalib et al. 2003). Aunque los tocotrienoles tienen una estructura similar a la de los tocoferoles, las propiedades hipocolesterolémicas y anticancerígenas de los primeros justifican la propuesta de considerarlos como nutrientes independientes de los tocoferoles (Hendrich 1994).

Se estima que la vitamina E ayuda a prevenir enfermedades asociadas con estrés oxidativo, tales como enfermedad cardiovascular, cáncer, inflamación crónica y desórdenes neurológicos; sin embargo, algunos recientes ensayos clínicos desvirtúan esta hipótesis. Considerando que los numerosos estudios clínicos que han evaluado la efectividad de la suplementación de tocoferoles en la prevención y manejo de eventos cardiovasculares han arrojado resultados contradictorios (algunos indican beneficios, otros no muestran efecto y otros presentan efectos adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular), se propone realizar investigación con tocotrienoles obtenidos de aceite de palma como fuente natural y disponible localmente de vitamina E, proceso que debe involucrar diferentes sectores de la industria y la academia.

Bibliografía

- BLACK, T.M.; WANG, P.; MAEDA, N.; COLEMAN, R.A. 2000. Palm tocotrienols protect ApoE mice from diet-induced atheroma formation. *Journal of Nutrition* (Estados Unidos) no. 130 p. 2420 - 2426
- BLUMBERG, J.B. 2002. An update: vitamin E supplementation and heart disease. *Nutrition Clinical Care* (Australia) v. 5 no. 2, p.50-55.
- BRIGELIUS-FLOHE, R.; KELLY, F.J.; SALONEN, J.T.; NEUZIL, J.; ZINGG, J.M.; AZZI, A. 2002. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v. 76 no. 4. p.703-716,
- BURTON, G.W.; TRABER, M.G.; ACUFF, R.V.; WALTERS, D.N.; KAYDEN, H.; HUGHES, L.; INGOLD, K.U. 1998. Human plasma and tissue alpha-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *American Journal of Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v. 67. p. 669-684
- CHEN, Y.; DAVIS-GORMAN, G.; WATSON, R.R.; MCDONAGH, P.F. 2002. Vitamin E attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in murine AIDS. *Cardiovascular Toxicology* (Estados Unidos) v. 2 no. 2. p. 119-27.
- CYRUS, T.; YAO, Y.; ROKACH, J.; TANG, L.X.; PRATICO, D. 2003. Vitamin E reduces progression of atherosclerosis in low-density li-

- poprotein receptor-deficient mice with established vascular lesions. *Circulation (Estados Unidos)* v. 107 no. 4, p.521-523.
- EITENMILLER. R.R. 1997. Vitamin E content of fats and oils nutritional implications. *Food Technology (Estados Unidos)* v. 51 no. 5. p. 78-81
- FANG. J.C.; KINLAY. S.; BELTRAME. J.; HIKITI, H.; WAINSTEIN. M.; BEHRENDT. D.; SUH, J; FREI B.; MUDGE. G.H.; SELWYN. A.P.; GANZ. P. 2002. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial. *Lancet (Inglaterra)* v. 359 no. 9312, p.1108-1113.
- FAIRFIELD. K.M.; FLETCHER. R.H. 2002. Vitamins for chronic disease prevention in adults: Scientific review. *JAMA (Estados Unidos)* v 287 no .23, p. 3116-26.
- FAO/OMS. 1997. Consulta FAO/OMS de expertos sobre grasas y aceites en la nutrición humana. FAO. Roma. 124p.
- HASSELWANDER. O.; KRAMER. K.; HOPPE. P.; OBERFRANK. U.; BALDENIUS. K.;SCHRODER. H.; KAUFMANN. W.; BAHNEMANN. R; NOWAKOWSKY. B. 2002. Effects of feeding various tocotrienol sources on plasma lipids and aortic atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. *Food Research International (Inglaterra)* v. 35 no 2-3. p. 245-251
- HEINECKE. J.W. 2003. Clinical trials of vitamin E in coronary artery disease: Is it time to reconsider the low-density lipoprotein oxidation hypothesis? *Current Atherosclerosis Report (Estados Unidos)* v. 5 no. 2. p.83-87.
- HENDRICH. S. 1994. Defining food components as new nutrients. *Journal of Nutrition (Estados Unidos)* no. 124. p. 1789s-1792 s.
- HODIS. H.N.; MACK. W.J.; LABREE. L.; MAHRER. P.R.; SEVANIAN. A.; LIU. CR.; LIU. C.H.; HWANG. J.; SELZER. R.H.; AZEN. S.P. 2002. Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation (Estados Unidos)* v. 106 no. 12. p. 1453-1459.
- IANNUZZI. A.; CELENTANO, E.; PANICO. S.; GALASSO. R.; COVETTI, G.; SACCHET, L.; ZARRILLI. F.; DE MICHELE. M.; RUBBA. P. 2002. Dietary and circulating antioxidant vitamins in relation to carotid plaques in middle-aged women. *American Journal of Clinical Nutrition (Estados Unidos)* v. 76 no. 3, p. 582-587.
- KOYENGA. D.K. SELLER, M.; WATKINS, T.R.; GAPOR. A.; DIAKOUMAKIS, E.; BIERENBAUM, M.L. 1997. Palm oil antioxidant effects in patients with hyperlipidaemia and carotid stenosis: 2 years experience. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition (Australia)* v. 6 no. 1. p. 72-75.
- KRITHARIDES, L.; STOCKER. R. 2002- The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. *Atherosclerosis (Irlanda)* v.164 no. 2. p. 211-219.
- LEONG. W.H. 2000. Palm tocotrienol complex Vitamin E of the 21^o century. *Global Oils & Fats Business (Malasia)* v. 7. p.9-13.
- LIU. M.; WALLMON. A.; OLSSON-MORTLOCK. C; WALLIN. R.; SALDEEN. T. 2003. Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans: potential mechanisms. *American Journal of Clinical Nutrition (Estados Unidos)* v. 77. no.3. p. 700 - 706.
- LIU, L; MEYDANI. M. 2002. Combined vitamin C and E supplementation retards early progression of arteriosclerosis in heart transplant patients. *Nutrition Reviews (Estados Unidos)* v. 60 no. 11, p.368-371.
- MALAYSIAN PALM OIL PROMOTION COUNCIL. 2003. Tocotrienols lower blood cholesterol. *Nutrition Briefs (Malasia)* no. 10, p. 4
- MALAYSIAN PALM OIL PROMOTION COUNCIL 2000. Therapeutic potential of tocotrienols. *Nutrition Briefs (Malasia)* v. 1 no 7 p. 1
- _____ 1999. Palm oil tocotrienols. An exciting member of the vitamin E family with positive health effects p. 1 - 8
- MEYDANI. M. 2001. Vitamin E and Atherosclerosis: Beyond Prevention of LDL Oxidation. *Journal of Nutrition (Estados Unidos)* v. 131 no. 2. p. 366S - 368 s.
- MEYDANI. M. 2000. Effect of functional food ingredients vitamin E modulation of cardiovascular diseases and immune status in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition (Estados Unidos)* no. 71 (suppl). p. 1665s-1668s
- MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL. BOGOTA (COLOMBIA). 2003. Indicadores Basicos de Salud 2002. Mortalidad segun grupos de causas (Tasa por 100.000 habitantes) <http://www.minproteccion-social.gov.co/NewSite/MseContent/NewsDetail.asp?ID=11423&IDCompany=1>
- MISHIMA. K.; TANAKA. T; PU F.; EGASHIRA. N.; IWASAKI. K.; HIDAKA. R.; MATSUNAGA. K.; TAKATA. J.; KARUBE. Y.; FUJIWARA. M. 2003. Vitamin E isoforms alpha-tocotrienol and gamma-tocopherol prevent cerebral infarction in mice. *Neuroscience Letters (Irlanda)* v. 337 no. 1. p. 56-60.
- MOLYNEUX. C.A.; GLYN. M.C.; WARD. B.J. 2002. Oxidative stress and cardiac microvascular structure in ischemia and reperfusion: the protective effect of antioxidant vitamins *Microvascular Research (Estados Unidos)* v. 64 no. 2, p.265-277.
- MURRAY. R. MAYES. P.; GRANNER. D.; RODWELL, V. 1994. Capitulo 53: Estructura y función de las vitaminas liposolubles. En: *Bioquímica de Harper*. Editorial Manual Moderno, Mexico. D.F. p. 709.

- MUSTAD, V. A.; SMITH, C. A.; RUEY, P.P.; EDENS, N.K.; DEMICHELE, S.J. 2002. Supplementation with 3 compositionally different tocotrienol supplements does not improve cardiovascular disease risk factors in men and women with hypercholesterolemia. *American Journal Clinical Nutrition* (Estados Unidos) v. 76 no. 6, p. 1237-1243.
- MUTALIB, M.S.A.; KHAZA'AI, H.; WAHLE, K.W.J. 2003. Palm-tocotrienol rich fraction (TRF) is a more effective inhibitor of LDL oxidation and endothelial cell lipid peroxidation than α -tocopherol in vitro. *Food Research International* (Inglaterra) v. 36. p. 405-413.
- NESARETNAM, K.. 2000. Antioxidant and Anti-cancer Properties of Tocotrienols. *Palm Oil Developments* (Malasia) no. 32. p. 10-17.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. ROMA (ITALIA).2002. Informe sobre la salud en el mundo 2002. Reducir los riesgos y promover una vida sana. p. 9
- PACKER, L. 2001. Molecular aspects of α -tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *Journal of Nutrition* (Estados Unidos) v. 131. p. 369S-373 S.
- PRYOR, W. 2000. Vitamin E and Heart Disease: Basic science to clinical intervention trials. *Free Radical Biology and Medicine* (Inglaterra) v. 28 no. 1, p. 141-164
- QURESHI, A.A.; BRADLOW, E.A.; SALSER, W.A.; BRACE, L.D. 1997. Novel tocotrienols of rice bran modulate cardiovascular disease risk parameters of hypercholesterolemic humans. *Journal of Nutrition Biochemistry* (Estados Unidos) no. 8. p. 290 - 298
- QURESHI, A.A. 1996. The multitherapeutic properties of palm oil and its novel vitamin E (tocotrienols). Paper presented of the PORIM International Palm Oil Conference.
- RICCIARELLI, R.; ZINGG, J.M.; AZZI, A. 2000. Vitamin E reduces the uptake of oxidized LDL by inhibiting CD36 scavenger receptor expression in cultured aortic smooth muscle cells. *Circulation* (Estados Unidos) v. 102, p. 82-87.
- SALONEN, R.M.; NYSSONEN, K.; KAIKKONEN, J.; PORKKALASARATAHO, E.; VOUTILAINEN, S.; RISSANEN, T.H.; TUOMAINEN, T.P.; VALKONEN, V.P.; RISTONMAA, U.; LAKKA, H.M.; VANHARANTA, M.; SALONEN, J.T.; POULSEN, H.E. 2003. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* (Estados Unidos) v. 107 no. 7, p. 947-953.
- SATIA-ABOUTA, J.; KRISTAL, A.R.; PATTERSON, R.E.; LITTMAN, A.J.; STRATTON, K.L.; WHITE, E. 2003. Dietary supplement use and medical conditions. The VITAL study. *American Journal of Preventive Medicine* (Estados Unidos) v. 24 no. 1, p.43-51.
- SPENCER, A.P.; CARSON, D.S.; CROUCH, M.A. 1999. Vitamin E and coronary artery disease. *Archives of Internal Medicine* (Estados Unidos) v. 159 no. 12, p.313-320.
- STAMPFER, M.; HENNEKENS, C.; MANSON, J.; COLDITZ, G.; ROSNER, B.; WITLLET, W. 1993. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *New England Journal of Medicine* (Estados Unidos) v. 328. p. 1444-1449.
- STEPHENS, N.G.; PARSONS, A.; SCHOFIELD, P.M.; KELLY, F.; CHEESEMAN, K.; MITCHINSON, M.J. 1996. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease - Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* (Inglaterra) v. 347. p. 781-786.
- SUNDRAM, K.; THIAGARAJAN, T.; GAPOR, A.; BASIRON, Y. 2002. Palm tocotrienols: New antioxidants for the new millennium. *Inform* (Estados Unidos) v. 13, p.634-640
- THERIAULT A. 1999. Tocotrienol: a review of its therapeutic potential. *Clinical Biochemistry* (Inglaterra) v. 32 no. 5. p. 309-319.
- THERIAULT, A.; WANG, Q. 1997. γ -tocotrienol stimulates apolipoprotein B degradation in HepG2 cells. 70th Scientific Session of The American Heart Association, Orlando FL; 100855 (Abstract).
- ULKER, S.; MCKEOWN, P.P.; BAYRAKTUTAN, U. 2003. Vitamins reverse endothelial dysfunction through regulation of eNOS and NAD(P)H oxidase activities. *Hypertension* (Estados Unidos) v.41 no. 3, p. 534-539.
- WATERS, D.D.; ALDERMAN, E.L.; HSIA, J.; HOWARD, B.V.; COBB, F.R.; ROGERS, W.J.; OUYANG, P.; THOMPSON, P.; TARDIF, J.C.; HIGGINSON, L.; BITTNER, V.; STEFFES, M.; GORDON, D.J.; PROSCHAN, M.; YOUNES, N.; VERTER, J.I. 2002. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* (Estados Unidos) v. 288, no. 19, p.2432-2440.
- WATKINS, T. 1993. γ -tocotrienol as a hypocholesterolemic and antioxidant agent in rats fed atherogenic diet. *Lipids* (Estados Unidos) no. 28. p. 1113-1118.
- YUSOFF, K. 2002. Vitamin E in cardiovascular disease: has the die been cast? *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* (Australia) no. 11. Suppl 7. p. 443-447S.
- VAN DAM, B.; VAN HINSBERGH, V. W. M.; STEHOUWER, C. D. A.; VERSTEILEN, A.; DEKKER, H.; BUYTENHEK, R.; PRINCEN, H.M.; SCHALKWIJK, C.G. 2003. Vitamin E inhibits lipid peroxidation-induced adhesion molecule expression in endothelial cells and decreases soluble cell adhesion molecules in healthy subjects. *Cardiovascular Research* (Inglaterra) v. 57 no. 2. p.563-571.