

Aspectos Farmacológicos relevantes de las Vitaminas Antioxidantes

(E, A y C)

M Torres¹, M Márquez¹, R Sutil de Naranjo¹, C de Yépez¹, M Leal de García¹, M Muñoz¹ y ME Gómez¹.

1. Clínica de Dislipidemias, Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina-Valencia, Universidad de Carabobo.

RESUMEN

Una alimentación balanceada, donde se contemple un consumo adecuado de grasas y 4 o más raciones de frutas y vegetales son una forma de proveer al organismo de Vitaminas, entre ellas Vitaminas: E A y C. Estas son consideradas Vitaminas Antioxidantes y se les atribuye un papel importante en la prevención de patologías en las cuales están involucrados los radicales libres tales como infecciones, enfermedades cardiocirculatorias y degenerativas crónicas, cáncer, proceso de envejecimiento, etc. En este sentido la OMS ha establecido que un estado optimo de antioxidantes esenciales es un prerrequisito de salud y debería reducir el riesgo de sufrir enfermedades crónicas. En función de esto, una información adecuada acerca de sus fuentes dietéticas, requerimientos, farmacocinética y su toxicidad son necesarias para el uso racional de estas vitaminas.

Palabras Clave: Vitamina E, Vitamina A, Vitamina C, Antioxidantes.

ABSTRACT

A balanced nutrition, where is contemplated an adequate intake of fats and four or more rations of fruits and vegetables is a way to provide to the organism of Vitamins, such as Vitamins E, A and C. Those are considered, antioxidants vitamins, attributing them an important role in prevention of pathologies, where free radicals are involved, like infections, cardio-circulatory chronic and degenerative diseases, cancer, aging etc. For this reason, WHO has established that a optimal plasma status of essentials antioxidants is a prerequisite of health and would decrease the risk of develop chronic diseases. Therefore, a adequate information about their dietetic sources, requeriments, pharmacokinetic and toxicity are necessary for the rational use of this vitamins.

Key Words: Vitamin E, Vitamin A, Vitamin C, Antioxidants.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos realizados, han establecido una asociación entre una dieta rica en antioxidantes y la prevención de enfermedades cardiovasculares, reumatológicas, cáncer y en el proceso de envejecimiento, entre otras^(1,2).

Una alimentación balanceada, donde estén presente, un consumo adecuado de grasas, vegetales y frutas es considerada una dieta rica en antioxidantes, de allí, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda incluir en nuestra dieta diaria 500 g de vegetales y frutas frescas, así mismo, la OMS, preconiza que niveles séricos antioxidantes óptimos son un prerrequisito para lograr la salud, incluyendo la prevención de enfermedades crónicas⁽³⁾. Debido a esto, se ha

generado un creciente entusiasmo, mas que por una ingesta dietética racional, por el uso desmesurado de suplementos de Vitaminas antioxidantes, lo cual impone la necesidad de informar sobre estas Vitaminas⁽⁴⁾.

VITAMINA E

Estructura química y nomenclatura

El termino Vitamina E es un descriptor genérico para dos familias: los tocoferoles y tocotrienoles, los cuales exhiben actividad de vitamina E. Químicamente consiste de un anillo de cromano con un grupo alcohol en la posición 6, los miembros de ambas familias son designados a,b y g dependiendo de la posición que ocupe el grupo metilo en el anillo citado. Los tocoferoles y tocotrienoles poseen estructuras similares, la diferencia entre ellos esta en que los primeros poseen una cadena lateral saturada y los segundos insaturada⁽⁵⁾. El a-tocoferol es el isomero de Vitamina E más potente, además la mayoría de Vitamina E que se encuentra en los alimentos (80%) se encuentra en esta forma, mientras que los compuestos sintéticos de Vitamina E son una mezcla de ocho ismeros⁽⁵⁾.

Fuente

Aceites y margarinas de origen vegetal, germen de trigo, semillas como almendras y maní y en menor proporción espinaca, brócoli, espárragos, duraznos, fresas.

Actividad biológica

1. Actividad Antioxidante: Es la función más importante que se le atribuye a esta Vitamina, hay observaciones que sugieren que las toxinas del medio ambiente, el envejecimiento y la carcinogenesis, entre otros, son eventos mediados por los radicales libres. Asimismo, se ha demostrado que los fosfolípidos de las membranas celulares y subcelulares poseen un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados que son susceptibles de peroxidarse y originar radicales con capacidad oxidativa⁽⁶⁾.

La Vitamina E es un antioxidante liposoluble, capaz de proteger a estas membranas, así entonces el a-tocoferol actuaría como un barrador de radicales libres, interrumpiendo la formación de estos, los cuales pueden causar daño a la membrana de las organelas subcelulares⁽⁶⁾.

2. Otras Funciones: Mas allá de su función antioxidante, la Vitamina E ha sido involucrada en la diferenciación celular e inhibición del crecimiento⁽⁷⁾. También, se ha relacionado con la regulación de la agregabilidad plaquetaria y modulación del sistema inmunológico a través de las prostaglandinas y leucotrienos, así mismo, se le atribuye un papel esencial en la función neurológica^(8,9).

Recomendaciones

Con relación a este punto hay que tener en consideración: 1) Las recomendaciones de la RDA (Recommended Dietary Allowance, 1989) con relación al consumo adecuado de Vitamina E para prevenir deficiencia nutricional y sus síntomas clínicos son para los hombres y mujeres adultos de 10 y 8 mg respectivamente, en este punto es pertinente aclarar que 1 mg de la forma sintética de dl - a-tocoferil acetato es equivalente a una unidad internacional (UI) de Vitamina E y un mg de la forma natural equivale a 1,49 UI. Los niveles séricos considerados normales o suficientes desde el punto de vista nutricional se encuentran en el orden de 500 µg/dl en plasma (11,6 µmol/mol/L)⁽¹⁰⁾. 2) Los requerimientos antioxidantes, son mayores que los nutricionales y

se acepta que para lograr efecto antioxidante con la Vitamina E se debe consumir por encima de lo recomendado por la RDA, para así garantizar concentraciones plasmáticas antioxidantes, las cuales se acepta que están entre 1200 a 1300 mg/dl. (28 a 30 mmol/mol/L)⁽¹¹⁾. Además, hay que tener en cuenta que los requerimientos de Vitamina E se incrementan en ciertas situaciones: ejercicio muy intenso, consumo de dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados, exposición a contaminación ambiental, edad, etc⁽¹²⁾.

Ahora bien, para la evaluación del estado de Vitamina E no se cuenta con un índice que refleje con exactitud su consumo y sus depósitos en el organismo⁽¹²⁾. La concentración de tocoferoles es el índice más apropiado para medir el estado de Vitamina E en el organismo⁽¹⁰⁾ y hay que tener en cuenta que los niveles séricos de α -tocoferol y γ -tocoferol están altamente correlacionados con el colesterol sérico y la concentración total de lípidos, por ser esta, una Vitamina liposoluble, de ahí que, los niveles plasmáticos de Vitamina E necesitan ser estandarizados con los valores de los lípidos plasmáticos⁽¹⁰⁾.

Farmacocinética

La absorción de los tocoferoles depende de los mismos factores de los cuales dependen la absorción de los lípidos a nivel intestinal, se asume que 50-70% de la Vitamina de la dieta se absorbe en el intestino delgado, requiriendo la presencia de las sales biliares y de las enzimas pancreáticas. La Vitamina E es absorbida por un mecanismo de difusión pasiva no saturable y luego es incorporada a los Quilomicrones (Qm). La Vitamina E en el plasma es transportada principalmente por las LDL y HDL⁽¹³⁾.

Un aumento en los ácidos grasos poliinsaturados y coadministración con sales de hierro pueden disminuir la absorción de Vitamina E. Por otra parte el aceite mineral y fármacos como Colestiramina y Colestipol disminuyen la absorción y efectos de la Vitamina E, mientras que la Vitamina C cuando se asocia con la E, potencia el efecto de esta porque la primera restaura al radical tocoferol.

Su principal órgano de depósito es el hígado, de donde se moviliza rápidamente, depositándose también en tejido adiposo y músculo con recambio lento.

Se metaboliza a través de oxidación y formación de tocoferil-quinonas e hidroquinonas entre otros, se elimina por heces y orina, en mayor proporción por heces en forma de glucuronidos, sulfatos o como Vitamina E no absorbida⁽¹⁰⁾.

Una consideración que hay que tener presente, es que hay un alto número de personas que se automedican altas dosis diarias de Vitamina E, para conseguir los posibles efectos beneficiosos de esta, y si bien es cierto, que hasta el presente, no hay evidencias de toxicidad cuando se usa en el rango de 100-800mg/diarios, debe tenerse presente que los niveles antioxidantes pueden lograrse con aproximadamente 40 a 60 mg diarios y que esto varía de persona a persona.

VITAMINA A

Estructura química

La Vitamina A es un término genérico que designa a cualquier compuesto con actividad de retinol, el all-trans retinol, es el compuesto progenitor, su forma aldehído y ácido se denominan retinal y ácido retinoico respectivamente. Por otra parte, la forma activa de la Vitamina A, en el mecanismo de la visión, es el 11-cis-retinal. Adicionalmente, está el beta caroteno, el cual es considerado una pro-Vitamina A y la única forma en que esta se encuentra en las plantas⁽¹⁴⁾.

En sentido nutricional, la familia de la Vitamina A comprende todos los compuestos que poseen actividad de retinol, incluyendo alrededor de cincuenta carotenoides que poseen actividad de provitamina A, aceptándose que el más activo es el trans-betacaroteno⁽¹⁴⁾.

Fuentes

Vitamina A: hígado, productos lácteos (leche, queso, mantequilla), atún, sardinas, aceite de hígado de bacalao, en este punto, vale la pena destacar que la principal fuente de vitamina A en la dieta del venezolano es la harina de maíz precocida, la cual está enriquecida con esta. Carotenoides pro-Vitamina A: zanahoria, auyama, maíz, tomate, lechosa, naranja y otras

Actividad biológica

La más importante: la Visión⁽¹⁵⁾. 2) Diferenciación celular^(15,16), lo que hace que tenga un papel en procesos tales como: espermatogénesis, desarrollo fetal, respuesta inmunológica, gusto, audición, apetito y crecimiento. 3) Otras: antioxidante, metabolismo de aminoácidos, estructura y función de otras células, reproducción^(17,18,19).

Recomendaciones

La cantidad diaria que debería ingerir una persona sana varía con la edad, la masa corporal, la actividad metabólica y circunstancias tales como embarazo y lactancia, así para prevenir los signos de deficiencia, desde el punto de vista nutricional las recomendaciones de la RDA, 1989 son: para niños hasta 14 años, de 400 a 1000 µg diarios, para hombres y mujeres desde los 14 años 1000 y 800 µg diarios respectivamente y en situaciones como el embarazo y la lactancia recomiendan 800 a 1300µg diarios, por debajo de estas ingestas pueden aparecer signos clínicos de deficiencia de esta Vitamina, tales como ceguera nocturna y distintos grados de xerofthalmia⁽²⁰⁾. Las recomendaciones para obtener protección antioxidante con la Vitamina A y contribuir a la prevención de enfermedades como cáncer y enfermedad isquémica cardíaca, están por encima de las nutricionales, no obstante debe tenerse en cuenta, que si se ingieren grandes dosis de Vitamina A, esta puede ser tóxica, pudiendo presentarse toxicidad aguda cuando se ingieren dosis 100 o más veces superiores a los aportes recomendados y toxicidad crónica cuando se ingieren frecuentemente dosis desde 10 veces más que las recomendadas por la RDA⁽²¹⁾. Una consideración importante es que una UI de Vitamina A es definida como 0,3 µg de all-trans retinol. Para propósitos nutricionales es mejor utilizar el término equivalentes de

retinol (RE), el cual convierte todas las fuentes de Vitamina A y carotenoides en una sola unidad. Así 1 µg de all-trans retinol es biológicamente equivalente a 6 µg de β-caroteno o a 12 µg de carotenoides mezclados⁽²²⁾.

Farmacocinética

En los alimentos, casi un 90% de la Vitamina A se encuentra en forma de ester de retinil, en el estómago, la Vitamina A asociada a los tejidos animales y los carotenoides de vegetales son liberados de las proteínas mediante la pepsina y las enzimas proteolíticas, que forman agregados junto con otros lípidos. En el intestino, la esterasa biliar y pancreática inducen la hidrolización de los esteres de retinol y los carotenoides, los cuales son transportados en forma de micelas a través las células epiteliales de las vellosidades intestinales⁽²³⁾.

La eficiencia de absorción de la Vitamina A de la dieta en las personas sanas depende del consumo adecuado de grasa, siendo en este caso de más de un 80%, mientras que la de los carotenoides es aproximadamente la mitad de la Vitamina A, mientras que la absorción intestinal de estos es más dependiente de la presencia de las sales biliares que la Vitamina A. Los beta carotenos y otros carotenoides provitamina A se convierten en Vitamina A por una oxidación del doble enlace central⁽²⁴⁾, en el epitelio intestinal, el retinal producido es esterificado y el ester resultante, con una pequeña fracción de retinol no esterificado y carotenoides hidrocarbonados se incorpora a los Qm., estos, se liberan hacia la linfa y son rápidamente hidrolizados por la lipoproteinlipasa del plasma y dejan remanente a los Qm asociados a carotenoides y vitamina A, los remanentes son captados y procesados fundamentalmente por las células parenquimatosas del hígado, donde se deposita en mas de un 90% y a partir de donde se libera a los tejidos⁽¹⁰⁾.

El hígado libera el retinol en su forma trans asociado con una proteína específica, la proteína fijadora de retinol (RBP) mientras que el ácido retinoico se asocia a la albúmina. El complejo retinol-RBP (holo-RBP) se une a receptores específicos de membrana, una vez en la célula el complejo se disocia y el retinol es rápidamente fijado a otras proteínas celulares (CRBP) que lo protegen de la oxidación y lo transportan a sitios intracelulares. Entre el 30 a 60% de una dosis de Vitamina A se elimina en el transcurso de una semana y el resto se almacena en el organismo⁽¹⁰⁾.

VITAMINA C

El término vitamina C debe considerarse una descripción genérica de todos los compuestos que muestran cualitativamente la actividad biológica de ácido ascórbico, este último nombre debe restringirse a dicha sustancia específica. Se oxida reversiblemente en el organismo a ácido dehidroascórbico, el cual tiene actividad de vitamina C⁽²⁵⁾.

Fuentes

El Acido ascórbico se encuentra particularmente en las frutas cítricas, fresas, tomates, vegetales verdes (col, repollo) y papas. Hay otras fuentes naturales que pueden ser más ricas en esta vitamina, pero no se consumen en cantidades considerables, tal como el perejil, el cual tiene un contenido aproximado de 189 mg de vitamina C por cada 100 g. En general casi todas las frutas y verduras frescas son ricas en vitamina C cuando se consumen crudas, la cocción provoca algo de pérdida de la vitamina. En el caso de alimentos de origen animal, el hígado, la leche y los huevos son bastante ricos en esta vitamina. La leche humana contiene algo mas de vitamina C que la bovina, sin embargo, este contenido va a depender de la calidad de los alimentos que consuma la mujer lactante⁽²⁶⁾.

Actividad biológica

Su papel básico es como antiescorbútico⁽²⁷⁾, adicionalmente, el ácido ascórbico tiene efectos profilácticos y terapéuticos en condiciones patológicas, tales como enfermedades infecciosas, deficiencias inmunológicas, aterosclerosis, enfermedades malignas, etc^(28,29,30).

El ácido ascórbico es un cofactor de diversas reacciones de hidroxilación y amidación al transferir electrones a enzimas que proporcionan equivalentes reductores⁽³¹⁾. Debido a sus propiedades reductoras y a sus reacciones con radicales libres juega un papel importante en muchas reacciones bioquímicas, aunque los mecanismos de acción no están completamente descritos a nivel molecular. Hay evidencia que el ácido ascórbico puede ser crucial en la síntesis de colágeno y carnitina, conversión del ácido fólico en ácido folínico, metabolismo microsomal de fármacos, hidroxilación de dopamina para formar noradrenalina. El ácido ascórbico, también favorece la acción de una enzima amidante, que se cree participa en el metabolismo de algunas hormonas tales como oxitoxina, vasopresina y colecistocinina.

Por otra parte, el ácido ascórbico contribuye a la oxidación del hierro ferrico no hem a hierro ferroso en el estomago y favorece así la absorción de este. Adicionalmente el ácido ascórbico ha sido relacionado con el metabolismo del colesterol, postulándose que regula la actividad de la enzima 7a colesterol oxigenasa, la cual cataliza el paso de colesterol a ácidos biliares⁽³²⁾. Igualmente se ha descrito que una hipovitaminosis C puede estar implicada como un factor de riesgo etiológico en la patogénesis de hipercolesterolemia y enfermedad arterial coronaria^(32,33). Ha sido involucrada en el metabolismo y detoxificación de numerosas drogas y sustancias como el alcohol^(32,34).

La vitamina C es el principal antioxidante soluble en agua y actúa como la primera defensa contra los radicales libres en la sangre completa y en el plasma. Junto con la vitamina E y los beta-carotenos cumplen la función de antioxidantes tanto de una manera individual como también cooperativamente, e incluso en algunos casos en forma sinérgica. El ácido ascórbico actúa como elemento terminal en la protección contra el daño tisular mediado por radicales, libres, así, cuando la Vitamina C se asocia con el tocoferol, este ultimo atrapa al radical y el ácido ascórbico restaura al tocoferol^(25,32,35).

La vitamina C como protector en los procesos neoplásicos posee una importante función como antioxidante en plasma^(25,36) y en la regeneración de la vitamina E^(36,37). El ácido ascórbico presente en una relación 2:1 (ascorbatos a nitritos), bloquea la formación de nitrosaminas, las cuales son consideradas sustancias cancerígenas. En este sentido algunos estudios⁽³⁸⁾ han sugerido que el ácido ascórbico puede tener un efecto inhibitorio sobre la formación de nitrosaminas carcinogénicas y así reducir la probabilidad de formación de tumores maligno⁽³²⁾.

Recomendaciones

Las recomendaciones diarias de la RDA 1989, son de 60 mg/día lo cual se basa en el umbral para la excreción urinaria de la vitamina y en la dosis necesaria para prevenir con un adecuado margen de seguridad el escorbuto. Sin embargo las recomendaciones de vitamina C para cumplir su función antioxidante son mayores⁽³⁹⁾, sugiriéndose para alcanzar este efecto entre 100 a 200 mg diarios para lograr concentraciones plasmáticas aproximadas de 0,9 y 1,0 mg/dl^(11,40). Las concentraciones séricas de ácido ascórbico han sido consideradas una medida indirecta y estática del estado nutricional de vitamina C⁽³³⁾. Concentraciones séricas menores de 0,2 mg/dl, han sido asociadas con la aparición de signos clínicos de escorbuto^(32,41). En la encuesta nacional del Canadá, se aceptan tres categorías de riesgo para la deficiencia de vitamina C: 1) Alto riesgo de presentar signos clínicos de deficiencia, para los grupos de todas las edades que tienen un nivel plasmático por debajo de 0,2 mg/dl. 2) Un riesgo moderado fue considerado cuando los valores estaban comprendidos entre 0,2 y 0,4 mg/dl. 3) Bajo riesgo de deficiencia, fue considerado cuando los valores estaban por encima de 0,4 mg/dl y por debajo de

0,6 mg/dl^(31,40). Desde el punto de vista de protección antioxidante se han sugerido que los valores óptimos ácido ascórbico sérico deben estar por encima de 0,9 mg/dl⁽¹¹⁾.

En la deficiencia, dos tipos de factores pueden ser resaltados, aquellos que afectan la ingesta de vitamina C, tales como estación, edad, hospitalización y enfermedad crónica; y aquellos que afectan el metabolismo o los requerimientos diarios, tales como embarazo, lactación, terapias con drogas por largos periodos, abuso de alcohol, cigarrillos o enfermedad aguda.

Específicamente el alcohol causa una disminución del incremento de la concentración de vitamina C plasmática posterior a la ingesta de esta última. Estos hallazgos han sido atribuidos como un efecto adverso del alcohol sobre la absorción del ascorbato^(11,33,34). En el caso de los fumadores, algunos estudios han reportado un efecto negativo del consumo de cigarrillos por largo tiempo sobre los niveles de vitamina C en plasma y leucocitos, causado por un efecto metabólico del ácido ascórbico mayor que en los individuos no fumadores^(32,33,42).

Farmacocinética

Se ha demostrado que el ácido ascórbico en humanos es absorbido a nivel intestinal por un mecanismo de transporte activo saturable, dependiente de energía, de sodio y de la dosis, así, la capacidad de absorción relativa se reduce cuando la ingesta del compuesto se incrementa. Se estima que cuando se consumen 180 mg/día de ácido ascórbico, se absorbe aproximadamente un 70% y por lo tanto durante la absorción puede haber una pérdida de un 20% a dosis fisiológicas⁽³²⁾.

El ácido ascórbico se encuentra en el plasma y en las células del organismo. Se metaboliza a ácido dehidroascórbico, glucuronatos, sulfatos y oxalato. En humanos, la principal ruta de eliminación es la excreción urinaria mediante los productos metabólicos del ácido ascórbico y como tal, cuanto mayor sea la dosis, mayor será la fracción excretada.

Toxicidad

La Vitamina C en dosis muy altas puede irritar el tubo digestivo o el epitelio urinario por la acción acidificante sobre la orina, reportándose que puede inducir cálculos de oxalato, asimismo las megadosis pueden provocar hemólisis en personas deficitarias de G-6-PD⁽⁴³⁾.

CONSIDERACIONES FINALES

La administración segura de suplementos farmacológicos de Vitaminas E, A y C con el objetivo de optimizar el estado antioxidante, deberá hacerse tomando en cuenta el estado nutricional del individuo, su patrón de alimentación, la toxicidad de estas, las interacciones que puedan presentar cuando se administran concomitante con otros fármacos y el costo que implicaría su uso. En este orden de ideas, debe destacarse que una dieta balanceada constituye el aporte seguro y eficaz para cubrir las recomendaciones fisiológicas mientras que la suplementación será exitosa a medida que se realice en el momento adecuado, alcance el tejido y las concentraciones correctas, sin olvidar, que una condición muy importante de esta, es que se haga de una manera que garantice ausencia de efectos tóxicos en el individuo.

En síntesis, es necesario tener en consideración que las recomendaciones del consumo de estas vitaminas para alcanzar niveles plasmáticos óptimos que cumplan función antioxidante en una población sana son un consumo diario de 40-60 mg de Vitamina E, 1,5 a 2 mg de Vitamina A, 10-15 mg de b-caroteno y 100 a 200 mg de Vitamina C, no obstante, estos rangos pueden variar en los individuos y poblaciones de alto riesgo, los cuales podrían requerir de recomendaciones especiales basadas en su condición fisiológica y/o fisiopatológica y estado antioxidante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Christen WWG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physician-Health Study II- a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol*, 2000; 10(2):125-34.
2. Sangha O, Stucki G. Vitamin E in therapy of rheumatic diseases. *Z Rheumatol*, 1998; 57(4): 207-14.
3. Gey KF. In *Free Radicals, Lipoprotein Oxidation and Atherosclerosis Biological and clinical Aspects*, G Bellomo and C. Rice-Evans, eds, Richelieu Press. London, 1995; 9: 53-99.
4. Gey KF. Vitamin E plus C and interacting conutrients required for optimal health. *Biofactor*, Issue. 1998; 7 (1-2): 113-174.
5. Wang X, Quinn PJ. Vitamin E and its function in membranes. *Prog Lipid Res*. 1999; 38(4): 309-336.
6. Sies H, Sthal W. Vitamins E and C, betha-carotene, and other carotenoids as antioxidants *J Am Clin Nutr* 1995; 62(suppl): 1315S-1321S.
7. Prasad KN, Kumar A, Kochupillai V, Cole WC. High doses of multiple antioxidant vitamins: essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 113-25.
8. Moriguchi S, Muraga M. Vitamin E and immunity. *Vit Horm*, 2000; 59: 305-306.
9. Miller JW. Vitamin E memory : is it vascular protection, *Nutr Rev*, 2000; 58(4) 109-111.
10. Farrel PM. Vitamin E, En: *Modern Nutrition in Health and Disease.*, 8th edition, Shils ME, Olson JA & Shike M Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.
11. Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stahelin HB, Eichholzer M, Ludin E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57(suppl): 787S-97S.
12. Dupont J, Holub B, Knapp H, Meydani M. Fatty acid-related fuctions. *Am J Clin Nutr*, 1996; 63: 991S-993S.
13. Herrera E. *Bioquímica, Aspectos estructurales y vías metabólicas*, Interamericana Mc Graw- Hill, segunda edición, Madrid, España, 1994.
14. Blomhoff R. Transport and Metabolism of Vitamin A. *Nutr Rev* 1994; 52: S13- S23.
15. Dawson MI. The importance of Vitamin A in nutrition, *Curr Pharm Des* 2000; 63: 311-325.
16. McCullough FS, Northrop CA, Thurnham DI. The effect of Vitamin A on epithelial integrity, *Proc Nutr Soc* 1999; 58(2): 289-293.

17. Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK. Antioxidant potentials of Vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease, *Free Radic Biol Med* 1999; 26(5-6): 746-761.
18. Sinning AR. Role of Vitamin A in the formation of congenital heart defects. *Anat Rec* 1998; 253(5): 147-153.
19. Braesco A, Pascal G. Vitamin A in pregnancy : requirements and safety limits, *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5 Suppl): 1325S-1333S.
20. McLaren DS. Vitamin A deficiency disorders. *J Indian Med Assoc*, 1999; 97(8): 320-323.
21. Russel RM. The Vitamin A spectrum: deficiency to toxicity, *Am J Clin Nutr* 2000; 71(4): 878-884.
22. IUPAC-IUB Joint Commission of Biochemical Nomenclature. Nomenclature of retinoids. Recommendations 1981. *Eur J Biochem* 1981; 129: 1-5.
23. Olson JA. Vitamin A, retinoids and carotenoids. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 7th ed (M E Shils and V R Young, eds) Lea Febiger, Philadelphia, 1988; pp 293-312.
24. MacDonald PM, Ong DE. Evidence for a lecithinretinol acyltransferase activity in the rat small intestine. *J Biol Chem* 1988; 263: 12478 - 12482.
25. Rock C, Jacob R, Bowen P. Update on the biological characteristics of the antioxidants micronutrients: Vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J Am Diet Assoc*. 1996; 96: 693-702.
26. Orten JM, Neuhaus OW. *Nutrición normal y clínica* En: Orten JM and Neuhaus OW. *Bioquímica humana*, Capítulo 21, 707, Editorial Médica Panamericana, Bs As, Argentina, 1984.
27. Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. 1991 *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1135S-40S.
28. Pecoraro RE, Chen MS. Ascorbic acid metabolism in diabetes mellitus. In: *Third Conference on vitamin C*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Eds. JJ Burns, JM Rivers and LJ Machlin. 1987; 498: 248-258.
29. Carr AC, Zhu BZ, Frei B. Potential antiatherogenic mechanism of ascorbate (Vitamin C) and alpha-tocopherol (Vitamin E). *Circ Res*, 2000; 87(5): 349-354.
30. Hall NR, O'Grady MP, Menzies RA. Neuroimmunopharmacologic effects of drugs of abuse. En *Drugs of Abuse, Immunity, and Immunodeficiency*. Edited by Friedman et al., Plenum Press, New York, 1991; 13-22.
31. Levine M, Cantinela CC, Dhariwal KR. In situ kinetics and ascorbic requirements, *World Rev. Nutr. Diet.*, 1993; 72: 114-127.
32. Hornig DH, Moser U, Glatthaar BE. Ascorbic acid. *in: Vitamins*. Hornig DH and Hanek Ab Eds. 1990; capítulo 22, 417-433.

33. Sauberlich HE. Pharmacology of Vitamin C. *Ann Review of Nutrition* 1994; 14: 371-391.
34. Zannoni VG, Brodfuehrer JI, Smart RC, Susick RL. Ascorbic acid, alcohol and environmental chemicals. In *Third Conference on vitamin C. Annals of the New York Academy of Sciences*, Eds. JJ Burns, JM Rivers and LJ Machlin. 1987; 498: 364-368.
35. Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E and b-carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1322S-1326S.
36. Byers T, Guerrero N. Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1385S-92S.
37. Block J. Epidemiologic evidence regarding vitamin C and cancer. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1310S-1314S.
38. Kamm JJ, Dashman T, Conney AH, Burns JJ. Effects of ascorbic acid on amine-nitrite toxicity. *Ann N.Y. Acad Sci* 1975; 258: 169-174.
39. Jacob RA. Assessment of human vitamin C status. *Journal of Nutrition* 1990; 120(11): 1480-85.
40. Levine M, Dhariwal KR, Welch RW, Wang Y, Park JB. Determination of optimal vitamin C requirements in humans. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1347S-56S.
41. Gibson RS. Assessment of the status of vitamin C. *En: Principles of Nutritional Assessment*. New York, Oxford University Press. 1990; 413-424.
42. Rahman I, MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radical Biol and Med* 1996; 21(5): 669-681.
43. Gershoff SN. Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements?, *Nutr. Rev* 1993; 51: 312-326.