

Vitamine E et physiologie du tissu adipeux

Jean-François LANDRIER^{1,2}

¹ Inra, UMR1260 “Nutriments Lipidiques et Prévention des Maladies Métaboliques”,
F-13385 Marseille,
France

<jf.landrier@univmed.fr>

² Université Aix-Marseille 1,
Université Aix-Marseille 2,
Faculté de Médecine,
27 Boulevard Jean Moulin,
13385 Marseille Cedex 5

Abstract: Vitamin E constitutes a family of eight molecules well-known for its antioxidant properties and its essentiality in fertility. Its ability to regulate gene expression is more and more described and could be a major actor of its biological activity. Adipose tissue which is the main store site of vitamin E within the body is also subjected to the regulatory effect of vitamin E. These regulations could strongly impact adipose tissue physiology.

Key words: vitamin E, tocopherols, tocotrienols, adipocytes, adipose tissue, gene expression, adipokines

La vitamine E, qui correspond à une famille de huit molécules est bien connue pour son pouvoir antioxydant et son caractère indispensable à la fertilité. Sa capacité à réguler l'expression génique est de plus en plus décrite et pourrait bien être le principal vecteur de son activité biologique. Le tissu adipeux, qui constitue la principale réserve de vitamine E de l'organisme est également soumis à diverses régulations médiées par la vitamine E. Celles-ci pourraient avoir un impact fort sur la physiologie du tissu adipeux.

Quelques généralités

Le terme générique vitamine E regroupe deux grands groupes de molécules : les tocophérols et les tocotriénols, comprenant chacun 4 vitamères α , β , γ et δ (Jensen et Lauridsen, 2007 ; Aggarwal *et al.*, 2010 ; Brigelius-Flohe, 2009 ; Azzi, 2007 ; Traber et Atkinson, 2007). Leurs structures chimiques se composent d'un cycle chromanol mono-, di-, ou triméthylé auquel est rattaché une chaîne latérale à 16 atomes de carbone, de structure isoprénique (figure 1). Cette chaîne permet de définir les deux grandes familles : les tocophérols, à chaîne latérale saturée et les tocotriénols, avec une chaîne latérale présentant trois

insaturations. La désignation α , β , γ ou δ dépend du nombre et de la position des groupements méthyles sur le cycle aromatique. Dans le cas des tocophérols, l'existence de trois carbones asymétriques (en position 2 du cycle chromanol, 4' et 8' de la chaîne latérale) permet l'existence de huit stéréo-isomères. Si la forme naturelle est le RRR- α -tocophérol, la forme de synthèse est un mélange racémique (RRR, RRS, RSS, RSR, SSS, SRR, SSR, SRS) dénommé *all-rac- α -tocophérol*, dont l'efficacité biologique est différente, comme nous le verrons ultérieurement.

Initialement identifiée comme un composé nécessaire à la reproduction des rats en 1922 (Evans et Bishop, 1922), les propriétés antioxydantes de la vitamine E furent décrites en 1937. L'activité vitaminique de la vitamine E, définie par la capacité à prévenir la mort des embryons chez des rattes gestantes carencées en vitamine E, est exprimée en tocophérols-équivalent (activité de 1 mg de RRR- α -tocophérol), ou en unité internationale (la référence est dans ce cas 1 mg de *all-rac- α -tocophérol* acétate). Si le *all-rac- α -tocophérol* a été utilisé comme référence pour les unités internationales, le RRR- α -tocophérol qui correspond à la forme naturelle est la plus biologiquement active, malgré un pouvoir antioxydant

identique. Le γ -tocophérol quant à lui présente une activité biologique de l'ordre de 10 à 30 % de celle de l' α -tocophérol (Jiang *et al.*, 2001).

Les principales sources de vitamine E

Dans notre alimentation, les céréales et les huiles constituent la source majeure de vitamine E. Les formes les plus fréquemment rencontrées sont le RRR- α et le RRR- γ -tocophérol. Les fruits et les légumes, bien que leurs teneurs en vitamine E soient faibles, contribuent pour environ 15 % aux apports en vitamine E.

En Europe, l' α -tocophérol est la forme majoritairement consommée, tandis qu'aux États-Unis, le γ -tocophérol correspond à environ 70 % des apports en vitamine E. Cette différence s'explique par des différences d'habitudes alimentaires et notamment le recours important aux huiles végétales de maïs, soja ou sésame aux États-Unis (Jiang *et al.*, 2001).

Les apports conseillés en vitamine E

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine E sont variables en

Pour citer cet article : Landrier JF. Vitamine E et physiologie du tissu adipeux. OCL 2011 ; 18(2) : 83-87. doi : 10.1684/ocl.2011.0370

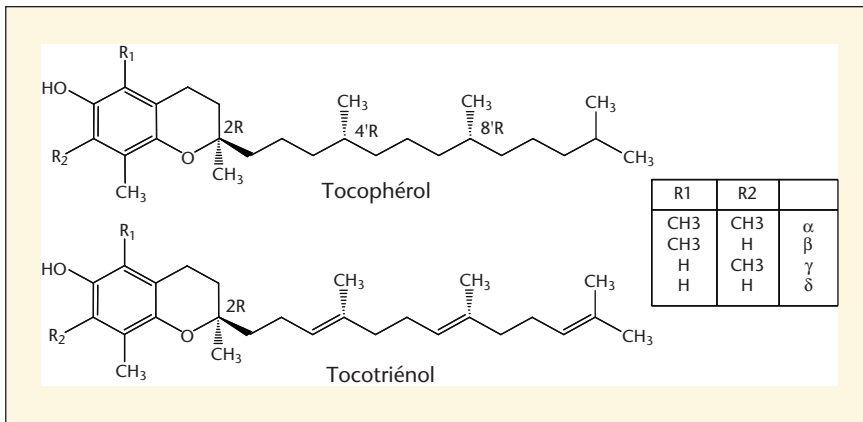


Figure 1. Structure des différents vitamères de la vitamine E.

fonction de l'âge et de l'état physiologique (Martin, 2001). Ainsi les besoins en vitamine E des adultes sont estimés à 12 mg par jour tandis que chez les enfants, ils sont compris entre 4 et 11 mg (tableau 1). Chez les personnes âgées, compte tenu de l'effet potentiellement bénéfiques sur un certain nombre de pathologies dégénératives, ils ont été fixés entre 20 et 50 mg par jour.

Des carences en vitamine E peuvent conduire notamment à des atteintes neuromusculaires ou des lésions rétinienne (Banks *et al.*, 2010). Ces carences s'observent dans certains cas de malabsorption lipidique (cholestase, abetalipoprotéinémie...). Il existe également une pathologie rare et mortelle dans les pays occidentaux, connue sous le nom d'ataxie vitamine E-dépendante, causée par une mutation de l'*α-tocopherol tranfert protein* (*α-TTP*) qui provoque une forte carence en vitamine E (Gohil et Vasu, 2010).

Absorption et métabolisation de la vitamine E

La vitamine E n'est pas dégradée dans le haut du tube digestif humain (Borel *et al.*, 2001). Seule une partie de la vitamine E contenue dans les aliments est absorbée. La digestion de la vitamine E suit celle des lipides alimentaires. Elle est incorporée dans les micelles mixtes issues de la digestion des lipides et est absorbée dans le duodénum. Les transporteurs *scavenger receptor type B1* (SR-B1) (Reboul *et al.*, 2006) et *Niemann-Pick C1-like 1* (NPC1L1) (Narushima *et al.*, 2008) sont impliqués dans cette absorption. Il est admis que la vitamine E est incorporée sous forme libre dans les chylomicrons. Ce processus implique la MTP (*microsomal triglycerides tranfert protein*; (Anwar *et al.*, 2007)). En cas de faible apport alimentaire de lipides ne per-

mettant pas la sécrétion de chylomicrons, une partie de la vitamine E semble être excrétée dans les HDL d'origine intestinale par un transporteur de la famille des *ATP binding cassettes* : *ABCA1* (Anwar *et al.*, 2006, Reboul *et al.*, 2010). La vitamine E restant dans les chylomicrons résiduels, c'est-à-dire celle qui n'a pas été échangée avec d'autres lipoprotéines ou distribuée aux tissus périphériques lors de la lipolyse par les lipases endothéliales, est captée par le foie. L'*α-tocophérol* est incorporé dans les *very low density lipoprotein* (VLDL), selon un mécanisme non élucidé, ce qui va permettre sa distribution aux tissus périphériques. Cette incorporation met en jeu l'*α-tocopherol tranfert protein* (*α-TTP*), qui possède une stéréospécificité forte pour le RRR-*α-tocophérol*, ce qui explique la prépondérance de ce vitamère dans le plasma (Traber, 2007). En effet, la concentration plasmatique d'*α-tocophérol* est comprise entre 12 et 35 μM tandis que la concentration en *γ-tocophérol* est 4 à 10 fois plus faible (Jiang *et al.*, 2001). De même, la concentration plasmatique suite à une supplémentation augmente moins avec la *all-rac-tocophérol* qu'avec le RRR-*α-tocophérol* (Burton *et al.*, 1998), ceci semble être en grande partie dû à la haute spécificité de l'*α-TTP* vis-à-vis du RRR-*α-tocophérol* (Traber, 2007), ainsi qu'à une dégradation du *all-rac-tocophérol* plus rapide que celle du RRR-*α-tocophérol*.

La vitamine E se répartit entre les différentes classes de lipoprotéines par des échanges dépendants de la *plasma phospholipid tranfert protein* (PLTP) (Lemaire-Ewing *et al.*, 2010). La captation de la vitamine E au niveau tissulaire pourrait faire intervenir soit le catabolisme des lipoprotéines sous l'action de la lipase endothéliale, soit un captage direct après endocytose des LDL ou des HDL. Le rôle du transporteur lipidique SR-B1 a été mis en évidence dans le captage cellulaire de la vitamine E par différents tissus (Mardones *et al.*, 2002). Le transport intracellulaire de la vitamine E pourrait faire intervenir des transporteurs spécifiques appelés *tocopherol associated protein* (TAP), toutefois leurs propriétés et leurs fonctions restent à élucider (Zingg *et al.*, 2008).

Toutes les formes de vitamine E sont dégradées au niveau hépatique par un mécanisme commun d'*ω*-hydroxylation catalysée par des enzymes à cytochrome

Tableau 1. Apports Nutritionnels conseillés (d'après Martin, 2001).

Catégorie de la population	Vitamine E (mg par jour)
Nourrissons	4
Enfants de 1 à 3 ans	6
Enfants de 4 à 6 ans	7,5
Enfants de 7 à 9 ans	9
Enfants de 10 à 12 ans	11
Adolescents et adolescentes (13 à 19 ans)	12
Adultes de sexe masculin ou féminin	12
Femmes enceintes	12
Femmes allaitantes	12
Personnes âgées	20 à 50

P450 suivie d'une β -oxydation (Brigelius-Flohe et Galli, 2010). Cette voie métabolique est commune avec celle des xénobiotiques. Les produits finaux ainsi obtenus (carboxyethyl hydroxychromanes (CEHC)) conservent leur noyau chromanol intact mais présentent une chaîne latérale raccourcie. Les CEHC sont conjugués à l'acide glucuronique ou sulfatés puis éliminés par voie biliaire ou urinaire.

Il existe une forme phosphorylée de l' α -tocophérol, présente en petites quantités dans divers échantillons biologiques (plasma, tissus...) qui proviendrait d'une phosphorylation de l' α -tocophérol suggérant l'existence d'une α -tocophérol kinase/phosphatase. De nouvelles activités biologiques seraient associées à ce métabolite de la vitamine E, mais sa fonctionnalité n'est pas encore clairement établie (Zingg *et al.*, 2010).

Le tissu adipeux, un site majeur de stockage de la vitamine E

La vitamine E absorbée est retrouvée dans différents organes mais on estime que 90 % de la quantité totale de vitamine E est stockée dans le tissu adipeux (Traber et Kayden, 1987), plus précisément dans la gouttelette lipidique des adipocytes, la fraction stroma-vasculaire ne contenant qu'une très faible quantité de vitamine E. Ce pool de vitamine E comprend environ 2/3 d' α -tocophérol et 1/3 de γ -tocophérol (Burton *et al.*, 1998). Les tocotriénols sont quant à eux difficilement détectables. Cependant, une supplémentation chez l'animal aboutit à une augmentation de la concentration en tocotriénols dans le tissu adipeux (Ikeda *et al.*, 2001). Si le statut plasmatique en vitamine E peut être fortement modifié en quelques jours par l'alimentation, le stock adipocytaire est en revanche beaucoup plus stable et donne une idée à long terme des apports en vitamine E. Seule une supplémentation d'un an est capable d'augmenter significativement la quantité de vitamine E du tissu adipeux (Handelman *et al.*, 1994). Cette stabilité (de l'ordre de plusieurs années) fait que ce stock est faiblement mobilisable lors de l'arrêt de supplémentation. Cependant, il a été récemment montré que la vitamine E présente dans le tissu adipeux peut être très rapidement (quelques semaines)

mobilisable dans des conditions particulières d'hypermétabolisme, qui apparaît suite à des brûlures sévères chez l'enfant (Traber *et al.*, 2010).

Mode d'action de la vitamine E : le débat est ouvert

Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer dans les membranes biologiques riches en acides gras polyinsaturés où elle joue un rôle protecteur efficace en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par les espèces réactives de l'oxygène (Traber et Atkinson, 2007). Elle agirait de même à la surface des lipoprotéines. L'oxydation de l' α -tocophérol conduit à un radical tocophéryl relativement stable, du fait du noyau chromanol. Ce radical peut être secondairement régénéré en présence de vitamine C ou d'autres réducteurs servant de donneurs d'hydrogène dont les thiols et plus particulièrement le glutathion. En l'absence de ces derniers, la vitamine E pourrait présenter des effets pro-oxydants démontrés *in vitro* (Bowry *et al.*, 1992).

Si cet effet antioxydant semble bien établi *in vitro*, *in vivo* les preuves de cet effet antioxydant restent peu nombreuses et fragiles (Brigelius-Flohe, 2009). Ainsi, il a été postulé, sur la base d'études épidémiologiques, que la vitamine E pourrait avoir un rôle bénéfique vis-à-vis des pathologies dégénératives (maladies cardiovasculaires, pathologies neurodégénératives, pathologies oculaires...) dans lesquelles les espèces réactives de l'oxygène semblent être impliquées. Des études d'intervention ont été entreprises afin de montrer un rôle préventif de la vitamine E notamment sur la prévalence des maladies cardiovasculaires. Les résultats obtenus n'ont pas permis de valider ces hypothèses. À l'inverse, deux méta-analyses récentes ont conclu à une augmentation de la mortalité toute cause confondue dans les populations de sujets supplémentés (Miller *et al.*, 2005 ; Bjelakovic *et al.*, 2007), tandis que d'autres méta-analyses réfutent ces résultats (Abner *et al.*, 2011 ; Berry *et al.*, 2009), ou montrent à l'inverse une diminution du risque de mortalité liée à des maladies cardiovasculaires (Pocobelli *et al.*, 2009). Les validations chez l'homme restent

donc très difficiles à obtenir et sont pour l'instant sujet à controverse. L'effet antioxydant de la vitamine E est donc largement remis en cause aujourd'hui notamment *in vivo*.

En parallèle de ces travaux sur les effets antioxydants, des études récentes ont montré que la vitamine E est capable de moduler l'expression de gènes *via* un certain nombre de voies de signalisation et de récepteurs nucléaires (Azzi, 2007). En effet, il a été décrit que l' α - et le γ -tocotriénol, ainsi que l' α - et le γ -tocophérol dans une moindre mesure, sont des ligands de *pregnane X receptor* (PXR), un récepteur nucléaire impliqué dans le métabolisme de xénobiotiques ainsi que dans le catabolisme de la vitamine E (Landes *et al.*, 2003). Il a aussi été mis en évidence que l' α -tocophérol agit spécifiquement comme un inhibiteur de l'activité de la protéine kinase C (PKC) *via* une modulation de son degré de phosphorylation (Ricciarelli *et al.*, 1998). L' α -tocophérol est également capable de moduler les niveaux d'activation des facteurs de transcription comme le nuclear factor κ B (NF- κ B) et l'*activator protein-1* (AP-1) (Maggi-Capeyron *et al.*, 2001). Nous avons montré que la vitamine E est capable de réguler l'expression de gènes dont l'expression est dépendante du récepteur nucléaire *peroxisome proliferator activated protein γ* (PPAR γ ; (Landrier *et al.*, 2009)) et que l' α -tocophérol module la synthèse endogène de cholestérol et d'oxystérols en modulant probablement le clivage des *sterol response element binding proteins* (SREBPs; (Landrier *et al.*, 2010)). Ces régulations géniques expliqueraient en grande partie les nombreux effets non antioxydants de la vitamine E. Il est important de souligner que les mécanismes moléculaires ne sont pas spécifiques à la vitamine E, celle-ci utilise des voies de signalisations communes à de nombreux autres modulateurs de l'expression génique.

Effets de la vitamine E sur la biologie du tissu adipeux

Bien que le tissu adipeux ait été décrit depuis longtemps comme un site de stockage des tocophérols, l'étude de l'impact de la vitamine E sur la physiologie du tissu adipeux n'a été que récemment entreprise. Ainsi, l'effet de

la vitamine E sur l'adipogénèse a été récemment évalué, il apparaît que les différents vitamines n'ont pas les mêmes effets sur différenciation adipocytaire (Uto-Kondo *et al.*, 2009) : si l' α -tocophérol semble avoir un effet stimulant sur l'expression de PPAR γ et l'accumulation de lipides au cours de la différenciation, les tocotriénols (α et γ) ont pour leur part un effet inhibiteur sur l'expression de PPAR γ ainsi que sur un certain nombre d'autres marqueurs de la différenciation adipocytaire. Ces effets se traduisent par une diminution de l'accumulation de triglycérides accumulés. La diminution de la phosphorylation d'AKT en présence d'insuline mise en évidence pourrait être à l'origine de l'effet inhibiteur des tocotriénols mis en évidence.

Cet intérêt de la description des effets des tocophérols sur le tissu adipeux intervient alors que ce tissu, longtemps considéré uniquement comme un site de stockage de l'énergie sous forme de triglycérides, apparaît aujourd'hui comme un tissu présentant une fonctionnalité endocrine forte. En effet il est à présent admis que ce tissu synthétise et sécrète nombre de molécules actives sur l'homéostasie générale, que l'on appelle les adipokines. Parmi ces protéines, l'adiponectine a été particulièrement étudiée. Cette protéine de 30-kDa est synthétisée principalement par l'adipocyte (Lara-Castro *et al.*, 2007). La concentration plasmatique de l'adiponectine est connue pour être diminuée dans certaines conditions physiopathologiques dont l'obésité ou le syndrome métabolique. L'adiponectine est impliquée dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique. Elle présente notamment des propriétés insulino-sensibilisatrices, induisant ainsi une augmentation du captage de glucose et de l'oxydation lipidique au niveau musculaire (Rosen et Spiegelman, 2006 ; Lara-Castro *et al.*, 2007 ; Oh *et al.*, 2007). Elle augmente aussi l'oxydation lipidique et supprime la néoglucogénèse, le captage des acides gras et la lipogénèse au niveau hépatique. Sur la base de ces effets associés à l'homéostasie et au métabolisme énergétique, toutes les stratégies visant à augmenter son expression pourraient avoir un effet préventif ou thérapeutique sur la survenue de l'insulino-résistance ou du diabète de type 2.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'effet de l' α -tocophérol et du

γ -tocophérol sur l'expression de l'adiponectine. L'induction de cette dernière, mise en évidence chez des souris gavées avec du γ -tocophérol, a été confirmée in vitro sur modèle cellulaire adipocytaire 3T3-L1 avec le γ -tocophérol mais aussi l' α -tocophérol, indépendamment de leur fonction antioxydante (Landrier *et al.*, 2009). Compte-tenu du rôle clé de PPAR γ dans la régulation de l'adiponectine, nous nous sommes intéressés à l'implication de ce récepteur nucléaire dans cette régulation, en utilisant un antagoniste spécifique de PPAR γ abolissant l'induction de l'adiponectine par les tocophérols. Nous avons enfin montré que les tocophérols ne sont pas des ligands de PPAR γ mais agissent via ce récepteur nucléaire en modulant la quantité intracellulaire de 15d prostaglandine J2 (15d PGJ2), un ligand bien connu de PPAR γ .

Ces données ont été confirmées ultérieurement dans un modèle de rat rendu obèse (régime riche en graisse), supplémenté en vitamine E avec une augmentation de la synthèse d'adiponectine par le tissu adipeux, se traduisant par une augmentation de la concentration plasmatique d'adiponectine (Shen *et al.*, 2010). Cependant, dans cette étude il a également été montré une diminution de la synthèse et de la concentration plasmatique de leptine alors qu'un effet inducteur de la vitamine E sur le taux plasmatique de leptine avait été rapporté chez l'homme (Isermann *et al.*, 1999). L'origine de cette différence demeure inconnue.

On constate donc que les données accumulées sur la régulation génique médiée par la vitamine E dans le tissu adipeux et/ou les adipocytes restent parcellaires. Cependant, la modulation de l'expression de l'adiponectine ou de la leptine, deux protéines largement impliquées dans l'homéostasie énergétique et le métabolisme général, ainsi que l'implication de PPAR γ et de ses ligands dans ces phénomènes laisse présager des effets bien plus vastes aux conséquences métaboliques importantes.

Conclusion

Le rôle de la vitamine E sur la physiologie du tissu adipeux commence à être décrit. Cependant, de très nombreuses questions subsistent : comment se fait le captage de la vitamine E dans les adipocytes ? Quels sont les mécanismes

liés à son trafic intracellulaire, sa mise en réserve dans la gouttelette lipidique et sa mobilisation ? PPAR γ est connu pour être impliqué dans les processus inflammatoires, en plus de son rôle régulateur sur les métabolismes lipidiques et glucidiques. Puisque la vitamine E induit l'expression d'un certain nombre de gènes cible de PPAR γ , nous pouvons aussi nous interroger sur le potentiel anti-inflammatoire de la vitamine E dans l'adipocyte. Enfin, il n'existe à ce jour aucune donnée sur l'effet de la vitamine E sur la balance lipogénèse/lipolyse. Toutes ces questions constituent autant de pistes de recherche pour les années à venir, qui pourront peut-être participer à expliquer les effets santé de la vitamine E, indépendamment de leur effets antioxydants.

Remerciements. Je tiens à remercier Marie-Joséphine Amiot-Carlin pour la relecture attentive de ce manuscrit et ses conseils avisés.

RÉFÉRENCES

- Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, *et al.* Vitamin E and All-cause Mortality: A Meta-Analysis. *Curr Aging Sci* 2011 (Jan 14 Epub ahead of print).
- Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, *et al.* Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochem Pharmacol* 2010 ; 80 : 1613-31.
- Anwar K, Iqbal J, Hussain MM. Mechanisms involved in vitamin E transport by primary enterocytes and in vivo absorption. *J Lipid Res* 2007 ; 48 : 2028-38.
- Anwar K, Kayden HJ, Hussain MM. Transport of vitamin E by differentiated Caco-2 cells. *J Lipid Res* 2006 ; 47 : 1261-73.
- Azzi A. Molecular mechanism of α -tocopherol action. *Free Radic Biol Med* 2007 ; 43 : 16-21.
- Banks R, Speakman JR, Selman C. Vitamin E supplementation and mammalian lifespan. *Mol Nutr Food Res* 2010 ; 54 : 719-25.
- Berry D, Wathen JK, Newell M. Bayesian model averaging in meta-analysis: vitamin E supplementation and mortality. *Clin Trials* 2009 ; 6 : 28-41.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, *et al.* Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Jama* 2007 ; 297 : 842-57.
- Borel P, Pasquier B, Armand M, *et al.* Processing of vitamin A and E in the human

- gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001 ; 280 : G95-103.
- Bowry VW, Ingold KU, Stocker R. Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how this antioxidant becomes a pro-oxidant. *Biochem J* 1992 ; 288(Pt 2) : 341-4.
- Brigelius-Flohe R. Vitamin E: the shrew waiting to be tamed. *Free Radic Biol Med* 2009 ; 46 : 543-54.
- Brigelius-Flohe R, Galli F. Vitamin E: a vitamin still awaiting the detection of its biological function. *Mol Nutr Food Res* 2010 ; 54 : 583-7.
- Burton GW, Traber MG, Acuff RV, et al. Human plasma and tissue alpha-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 67 : 669-84.
- Evans HM, Bishop KS. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science* 1922 ; 56 : 650-1.
- Gohil K, Vasu VT, Cross CE. Dietary alpha-tocopherol and neuromuscular health: search for optimal dose and molecular mechanisms continues! *Mol Nutr Food Res* 2010 ; 54 : 693-709.
- Handelman GJ, Epstein WL, Peerson J, et al. Human adipose alpha-tocopherol and gamma-tocopherol kinetics during and after 1 y of alpha-tocopherol supplementation. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 59 : 1025-32.
- Ikeda S, Toyoshima K, Yamashita K. Dietary sesame seeds elevate alpha- and gamma-tocotrienol concentrations in skin and adipose tissue of rats fed the tocotrienol-rich fraction extracted from palm oil. *J Nutr* 2001 ; 131 : 2892-7.
- Isermann B, Bierhaus A, Tritschler H, et al. alpha-Tocopherol induces leptin expression in healthy individuals and in vitro. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1227-8.
- Jensen SK, Lauridsen C. Alpha-tocopherol stereoisomers. *Vitam Horm* 2007 ; 76 : 281-308.
- Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, et al. gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. *Am J Clin Nutr* 2001 ; 74 : 714-22.
- Landes N, Pfluger P, Kluth D, et al. Vitamin E activates gene expression via the pregnane X receptor. *Biochem Pharmacol* 2003 ; 65 : 269-73.
- Landrier JF, Gouranton E, El Yazidi C, et al. Adiponectin expression is induced by vitamin E via a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Endocrinology* 2009 ; 150 : 5318-25.
- Landrier JF, Gouranton E, Reboul E, et al. Vitamin E decreases endogenous cholesterol synthesis and apo-AI-mediated cholesterol secretion in Caco-2 cells. *J Nutr Biochem* 2010 ; 21 : 1207-13.
- Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, et al. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007 ; 18 : 263-70.
- Lemaire-Ewing S, Desrumaux C, Neel D, et al. Vitamin E transport, membrane incorporation and cell metabolism: Is alpha-tocopherol in lipid rafts an oar in the lifeboat? *Mol Nutr Food Res* 2010 ; 54 : 631-40.
- Maggi-Capeyron MF, Ceballos P, Cristol JP, et al. Wine phenolic antioxidants inhibit AP-1 transcriptional activity. *J Agric Food Chem* 2001 ; 49 : 5646-52.
- Mardones P, Strobel P, Miranda S, et al. Alpha-tocopherol metabolism is abnormal in scavenger receptor class B type I (SR-BI)-deficient mice. *J Nutr* 2002 ; 132 : 443-9.
- Martin A. The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the French population. *Reprod Nutr Dev* 2001 ; 41 : 119-28.
- Miller 3rd ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 37-46.
- Narushima K, Takada T, Yamanashi Y, et al. Niemann-pick C1-like 1 mediates alpha-tocopherol transport. *Mol Pharmacol* 2008 ; 74 : 42-9.
- Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007 ; 9 : 282-9.
- Pocobelli G, Peters U, Kristal AR, et al. Use of supplements of multivitamins, vitamin C, and vitamin E in relation to mortality. *Am J Epidemiol* 2009 ; 170 : 472-83.
- Reboul E, Klein A, Bietrix F, et al. Scavenger receptor class B type I (SR-BI) is involved in vitamin E transport across the enterocyte. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 4739-45.
- Ricciarelli R, Tasinato A, Clement S, et al. alpha-Tocopherol specifically inactivates cellular protein kinase C alpha by changing its phosphorylation state. *Biochem J* 1998 334 (Pt 1) : 243-9.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006 ; 444 : 847-53.
- Shen XH, Tang QY, Huang J, et al. Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010 ; 235 : 47-51.
- Traber MG. Vitamin e regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2007 ; 27 : 347-62.
- Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med* 2007 ; 43 : 4-15.
- Traber MG, Kayden HJ. Tocopherol distribution and intracellular localization in human adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1987 ; 46 : 488-95.
- Traber MG, Leonard SW, Traber DL, et al. alpha-Tocopherol adipose tissue stores are depleted after burn injury in pediatric patients. *Am J Clin Nutr* 2010 ; 92 : 1378-84.
- Uto-Kondo H, Ohmori R, Kiyose C, et al. Tocotrienol suppresses adipocyte differentiation and Akt phosphorylation in 3T3-L1 preadipocytes. *J Nutr* 2009 ; 139 : 51-7.
- Zingg JM, Kempna P, Paris M, et al. Characterization of three human sec14p-like proteins: alpha-tocopherol transport activity and expression pattern in tissues. *Biochimie* 2008 ; 90 : 1703-15.
- Zingg JM, Meydani M, Azzi A. alpha-Tocopherol phosphate – an active lipid mediator? *Mol Nutr Food Res* 2010 ; 54 : 679-92.