

Aspectos bioclínicos y patobiológicos de la vitamina C en la especie humana

Bioclinic and Pathobiologic features of the Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Human Species.

GRÉGORY ALFONSO GARCÍA MORÁN¹, ANANÍAS GARCÍA CARDONA², ÓMAR RAMÓN MEJÍA³, DIANNEY CLAVIJO GRIMALDI⁴,
SERGIO HERNÁNDEZ VELA⁵, SEGUNDO ANUNCIACIÓN BÁEZ BIOL⁶, CLAUDIA COBOS⁷

Forma de citar: García GA, García A, Mejía OR, Clavijo D, Hernández S, Báez SA, Cobos C. Aspectos bioclínicos y patobiológicos de la vitamina C en la especie humana. Rev CES Med. 2006; 20(2):53-72

Al respecto de la Vitamina C, las eternas preguntas que ella aún genera, al igual que sucede con otros grandes interrogantes que son tan antiguos y tan inextinguibles, se puede advocar la locución latina "Agnosco véteris vestigia flamea (Reconozco las huellas de una antigua llama)".
Ah...las viejas pasiones!

Eneida, IV,23.(Publio Virgilio Marón-poeta romano)

Dedicatoria:

Dedicado a Hárlem Povea Vda. de Ruiz MD MSc, mujer, docente, instructora, profesora, maestra y ante todo amiga de generaciones de profesionales de la salud, formados en la Universidad Nacional de Bogotá, la Universidad el Bosque, Universidad de los Andes y la Universidad del Rosario. Formadora de amigos en y de la Bioquímica.

¹ MD. Especialista en inmunología de laboratorio clínico. Docente Facultad de Medicina. Fundación Universitaria UNISANITAS (FUS) y Docente Facultad Medicina (Unidad Bioclínica) Universidad El Bosque. E- mail: ikarosgreg@gmail.com

² Odontóloga Docente Instituto de Ciencias Básicas de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

³ MD. Docente Facultad Medicina (Unidad Bioclínica). Universidad El Bosque. Docente Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

⁴ MD. Docente Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina Fundación Universitaria UNISANITAS (FUS) y del Instituto de Ciencias Básicas de la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

⁵ MD. Docente Facultad Medicina (Unidad Bioclínica) de la Universidad El Bosque y de la Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada.

⁶ MSc. Docente Facultad Medicina (Unidad Bioclínica) Universidad El Bosque

⁷ Estudiante de Medicina. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

Recibido: 8 mayo / 2006. Revisado: 14 septiembre / 2006. Aceptado: 12 octubre / 2006

RESUMEN

El ácido L-ascórbico es una vitamina hidrosoluble, esencial para la biosíntesis de proteína con dominios colágeno, carnitina, neurotransmisores y péptidos neuroendocrinos, y control de la angiogénesis. Las plantas y muchas especies animales sintetizan vitamina C, sin embargo los humanos y otras especies animales no lo pueden hacer. En razón a ello, tiene que ser suplementada a través de una dieta rica en frutas y vegetales. Beneficios para la salud han sido atribuidos a la vitamina C, tales como anti-aterogénico, anti-carcinogénico, inmunoregulador y anti-inflamatorio, y neuroprotector. Los estudios científicos en el futuro con respecto a la actividad anti-oxidante de la vitamina C podrían ser dirigidos a grupos de pacientes con alto riesgo de daño oxidativo y podrían ser diseñados con atención hacia la farmacocinética y la vitamina administrada oral y parenteralmente. Esta revisión incluye estos hallazgos y sus implicaciones.

PALABRAS CLAVE

Ácido L-Ascórbico

Anti-oxidante

Nutrición

Pro-oxidante

Vitamina C

SUMMARY

L-Ascorbic acid is a water soluble vitamin, essential for protein with collagen domains, carnitine, neurotransmitters and neuroendocrine peptides biosynthesis, and angiogenesis control. Plants and most animals synthesize vitamin C, however humans and other animal species cannot synthesize. Hence, has to be supplemented through rich diet in fruits and vegetables. Health benefits have been attributed to vitamin C such as anti-atherogenic, anti-carcinogenic, immunoregulator and antiinflammatory, and neuroprotector. Future studies of the antioxidant effects of

vitamin C should be targeted to patient groups at high risk of oxidant damage and should be designed with attention to the pharmacokinetics of oral and parentally administered vitamin. This review summarizes these findings and their implications.

KEY WORDS

Anti-oxidant

L-Ascorbic Acid

Nutrition

Pro-oxidant

Vitamin C

INTRODUCCIÓN

En más de una oportunidad, la historia del mundo y el destino de las naciones han sido modelados por médicos con gran capacidad de observación y experimentación, que lograron solucionar los problemas de salubridad al dar a conocer las medidas exigidas por las circunstancias. Hacemos referencia a la evolución histórica que ha tenido la vitamina C, remontándonos en la "Historia Natural de Plinio" del año 70 d.C., donde se relata la campaña de Germánico en Flandes contra los Grisonos, donde conocieron este desorden carencial, lo padecieron e incluso lo manejaron con fermentos vegetales. Desde entonces se han realizado investigaciones y aplicaciones sobre los diferentes procesos biológicos de la vitamina C. En esta revisión queremos dar a conocer la importancia de la vitamina C en la síntesis de la matriz extracelular, síntesis de carnitina y en la biosíntesis de ciertos mediadores de comunicación celular como neurotransmisores y neuropéptidos. Actualmente tiene mucha importancia su papel anti-inflamatorio, anti-cancerígeno, anti-oxidante, anti-angiogénico, inmunomodulador y anti-viral gripal. Su ingesta debe realizarse por medio de fuentes vegetales y en menor cantidad en animales, ya que su no consumo lleva

al escorbuto o a la enfermedad de Moller Barlow, que es la versión infantil de esta enfermedad. Aunque su déficit actualmente es raro, se debe considerar en cierto grupo de personas alcohólicas, adictos a drogas o personas con dietas inadecuadas. (1,2)

OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN

El objetivo de esta revisión es dar a conocer los aspectos más recientes sobre la biodinámica, fuentes nutricionales, catabolismo, transporte, rutas metabólicas y usos fármaco-terapéuticos de la vitamina C. A su vez, contextualizarlos con el conocimiento clásico que se tiene de ella, para un mejor entendimiento de los diferentes procesos biológicos.

MARCO TEÓRICO

Fuentes nutricionales y dietéticas, propiedades químicas, y química industrial

La Vitamina C corresponde al ácido L-ascórbico (C₆H₈O₆) cuyo nombre químico es 2-oxo-L-treo-hexono-1,4-lactona-2,3-enediol. Es una molécula orgánica tipo ceto-lactona de 6 carbonos, familiarmente relacionada a los monosacáridos hexosas. Sus dos principales versiones dietéticas son el ácido L-ascórbico y el ácido dehidro-L-ascórbico (DHAA), siendo el último la versión oxidada reversible, que posee también actividad vitamínica. (3,4) La Vitamina C es ampliamente distribuida en el reino vegetal, y está presente en frutas cítricas como las naranjas, los limones, las limas, las toronjas o también llamados pomelos; en frutas rojas como las fresas, las frambuesas, las cerezas; y en frutas hídricas como la sandía o patilla, la papaya, el melón y la piña. También se encuentra en hojas verdes de las coles o también denominadas berzas, como el repollo, la lechuga, la espinaca y la acelga, y es

un rico componente del brócoli, la familia de las Solanáceas género *Capsicum* de los pimentones, guindillas, rocoto y ajíes, y la coliflor. De los vegetales evaluados el más pobre en vitamina C son las bananas (8-16mg/100 g comestible), y los de mayor contenido son las coles de Bruselas (100-120mg/100 g comestible), pimientos (150-200mg/100 g comestible) y el perejil (200-300mg/100g comestible). El Departamento de Agricultura y el Instituto Nacional para el Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica, recomiendan la ingestión de al menos 5 frutas y/o vegetales diariamente. Es un nutriente de bajas concentraciones en comidas de origen animal, aún en el hígado como víscera, contrario a la creencia. Es un componente de la leche materna en mamíferos, es así que como componente de la leche materna humana se ha estimado su concentración en 30-55mg/L (200uM), dependiendo directamente de la ingesta materna. (5,6) Frutos que se creían de alto perfil al respecto de esta vitamina, han mostrado que no lo son tanto, por ejemplo la manzana verde posee una actividad antioxidante de la cual la vitamina C sólo explica el 0.4 % y radica en la corteza, habiéndose estimado una concentración de 3-30mg/100mg comestible, y el tomate de cocina o guiso posee una concentración sólo de 10-20mg/100g comestible. (7,8) En los alimentos vegetales procesados, la vitamina C junto con la tiamina y el ácido fólico, quizás son los más sensibles a los métodos de procesamiento. Es una molécula supremamente lábil que se pierde a una tasa directamente proporcional a la vida útil y comestible de los vegetales, y al mayor tiempo y mayor temperatura de preparaciones por cocción. Al respecto de esto último incluso es clave el área de exposición de cocción, el oxígeno, el pH y la presencia de metales, ya que muchos de estos favorecen su oxidación irreversible. También es de anotar que es fotosensible y el pH de estabilidad de esta molécula está entre pH 4-5, lo cual permite entender que el uso de preparaciones poli-ingredientes puede favorecer un pH inapropiado y prodegradativo de esta vitamina. Está disponible en forma de tabletas y cápsulas masticables, efervescentes o ingeribles, en gránulos, en jarabes y demás. El ácido L-ascórbico tiene un carbón ópti-

camente activo y ésto explica la existencia de isómeros. De estos isómeros, los L-isómeros son los anti-escorbúticos, y variedades D-isoméricas como el ácido D-isoascórbico y el ácido D-araboascórbico, son débiles anti-escorbúticos, pero conservan el potencial anti-oxidante, y por ello se usan en industria de carnes curadas, ya que inhiben la formación de nitritos a partir de las nitrosaminas. Industrialmente se usan en la química de alimentos de larga vida como aditivos, antioxidantes y reductores, estabilizadores de sabor y color (Ej.: inhibidores de obscurecimiento por ranciedad). (9,10)

Biología y bioquímica humana de la vitamina C

Evolución y rutas metabólicas anabólicas de la vitamina C

El metabolismo general del ácido L-ascórbico en la biosfera, es cubierto dentro de lo que se denomina "Ruta de los ascorbatos y los aldaratos" (ver gráfico 1). En las plantas y en la mayor parte de los vertebrados exceptuando primates, cerdos de Guinea, vampiros frutívoros y conejillos de Indias- existe una ruta metabólica biosintética especializada. En los animales, el órgano clave en tal ruta es el hígado. En los animales no biosintetizadores existe la ausencia de la enzima L-Gulono-Lactona-Oxidasa (GULO), la cual se encarga de sintetizar el 2-ceto-l-gulonolactona, que es el precursor inmediato del ácido L-ascórbico. Esta deficiencia en los humanos se ha especificado que es un error innato del metabolismo; como sucede con las glicosilasas que catalizan la formación de ciertos grupos sanguíneos, las cuales están ausentes en ciertos individuos. De tal forma que este trastorno aparece catalogado en los bancos de información genética humana bajo la denominación de escorbuto por inhabilidad secundaria para sintetizar vitamina C o hipoascorbemia primaria (MIM240400-locus génico en 8p21.1). El motivo por el cual un gen se vuelve un pseudogén, y en particular en el caso de las enzimas, es teóricamente por causa de las múltiples mutaciones que se acumulan en los genes a lo largo de la evolución,

o en el caso específico de las enzimas, se explica por una dieta que favorece la presencia de una sustancia que normalmente se obtiene a través de un metabolismo determinado. En otras palabras, una dieta rica en vegetales que suministre la cantidad necesaria de vitamina C, probablemente acabó por desfuncionalizar la necesidad de esta enzima. A pesar de ello, aún hay duda de si ésto ha sucedido en todas las poblaciones humanas, puesto que en el caso de los esquimales, hay una obvia y rica dieta carnívora.

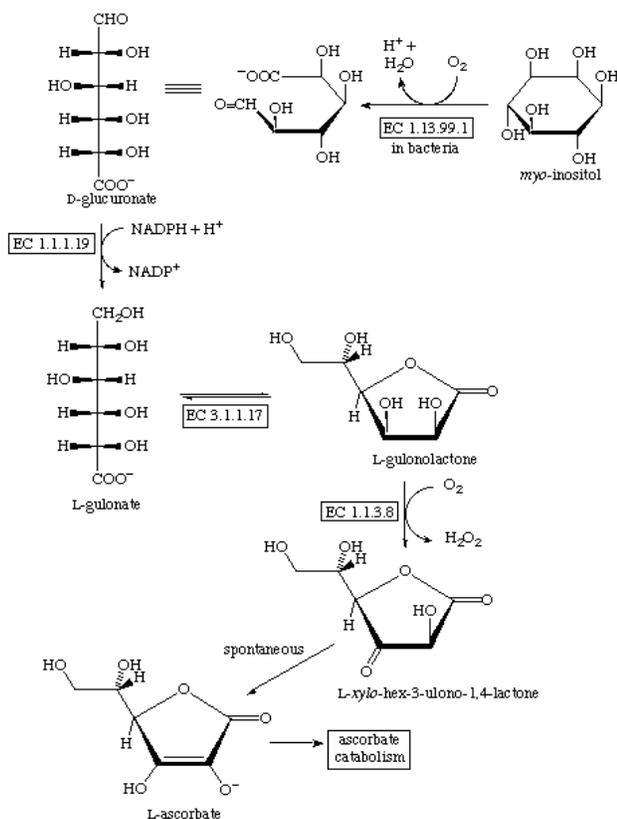
En el caso de los cerdos de Guinea, los análisis estadísticos apuntan a que hace 20 millones de años en los ancestros de estos mamíferos, se presentó la desfuncionalización del gen y las ratas Shionogi son un modelo genético de escorbuto. Para la biosíntesis se toman como sustratos iniciales la D-glucosa o la D-galactosa para generar D-Glucosa-6-fosfato, la cual es activada hacia Uridina-Difosfato-D-Glucosa (UDP-Glucosa). La UDP-D-Glucosa se oxida hacia UDP-D-Ácido Glucorónico, posterior a lo cual se libera el UDP con la consecuente producción final de ácido D-Glucorónico. El ácido D-Glucorónico se reduce hacia D-glucorono-lactona (también denominada D-gulonato) que genera a su vez la L-gulono-gamma-lactona en una reacción catalizada por una isomerasa-reductasa. La L-gulono-gamma-lactona por medio de la reacción catalizada por la L-gulono-lactona-oxidasa genera la 2-ceto-gulono-gamma-lactona, que es el precursor directo y en forma espontánea una enzimática del ácido L-Ascórbico por medio de deshidrogenación. En las bacterias la generación se puede hacer a partir del inositol. En el gráfico 2 está depositada la información concerniente a la biosíntesis. (11,12)

Biodinámica y catabolismo de la vitamina C

Biodinámica

Esta vitamina es hidrosoluble y por lo tanto no se almacena en el organismo puesto que ella se elimina principalmente por orina en forma acidificante.

Gráfico 2.
BIOSÍNTESIS DE ÁCIDO L-ASCÓRBICO



Tomado sin modificar de Ref. 12.

- EC 1.13.99.1: Inositol-Oxigenasa Bacteriana
- EC 1.1.1.19: Glucoronato-Isomerasa-Reductasa
- EC 3.1.1.17: Glucono-lactonasa
- EC 1.1.3.8: L-gulonolactona-oxidasa

la concentración plasmática al igual que la tisular, describe una curva sigmoide, que muestra un fino control. Se han hecho estimaciones muy objetivas que muestran que los leucocitos son las células menos susceptibles a la depleción, e incluso se correlaciona la concentración inversamente con el conteo leucocitario. Estas células contienen 1-4nM y esta disponibilidad normalmente se satura con dosis de 100-200 mg/día. Un estudio llamativo respecto a la biodinámica de la vitamina C lo ha llevado a cabo el grupo de Levine y cols., quienes sometieron 7 voluntarios sanos a una hospitalización de 4-6 meses, para un estudio de depleción-repleción. Este grupo encontró que la dosis RDA debería ser

de 200 mg/día, lo cual se correlaciona con una concentración corporal total de 2,5 g, una concentración plasmática de 2 mg/dL (110 uM), y una dosis de saturación hacia 400 mg/día, con efectos no tóxicos presentes hasta un máximo 1 g/día. En Estados Unidos de Norteamérica se ha establecido al 2001 que los requerimientos RDA para un adulto mayor de 19 años son de 90 mg/día para hombres y 75 mg/día para mujeres sanos, de tal forma que 100-120 mg/día son suficientes para saturar la disponibilidad sistémica de la vitamina en muchos tejidos. (13,14)

Transporte

Los mecanismos de transporte para el ácido L-ascórbico y DHAA pueden ser múltiples: difusión facilitada de DHAA a través de transportadores sensitivos e insensitivos a glucosa, difusión facilitada del ascorbato a través de canales, exocitosis de ascorbato en vesículas secretorias, y transporte activo secundario a través de los transportadores dependientes de sodio. La absorción por transportadores acoplados a sodio, es dependiente de energía y saturable, denominados SVCT1 (o SLC23A2) y SVCT2 (o SLC23A1). SVCT1 (MIM603790; locus génicos en cromosoma 5) que se localizan en superficies epiteliales del intestino y el riñón, y SVCT2 (MIM603791; locus génico en cromosoma 20), que se expresa en el sistema nervioso, sistema endocrino, hueso y otros tejidos. SVCT1 también se expresa en el cerebro y es alta su expresión en la fase perinatal. La absorción celular de DHAA depende de los transportadores de glucosa GLUT1, GLUT3 y GLUT4. (15,16,17)

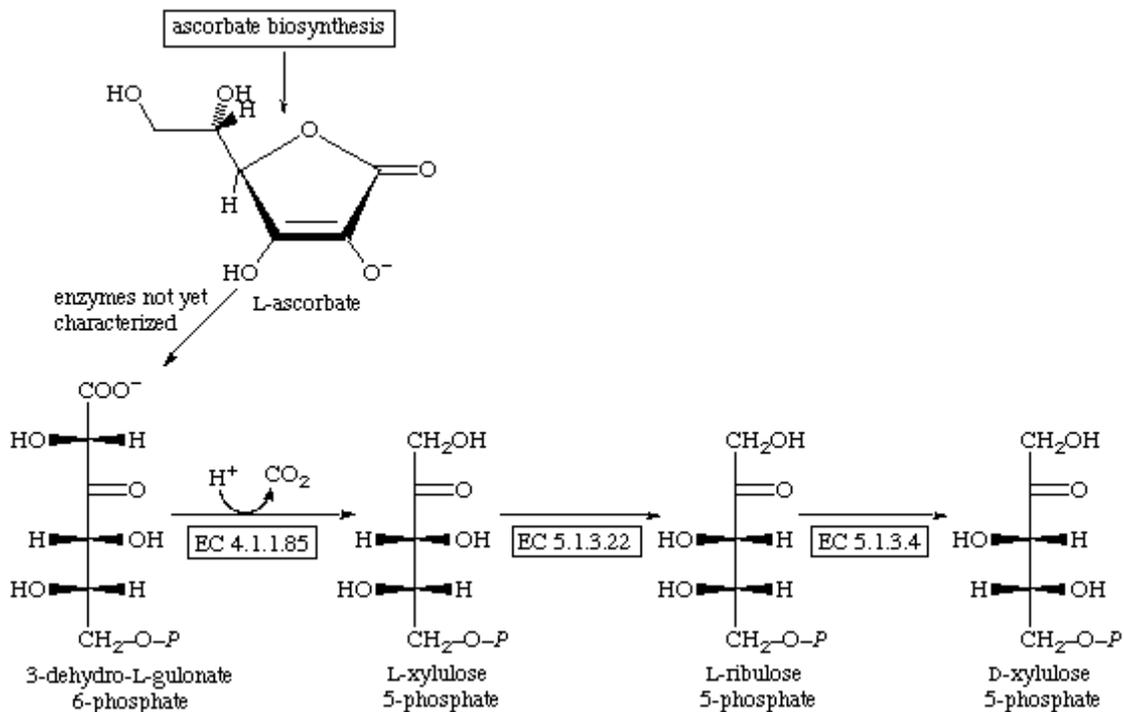
Catabolismo

Finalmente, la vida media de esta molécula dentro del sistema biológico humano se ha promediado entre 10-20 días, con un recambio normal de 1 mg/Kg de peso corporal diariamente, lo que equivale a una pérdida del 3-4 % de la concentración total corporal. Antioxidantes tanto directa como indirectamente tienen la capacidad de reciclar la vitamina. Dentro de los sistemas indirectos de natura-

leza enzimática, denominados DHAA-Reductasas que se encuentran en sistemas mitocondriales NADH-ácido lipoico dependiente (Ej.: Lipoamida-Deshidrogenasa dependiente de NADH-ácido lipoico), unos sistemas NADPH-Glutatión dependiente en el citosol (Ej.: Glutaredoxina, Proteína-Disulfúrido-Isomerasa y GSH-Peroxidasa), y un sistema Thioredoxina Reductasa-NADPH dependiente, de localización tanto citosólica como mitocondrial (Ej.: Thioredoxina-Reductasa y 3-alfa-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa). Tal actividad de recuperación es parcial, no total. Mientras que su catabolismo (ver gráfico 3) se caracteriza porque el ácido L-ascórbico es oxidado hacia CO₂ en ratas y cerdos de Guinea, en las otras especies animales

los catabolitos más significativos son el DHAA, el ácido 2,3-di-ceto-gulónico y el ácido oxálico. El DHAA parece ser más un intermediario catabólico en este proceso, el cual si no es reducido por las vías de salvamento, es hidrolizado irreversiblemente hacia ácido 2,3-di-ceto-gulónico, formado por la ruptura irreversible del anillo lactona. Este mismo ácido 2,3-di-ceto-gulónico es adicionalmente metabolizado hacia xilosa, xinonato, lixonato, eritrusosa y oxalato; todos ellos se eliminan en la orina. Se filtra glomerularmente y hay un porcentaje de reabsorción tubular, en una forma dependiente de SVCT1 en la parte recta de los túbulos proximales, esta reabsorción se satura a un umbral con una dosis oral de 60-100 mg/día. (18,19)

Gráfico 3.
CATABOLISMO DEL ÁCIDO L-ASCÓRBICO



Tomado sin modificar de Ref. 12.

- EC 4.1.1.85: 3-dehidro-L-gulonato-6-fosfato-decarboxilasa.
- EC 5.1.3.22: L-ribulosa-5-fosfato-3-epimerasa
- EC 5.1.3.4: L-ribulosa-5-fosfato-4-epimerasa

Roles fisiológicos de la vitamina C

Una de las finalidades de esta revisión es aclarar la información errónea que poseen muchos textos de bioquímica, en especial de bioquímica médica. Muchos de estos textos mencionan una gran cantidad de enzimas que utilizan como la vitamina C cofactor de óxido-reductasas del tipo dioxigenasas, pero la verdad es que al buscar y documentar adecuadamente esta información, se encuentra que son sólo un limitado número de enzimas las que poseen esta propiedad. Las principales reacciones son de hidroxilación catalizadas por ferro-enzimas para modificar colágenos de la matriz extracelular y proteínas con homología colágenas (Ej.: colectinas y ficolinas como la fracción C1q del complemento y algunas proteínas del surfactante, el tallo colágeno de la colinesterasa), las ferro-enzimas hidroxilantes del factor inductor de la hipoxia(HIF1), las ferro-enzimas metil-lisina-hidroxilasas implicadas en la biosíntesis de la carnitina, la cupro-zinc enzima amidante de péptidos, la cuproenzima beta-hidroxilasa para dopamina, y probablemente la ferro-enzima homogentisato-1,2-dioxigenasa. Todas esas enzimas poseen grupos metálicos en su centro activo y la vitamina C permite mantenerlos reducidos para su plena catalicidad. (20,21) Es probable que muchas de las funciones que erróneamente se le han atribuido a ciertas rutas metabólicas donde se involucran enzimas que utilizan como cofactor a esta vitamina, no reflejan mas que un efecto indirecto que se deriva de la actividad REDOX (Reducción-Oxidación) que posee por acción directa esta vitamina a diversos niveles, muchos de los cuales aún son insospechados, muchos cofactores y coenzimas que participan en estas rutas pueden ser blanco directo REDOX, y por otro lado diversos componentes de las rutas de señalamiento intracelular de transducción de señales al igual que varios factores de transcripción génica, son regulados por el *Status* REDOX. (22,23) Nuestro grupo recientemente hizo una revisión al respecto de las propiedades REDOX de la vitamina C donde se trata tanto el aspecto anti-oxidante como un aspecto pro-oxidante, este último de amplia trascendencia patobiológica en la actualidad. Dado lo conciso de

: esta revisión no discutiremos la temática REDOX y
: amablemente invitamos a leer la revisión mencio-
: nada. (24)

: Entre estas reacciones posiblemente mediadas por
: mecanismos REDOX están el metabolismo
: microsomal de fármacos y tóxicos, (25) la conver-
: sión de ácido fólico hacia ácido folínico (correspon-
: diente al 5-CHOH4PteGlu, o también denominado
: como factor citrovorum), (26) esteroidogénesis en
: la corteza de la glándula suprarrenal al igual que la
: biosíntesis de catecolaminas en la médula (27,28)
: y la conversión de colesterol hacia ácidos biliares a
: través de la modulación de la 7-alfa-hidroxilación.
: Con relación de esto último, la deficiencia de vita-
: mina C en los cerdos de Guinea se acompaña de la
: supersaturación de la bilis con colesterol y la for-
: mación de cálculos biliares y esto mismo ha sido
: sugerido en la patogénesis en el ser humano, pero
: no se ha estudiado con profundidad si es posible
: este evento biológico. (29,30)

: Biosíntesis de colágenos y cicatrización

: Los colágenos son glicoproteínas morfos de la ma-
: triz extracelular, de los cuales hay 27 tipos codifi-
: cados a partir de 42 genes. Todos ellos se
: decodifican a través de la transcripción génica y la
: posterior traducción génica, generando el precur-
: sor pro-colágeno, con extremos globulares. Pos-
: teriormente ellos sufren una serie de modificacio-
: nes post-traduccionales, de las cuales son esencia-
: les la hidroxilación de sus residuos de prolina y lisina.
: Estas enzimas son las 3-prolil-hidroxilasas, las 4-
: prolil-hidroxilasas y las 5-lisil-hidroxilasas. Todas
: estas enzimas son ferro-enzimas, que utilizan alfa-
: cetogluturato, oxígeno molecular y como cofactor
: a la vitamina C. Esta vitamina acelera las reaccio-
: nes de hidroxilación ya que mantiene los iones
: metálicos de hierro del centro activo en un estado
: reducido. En nuestra especie se han encontrado
: hasta ahora 2 enzimas 3-prolil-hidroxilasas deno-
: minadas LEPREL (del inglés-*Leprechan-like homology*
: *protein-*) LEPREL1 y LEPREL2 que son monoméricas,
: y 3 enzimas 5-lisil-hidroxilasas denominadas PLOD
: (procolágeno-lisina-2-oxoglutarato-5-dioxigenasa).

Alteraciones genéticas en algunas de estas enzimas conllevan a la génesis de conectivopatías. Hay reportes que muestran que la vitamina C estimula génicamente la biosíntesis de componentes de la matriz extracelular, e incluso se ha encontrado que puede acelerar el proceso de remodelación tisular tras injuria. El mecanismo probablemente tiene que ver con la regulación REDOX de factores de transcripción, y cascadas de segundos mensajeros activadas por factores de crecimiento. (31,32)

Biosíntesis de la L-Carnitina

La L-Carnitina (3-hidroxi-4-metil-amonio-butanoato) es el transportador membranaral mitocondrial por medio de la formación de aductos covalentes, de ácidos grasos de cadenas cortas, medianas y largas, para su posterior beta-oxidación pro-energética y generadora del intermediario universal acetil-CoA, en la matriz mitocondrial. Se puede encontrar en 2 versiones, una libre y una esterificada a grupos acilos de cadenas largas de ácidos grasos de varias membranas biológicas. Sus concentraciones varían entre los diferentes tejidos y con la edad y el sexo, es así como sus niveles son menores en el género femenino, y a más corta edad, y sus máximos niveles se encuentran en el músculo estriado esquelético de varones adultos. Se biosintetiza principalmente en el riñón y en menor proporción en el hígado, a partir del sustrato gamma-butirotbetaína, el cual se produce en el músculo estriado esquelético, a partir de la lisina estructural y conformante de proteínas, que ha sido N-metilada utilizando SAM (S-adenosil-metionina). Los procesos de hidroxilación son dependientes de la vitamina C, ya que ésta es el cofactor de las reacciones enzimáticas catalizadas por la gamma-butirotbetaína-hidroxilasa (o también denominada butirotbetaína-gamma-2-oxoglutarato-dioxigenasa) y la tri-metil-lisina-alfa-cetoglutarato-dioxigenasa. Parte de la actividad antioxidante que se le asume a la vitamina C depende de la L-Carnitina, la cual es un antioxidante directo. (33,34,35)

Angiogénesis

La vitamina C ha mostrado efectos anti-angiogénicos, en la generación de la fase tubular de la

· morfogénesis de vasos es importante el H₂O₂, y la
· vitamina C directamente tanto como el Glutatió
· por medio de las enzimas Glutatió-Peroxidasas,
· neutralizan la actividad de este peróxido, y por ende
· inhiben la angiogénesis. Existe otro mecanismo, y
· es la regulación de HIF (del inglés-Hypoxic Inducing
· Factor), que es un factor de transcripción
· heterodimérico con actividad pro-angiogénica, y de
· pro-supervivencia celular y reguladora del metabo-
· lismo energético. Este heterodímero está formado
· por una cadena alfa que puede ser HIF1A, HIF2A o
· HIF3A, y una cadena beta que corresponde a ARNT
· (del inglés-Arilyl hydrocarbon receptor nuclear
· translocator). Una activación de las HIF-prolil-
· hidroxilasas adicionalmente se da por parte de los
· metabolitos de la glucosa: piruvato y oxaloacetato,
· la cual es reversible con vitamina C, cisteína,
· histidina y el hierro ferroso. El piruvato y el
· oxaloacetato, son 2-oxo-ácidos derivados de la glu-
· cosa que compiten por el sitio que ocupa el 2-oxo-
· glutarato. Esto sería fundamental en cánceres al-
· tamente glicolíticos, sumándose a esto que HIF1
· por sí mismo promueve el metabolismo glucolítico.
· (36,37,38,39,40)

· Biosíntesis de mediadores de comunicación
· neurales

Biosíntesis de neurotransmisores

· A partir de la fenil-alanina se generan a través de
· diversas rutas, tanto las catecolaminas adrenalina
· (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina) y
· dopamina, y las hormonas tiroideas. La dopamina-
· beta-hidroxilasa (DBH) es una cupro-enzima que es
· dependiente para su actividad de vitamina C,
· fumarato y PQQ (pirroquinolinas), y cataliza la
· biosíntesis de noradrenalina a partir de la dopamina.
· Una enzima con actividad similar denominada
· MOXD1 (Mono-oxigenasa X similar a DBH), podría
· tener roles similares a nivel periférico, y sería clave
· en el catabolismo de la histamina, explicando ésto
· la actividad anti-histamínica de esta vitamina.
· (41,42)

Biosíntesis de péptidos con función en comunicación celular

En la biosíntesis final de péptidos (Ej.: colecistokinina, hormona antidiurética y oxitocina, entre otras) está involucrada la enzima PAM (Peptidil-glicina-alfa-amidante-mono-oxigenasa), una cupro-zinc enzima bifuncional que tiene actividad PHM (peptidil-glicina-alfa-hidroxilante-mono-oxigenasa) y PAL (peptidil-alfa-hidroxi-glicina-alfa-amidante-liasa), actuando secuencialmente para catalizar la alfa-amidación de neuropéptidos, en una forma dependiente de vitamina C. (43,44,45)

Inmunidad innata

Diversos estudios han sugerido que esta vitamina posee un efecto inmunomodulador que casi siempre se correlaciona con la prevención y manejo del resfriado común, incluso reduciendo la sintomatología y la duración de los estados catarrales. Es un estimulador del linaje linfocitario T, B y NK (del inglés-Natural Killer Cell-), y éste también tendría implicaciones en inmunidad no sólo anti-viral, sino que también en contra del cáncer. De por sí muchas de las infecciones virales, al igual que el reconocimiento de las células cancerosas, inducen apoptosis de linfocitos T, y la vitamina C posee efectos anti-apoptóticos sobre este linaje, lo cual favorecería una mayor población disponible de combate. Nuevamente, aquí es probable que la regulación REDOX rutas de señalamiento intracelular de transducción y factores de transcripción génica, sea la causa de fondo. Un efecto pro-oxidante de la vitamina C ha mostrado ser vital para la generación de H₂O₂ como agente anti-neoplásico y anti-infeccioso. Muchas opsoninas que activan la vía alterna del complemento son proteínas con dominios colágenos como las ficolinas y las colectinas, y a estos grupos pertenecen algunas proteínas del Surfactante, de tal forma que el déficit de vitamina C, puede llevar a alteraciones estructurales de estas proteínas, lo que finalmente se puede traducir en baja inmunidad. (46, 47, 48,49)

Patobiología, bioclínica y fármaco-terapéutica humana de la vitamina C

Escorbuto (MIM240400)

La deficiencia en la dieta del L-Ácido Ascórbico, se conoce como escorbuto, y la versión infantil se denomina bajo el pseudónimo de enfermedad de Möller-Barlow. (50, 51, 52) Es un cuadro clínico caracterizado por fragilidad capilar, diátesis hemorrágica, escasa cicatrización de lesiones mucosas y cutáneas con una tendencia pro ulcerativa, deterioro en la inmunocompetencia, osteopenia y anomalías en la dentición, y anemia. La fatiga es un síntoma que frecuentemente precede la presentación florida del cuadro. La anemia suele ser microcítica o normocítica, del tipo hipocrómica, cuya causa es una alterada absorción de hierro, y una alteración del estado REDOX eritrocitario. (53) Para que su deficiencia se manifieste clínicamente deben pasar aproximadamente en forma variable hasta 3 a 4 meses sin su ingesta. La aparición clínica se hace manifiesta con concentraciones plasmáticas de 0,07-0,15 mg/dL (4-8,5 uM) y cuando el contenido corporal total alcanza los 300 mg.

Sus manifestaciones dermatológicas son diversas, desde hiperqueratosis folicular hasta vasculitis y púrpuras. (54,55) En la India hay evidencias de que la carencia de vitamina C se asocia con el síndrome de temor infantil, que se presenta entre los 6 y 12 años, caracterizado por temor, retardo en el desarrollo somático, retardo mental, pigmentación cutánea anormal y anemia. (56) El escorbuto dado el libre mercado y la mitificación mencionada al principio, se ha vuelto rarísimo, formando generalmente parte de cuadros pluricarenciales. Sin embargo, es evidente en poblaciones de la tercera edad que viven solas, alcohólicos, adictos a drogas (incluyendo el cigarrillo), personas que usan contraceptivos orales (exceptuando mujeres post-menopáusicas con terapia de reemplazo, a no ser que sean fumadoras), en enfermedades infecciosas no controladas, diabéticos no controlados, y en general en personas con dietas inadecuadas. El uso de fórmulas dietarias lácteas y no lácteas, con inadecuadas

dosis de vitamina C fue un problema hasta hace unos años en la población post-natal e infante.

Los contraceptivos orales producen cambios en los perfiles vitamínicos sanguíneos, tales como la disminución de la vitamina C, un incremento en la vitamina A y un decremento sanguíneo en la piridoxina al igual que en otras vitaminas del complejo B, incluyendo el ácido fólico. (57,58) Algunos pacientes pueden desarrollar anemia megaloblástica ya sea en el contexto del escorbuto, o en el contexto de cáncer en quimioterapia con antifolatos, que sean inhibidores del transporte y/o de la formación de los poliglutamatos, esto último a causa de la inhibición de la enzima de-hidro-folato-reductasa. La anemia dentro de este contexto es multi-causal, incluso si se parte del hecho de que la vitamina C colabora al *status* reducido del eritroblasto. En relación con el metabolismo del ácido fólico es importante mencionar que el ácido folínico no se puede sintetizar a partir del folato en la ausencia de vitamina C o es ineficiente cuando hay una baja concentración de esta última y esto es vital en el manejo del paciente oncológico post-quimioterapia, ya que la velocidad de disponibilidad de vitamina C es baja a pesar de su administración aguda, y por ello se puede presentar esta anemia en una variedad que clásicamente es resistente al manejo con administración de folatos. Es por eso que se usa ácido folínico como opción, que en el argot médico se denomina como "salvamento post-quimioterapia anti-folato". Un fenómeno interesante es el escorbuto de rebote, que se presenta en infantes amamantados por madres que consumen megadosis de vitamina C y que dejan de consumirlas y siguen amamantando, o que dejan amamantar abruptamente por un lapso de tiempo, y en personas que han consumido megadosis y dejan también abruptamente de consumirlas. Esto probablemente refleja la inducción de vías catabólicas, que tan pronto como se dejan de consumir estas dosis, degradan rápidamente las dosis bajas o normales. (59,60)

Síndrome metabólico y fármaco-terapéutica

El síndrome metabólico X (de Reaven) se caracteriza por la co-existencia compleja de muchos de los siguientes componentes: hipertensión arterial, vasoespasmo, hiperuricemia, dislipidemia, sobrepeso/obesidad, insulino-resistencia/hiperglicemia, aterosclerosis y hiperhomocisteinemia. Hay diversos estudios al respecto del rol de la vitamina C en la historia natural de este complejo nosológico. Se ha encontrado que las personas con diabetes mellitus no controlada tienen un 30 % de menor disponibilidad de vitamina C que las personas normales. La vitamina C así mismo muestra que tiene un bajo o nulo impacto sobre la glucemia, pero es eficiente en disminuir el sorbitol celular, al inhibir la vía enzimática de la aldosa-reductasa. Al respecto de la diabetes mellitus, existe un concepto de "precondicionamiento" donde teóricamente la vitamina C puede neutralizar el medio oxidativo pro-desfuncionalizador de la Insulina, sus receptores y la cascada de señalización de segundos mensajeros, y todo ello en conjunto promovería un rol insulino-trófico de la vitamina . Este efecto pro condicionante se manifiesta en la mayor sensibilidad a vasodilatadores, porque al parecer la vitamina C mantiene y evita la oxidación del NO (óxido nítrico). Otro concepto es el de "escorbuto tisular" que se explica en la medida en que la insulina estimula la captación de la vitamina C en su forma DHAA para luego reducirla, y la hiperglicemia por un mecanismo de competición evitaría la captación de DHAA. La vitamina C tiene un papel antioxidante directo neutralizador de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se ha evidenciado la existencia de una red endoteliotrófica donde la vitamina C, el ácido fólico, la vitamina B12, la tetrahidrobiopterina (BH4), los AGEPIs, el NO, la l-arginina y la piridoxina, donde se generan y construyen redes metabólicas para regular la expresión y función de la NO-Sintetasa Constitutiva Endotelial a varios niveles. Finalmente, el *status* de la vitamina C se relaciona inversamente con el sobrepeso y la obesidad y es así que un individuo normal, oxida un 30 % más de lípidos durante la actividad física moderada, que un individuo con una baja dispo-

nibilidad de la vitamina. Su actividad antiangiogénica es un fenómeno de fondo en la inhibición de la Retinopatía y la Glomerulopatía Proliferativas en la Diabetes. En conclusión, su suplementación es punto un área de estudio promisorio. (61, 62, 63,64)

Vitamina C e inflamación, y fármaco-terapéutica

La respuesta inflamatoria es una fuente importante de radicales libres. La vitamina C ejerce un efecto anti-inflamatorio al neutralizar y barrer estas especies reactivas. Su efecto anti-inflamatorio también dependería de su capacidad de disminuir la activación endotelial, y así decreta tanto la tasa de reclutamiento leucocitario como la angiogénesis formado de neo-vasos. En un aspecto patobiológico análogo, la vitamina C tiene un efecto anti-histamínico y esto sería esencial para un papel anti-inflamatorio alérgico. La vitamina C incluso disminuye la respuesta bronquial a la histamina. Acorde a lo anterior está el hecho del hallazgo de la baja concentración de la vitamina en el esputo de pacientes asmáticos. (65,66) En inflamación de origen autoinmune, la peroxidación de lípidos en particular, genera auto-antígenos y consecuentemente la formación de autoanticuerpos, y el uso de vitamina C frenaría tal fenómeno. Esta autoinmunidad frente a peróxidos lipídicos incluso dirigidos a membranas celulares es un componente patogénico aún difuso para conceptualizar. Se han detectado autoanticuerpos frente a lípidos incluso en el contexto de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o en el contexto de fosfolípidos (síndrome antifosfolípidos) en trastornos como el lupus eritematoso sistémico y síndromes lúdicos sobrelapantes (overlap), la aterosclerosis, la diabetes y patologías del sistema reproductivo femenino (endometriosis, síndrome de ovario poliquístico de stein-leventhall, obstrucción tubárica, pre-eclampsia y pérdida recurrente gestacional). También se investiga su uso en la terapéutica de síndromes vasculíticos autoinmunes (síndrome Behcet y la enfermedad de Kawasaki). (67, 68,69) Reportes

experimentales usando megadosis de vitamina C junto con otros fármacos, se están utilizando en la fármaco-terapéutica del síndrome de fatiga crónica, partiendo de un presupuesto etiopatogénico teórico REDOX. (70)

Roles neurobiológicos de la vitamina C, y potenciales usos fármaco-terapéuticos

La vitamina C es fundamental para el desarrollo y función de el sistema nervioso, esto derivado del papel en biosíntesis de neurotransmisores y neuropéptidos por una parte. El DHAA atraviesa la barrera hemato-encefálica y ofrece neuroprotección frente a episodios isquémicos, por medio de mecanismos anti-oxidantes. Hay información también con respecto a su papel en la génesis, la prevención y el manejo en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. (71,72)

Intoxicación por níquel y cobalto

El níquel y el cobalto son metales usados en múltiples ramos de la industria, y están relacionados con cáncer y con enfermedad pulmonar (neumoconiosis). Hoy existe la teoría de su papel mutágeno directo de ADN, la cual no es muy bien aceptada, dada la débil interacción con los ácidos nucleicos que tienen estos metales al ser comparados con el hierro o el cobre, y por el contrario hay evidencia de su papel patogénico a partir de la depleción de la vitamina C en la economía orgánica, lo cual explicaría muchos de los eventos patológicos asociados. (73,74)

Cáncer: rol causal, rol protector y usos fármaco-terapéuticos

El uso de Vitamina C en cáncer fue inicialmente popularizado por el premio nóbel L. Pauling y el científico E. Cameron, desde los años 70. Desde entonces hay una gran cantidad de estudios no conclusivos en general. Pauling y Cameron estaban detrás de un postulado que tempranamente en 1959 WJ McCormick había propuesto, y se fundamentaba en que el cáncer era una colágeno-patía,

un problema que se desencadenaba por una mala e ineficiente matriz extracelular. Es interesante destacar el papel de la matriz extracelular en neoplasia (75,76). En algunos casos la vitamina C ha mostrado ser citotóxica para células neoplásicas malignas, por acción directa, y uno de los tantos mecanismos propuestos parece ser la actividad pro-oxidante de la vitamina C, como un progenerador de H₂O₂, que actúa como pro-apoptótico para células cancerosas (77).

Existen varios puntos a discutir, tales como su actividad anti-carcinogénica o pro-carcinogénica, dependiendo esto de los postulados de actividad anti-oxidante y pro-oxidante, respectivamente. Muchos de los descubrimientos muestran la actividad anti-neoplásica del tipo citotóxica de la vitamina C, lo cual puede explicarse porque neutraliza como un antioxidante a radicales libres implicados en cascadas de transducción de señales mitogénicas, o porque actúa como pro-oxidante, generando radicales libres especializados que matan la célula. En este último panorama también hay que comprometer a los anti-neoplásicos fármaco-terapéuticos, que como mecanismo de acción tienen la generación de radicales libres (Ej.: metales como el cisplatino y el arsénico), y es entonces donde es probable que el uso de anti-oxidantes como esta vitamina, sea desfavorable. Sin embargo algunos estudios muestran que la vitamina C potencia la actividad del arsénico (78). Estudios en farmacocinética han considerado que la megadosis intravenosa es la opción en oncología, puesto que las altas dosis que se necesitan para el efecto anti-neoplásico sólo se consiguen por esta ruta, alcanzándose hasta 70 veces la concentración normal que por vía oral, y siendo bien toleradas. Otros puntos a tratar son el evento pro-angiogénico y el metastásico, ya que existen claras evidencias de que son procesos regulados por estrés REDOX. Pero su uso en Oncología debe ser aún considerado por las interacciones co-farmacológicas, por ejemplo, el fármaco PS-341 (bortezomib, Velcade®) es un inhibidor proteasómico con actividad antineoplásica, de reciente uso en el manejo del linfoma mieloma múltiple. PS-341 es inhibido por la unión directa de la vitamina C.

Su papel anti-carcinógeno epidemiológicamente ha sido consistente en las neoplasias epiteliales, es decir de esófago, mama, ovario, próstata, estómago, páncreas, colo-rectal, cavidad oral, laringe y cérvix uterino. En la temática del cáncer gástrico, su deficiencia dietaria se relaciona directamente con el tipo antral, en parte porque esta vitamina reduce las nitrosaminas lumbales producidas por la flora exosimbótica del tracto gastrointestinal digestivo e inhibe por lo tanto la formación de éstas, al igual que modula la regeneración tisular y el sistema inmunológico del MALT (tejido linfoide asociado a mucosa). (79, 80,81)

Otros usos fármaco-terapéuticos de la vitamina C

Fuera de los usos fármaco-terapéuticos ya analizados, está indicado como suplemento vitamínico en estados carenciales secundarios a síndromes de mala absorción, o lo que es más frecuente: a un aumento de sus requerimientos diarios. Lo ideal es subir la ingesta de vegetales. Usualmente se administra oralmente salvo cuando existen enfermedades del tracto gastro-intestinal que anulen la posibilidad de su absorción, de lo contrario se usa en soluciones parenterales. En nutrición parenteral también se usa como componente de estas. Un problema asociado a la vía parenteral es su rápida pérdida por orina, por lo cual se usa hasta 200mg por carga diaria. (82, 83,84). Indicaciones, son el esfuerzo físico, la ejercitación deportiva, (85) la gestación, (86) la lactancia; (87) está indicado en los procesos infecciosos (en especial virales y en particular respiratorios), cicatrización y la consolidación de fracturas, en fumadores, alcohólicos, y como suplemento en mujeres que consumen contraceptivos orales. Su suplementación en gestación ayuda a reducir el riesgo de las complicaciones como el retardo del crecimiento intrauterino, la anemia de la gestante y la pre-eclampsia. El envejecimiento es una indicación con veras a amortiguar la "Abiotrofia" del paso de los años. Curiosamente hay un reporte de uso en tabletas vaginales para tratar vaginitis no específica, con excelentes resultados que probablemente se derivan por múltiples situaciones, incluyendo la regularización del pH

genital femenino exterior. (88) Se utiliza como parte de la compensación de pérdidas calculadas por diálisis en pacientes con insuficiencia renal, aunque es pluricausal la carencia de micronutrientes y elementos traza. En personas en diálisis es muy común la deficiencia de vitamina C, folato, vitamina B6 y vitamina D, junto con hierro, zinc y selenio. La suplementación de vitamina C es aún discutida, por cuanto puede benéficamente ser endoteliotrófico, pero por otro lado en la presencia de sobrecarga de hierro como se discutió en el aparte dedicado a ello, puede tener el efecto pro-oxidante generador de carbonilos, que serían una carga nitrogenada adicional. (89) También se está formalizando su uso en la prevención y profilaxis de la nefropatía por medios de contraste, con resultados promisorios. (90) Su propiedad anti-oxidante ha sido explotada para el manejo de las meta-hemoglobinemias primarias o por intoxicación xenobiótica con moléculas no ácidas, e igualmente ofrece una posibilidad en el manejo del saturnismo (intoxicación con plomo), y se aplica para tales finalidades en forma intravenosa en los cuadros agudos y se efectúa posterior mantenimiento en goteo y/o vía oral. (91) En forma oral se ha usado para la prevención y manejo de cataratas y maculopatía seniles. (92,93) En pacientes con SIDA por HIVs (síndrome de inmunodeficiencia adquirida por virus de inmunodeficiencia humana) se está estudiando su uso para favorecer la detoxificación de los fármacos anti-retrovirales y disminuir el daño citotóxico muscular. (94) También se estudia en el manejo y prevención de infertilidad masculina y femenina, (95) y se a utilizado en el manejo de las úlceras aftosas bucales. (96) Su medicación y submedicación dermatológica y cosmética, ha mostrado disminuir el fotoenvejecimiento, e incluso se usa en el manejo de la entidad denominada *Straie Terminae* (o también llamada *Striae Alba*), desencadenada en especial por glucocorticoides. (97,98)

Intoxicación con vitamina C

La intoxicación por vitamina C era rara, a pesar de su uso indiscriminado de los suplementos y la moda

de los antioxidantes en la cultura occidental, con finalidades anti-seniles. Altas dosis por encima de 2 gramos, genera cuadros de desordenes gastro-intestinal, con diarrea. Los estudios epidemiológicos no muestran una verdadera relación causal entre alta ingesta de vitamina C y nefrourolitiasis por oxalatos, excepto cuando hay el uso crónico de megadosis, pero entonces se debe tener precaución en antecedente o enfermedad activa nefrourolitiásica o cuando existen factores predisponentes para ella, como son la hipercalcemia hipercalciurica, y la oxaluria. Igualmente, en pacientes con insuficiencia renal a no ser que estén en diálisis, y también en pacientes que consuman digitálicos.

Se ha reportado también lo que se denomina nefropatía por suplementos, en pacientes que reciben crónicamente vitamina C, laxativos y otros, caracterizándose este cuadro por una nefropatía tubular proximal. Relacionado con esto, también hay reportes asociando la mayor nefrotoxicidad del acetaminofén con la ingesta de vitamina C. (99,100)

CONCLUSIÓN

El ácido-L-ascórbico es una molécula clave para el fenómeno que llamamos "vida" y su funcionalidad va más allá de ser una vitamina con actividad de cofactor en reacciones de óxido-reducción, muchas de las cuales están involucradas en la biosíntesis de múltiples bio-moléculas. Su clásico rol como anti-oxidante más sus nuevo rol descrito como pro-oxidante, ha abierto un nuevo campo de acción en la biología, la patobiología y la bioclínica, permitiendo conceptualizar mucho mejor procesos patológicos y perspectivas fármaco-terapéuticas. En el futuro, los estudios dirigidos a dilucidar su dinámica en la normalidad y en la enfermedad, resolverán la incógnita de si hay una verdadera utilidad como nutriceútico en todas las enfermedades que han sido listadas como "enfermedades REDOX", o si por el contrario podría ser contraproducente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J* 2003;2:7.
2. Hediger MA. New view at C. *Nat Med*. 2002; 8(5):445-446.
3. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *N Engl J Med* 1986;314(14):892-902.
4. Smirnoff N. L-ascorbic acid biosynthesis. *Vitam Horm*. 2001;61:241-66.
5. Frei B, Traber M. The new US dietary reference for vitamins C and E. *Redox Rep*. 2001; 6(1):5-9.
6. Ervin RB, Wright JD, Wang CY, Kennedy-Stephenson J. Dietary intake of selected vitamins for the United States population: 1999-2000. *Adv Data*. 2004;12(339):1-4.
7. Boyer J, Liu RH. Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutrition J*. 2004;3:5.
8. Willcox JK, Catignani GL, Lazarus S. Tomatoes and cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2003;43(1):1-18.
9. Valpuesta V, Botella MA. Biosynthesis of L-ascorbic acid in plants: new pathways for an old antioxidant. *Trends Plant Sci*. 2004; 9(12):573-577.
10. Reddy MB, Love M. The impact of food processing on the nutritional quality of vitamins and minerals. *Adv Exp Med Biol*. 1999; 459:99-106.
11. Linster CL, Van Schaftingen E. Glucuronate, the precursor of vitamin C, is directly formed from UDP-glucuronate in liver. *FEBS J*. 2006; 273(7):1516-1527.
12. Stone I. The genetic disease, Hypoascorbemia. A fresh approach to an ancient disease and some of its medical implications. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1967;16(1):52-62.
13. Stone I. Homo sapiens ascorbicus, a biochemically corrected robust human mutant. *Med Hypotheses*. 1979; 5(6):711-721.
14. Velazquez A, Fernandez-Mejia C. Vitamin metabolism, genetics and the environment. *World Rev Nutr Diet*. 2004;93:164-187.
15. Graumlich JF, Ludden TM, Conry-Cantilena C, Cantilena LR JR, Wang Y, Levine M. Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. *Pharm Res*. 1997;14(9):1133-1139.
16. Takanaga H, Mackenzie B, Hediger MA. 2004. Sodium-dependent ascorbic acid transporter family SLC23. *Pflugers Arch*. 447(5):677-682.
17. Kojo S. Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2004;11(8):1041-1064.
18. Nualart FJ, Rivas CI, Montecinos VP, Godoy AS, Guaiquil VH, Golde DW et al. Recycling of vitamin C by a bystander effect. *J Biol Chem*. 2003;278(12):10128-10133.
19. Wilson JX. Regulation of vitamin C transport. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:105-25.
20. Padayatty SJ, Levine M. New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. *CMAJ*. 2001;164(3):353-355.
21. Wilson JX. The physiological role of dehydroascorbic acid. *FEBS Lett* 2002;527(1-3):5-9.
22. Esposito F, Ammendola R, Faraonio R, Russo T, Cimino F. Redox control of signal transduc-

- tion, gene expression and cellular senescence. *Neurochem Res.* 2004;29(3):617-628.
23. Forman HJ, Fukuto JM, Torres M. Redox signaling: thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004; 287(2):C246-C256.
 24. García Morán GA, Cobos C, Rey CA, Mejía OR, Casadiego Torrado CA, Clavijo Grimaldi D, et al. Bioclínica de la actividad REDOX de la Vitamian C en la especie humana. *Universitas Med.* En prensa 2006.
 25. Furst A. Can nutrition affect chemical toxicity?. *Int J Toxicol.* 2002; 21(5):419-424.
 26. Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet.* 2006; 367(9519):1352-1361.
 27. Mitani F, Ogishima T, Mukai K, Suematsu M. Ascorbate stimulates monooxygenase-dependent steroidogenesis in adrenal zona glomerulosa. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338(1):483-490.
 28. Patak P, Willenberg HS, Bornstein SR. Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla. *Endocr Res.* 2004; 30(4):871-875.
 29. Brunet S, Thibault L, Lepage G, Seidman EG, Dube N, Levy E. Modulation of endoplasmic reticulum-bound cholesterol regulatory enzymes by iron/ascorbate-mediated lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28(1):46-54.
 30. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med.* 2000;160(7):931-936.
 31. Collins N. Adding vitamin C to the wound management mix. *Adv Skin Wound Care.* 2004;17(3):109-112.
 32. Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet.* 2004;20(1):33-43.
 33. Okamoto M, Ueno Y. Is sudden death with vitamin C deficiency caused by lack of carnitine? *J Clin Forensic Med.* 2006;13(1):26-29.
 34. Savini I, Catani MV, Duranti G, Ceci R, Sabatini S, Avigliano L. Vitamin C homeostasis in skeletal muscle cells. *Free Radic Biol Med.* 2005; 38(7):898-907.
 35. Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Mol Aspects Med.* 2004;25(5-6):455-473.
 36. Ashino H, Shimamura M, Nakajima H, Dombou M, Kawanaka S, Oikawa T, et al. Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis.* 2003; 6(4):259-269.
 37. Ikeda E. Cellular response to tissue hypoxia and its involvement in disease progression. *Pathol Int.* 2005;55(10):603-610.
 38. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau protein, HIF hydroxylation, and oxygen sensing. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 338(1):627-638.
 39. Ozer A, Wu LC, Bruick RK. The candidate tumor suppressor ING4 represses activation of the hypoxia inducible factor (HIF). *Proc Nat Acad Sci USA.* 2005;102(21):7481-7486.
 40. Peet D, Linke S. Regulation of HIF: asparaginyl hydroxylation. *Novartis Found Symp.* 2006; 272:37-49; discussion 49-53, 131-140.
 41. Bourre JM. The role of nutritional factors on the structure and function of the brain: an

- update on dietary requirements *Rev Neurol*. 2004;160(8-9):767-792.
42. Ramakrishna T. Vitamins and brain development. *Physiol Res*. 1999;48(3):175-187.
 43. Alam MR, Johnson RC, Darlington DN, Hand TA, Mains RE, Eipper BA. Kalirin, a cytosolic protein with spectrin-like and GDP/GTP exchange factor-like domains that interacts with peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase, an integral membrane peptide-processing enzyme. *J Biol Chem*. 1997;272(19):12667-12675.
 44. Colomer V, Engelender S, Sharp AH, Duan K, Cooper JK, Lanahan A, et al. Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) binds to a Trio-like polypeptide, with a rac1 guanine nucleotide exchange factor domain. *Hum Mol Genet*. 1997;6(9):1519-1525.
 45. Lossie AC, Eipper BA, Hand TA, Camper SA. Localization of the peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase gene (Pam) introduces a region of homology between human chromosome 5q and mouse chromosome 1. *Mammalian Genome*. 1994;5(11):738-739.
 46. Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr Rev*. 2002;60(5 Pt 2):S40-S45.
 47. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr*. 2002; 88 Suppl 2:S165-S177.
 48. Le Bras M, Clement MV, Pervaiz S, Brenner C. Reactive oxygen species and the mitochondrial signaling pathway of cell death. *Histol Histopathol*. 2005;20(1):205-219.
 49. Lu J, Teh C, Kishore U, Reid KB. Collectins and ficolins: sugar pattern recognition molecules of the mammalian innate immune system. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1572(2-3): 387-400.
 50. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(1):18-35.
 51. Khonsari H, Grandiere-Perez L, Caumes E. Scurvy, a re-emerging disease. *Rev Med Interne*. 2005;26(11):885-890.
 52. Fain O. Vitamin C deficiency. *Rev Med Interne*. 2004;25(12):872-880.
 53. Buehler PW, Alayash AI. Redox biology of blood revisited: the role of red blood cells in maintaining circulatory reductive capacity. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(11-12):1755-1760.
 54. Francescone MA, Levitt J. Scurvy masquerading as leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of the literature. *Cutis*. 2005; 76(4):261-266.
 55. Roe E, Dalmau J, Peramiquel L, Puig L, Alomar A. Scurvy: follicular purpura as a diagnostic sign. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(6):400-402.
 56. Ratageri VH, Shepur TA, Patil MM, Hakeem MA. Scurvy in infantile tremor syndrome. *Indian J Pediatr*. 2005;72(10):883-884.
 57. Harel Z, Biro F, Kollar L, Flanagan P, Vaz R. Supplementation with vitamin C and/or vitamin B(6) in the prevention of Depo-Provera side effects in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2002;15(3):153-158.
 58. Kuo SM, Stout A, Wactawski-Wende J, Leppert PC. Ascorbic acid status in postmenopausal women with hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2002;41(1):45-50.
 59. Lynch SR. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev*. 1997;55(4):102-110.
 60. Tarng DC, Huang TP, Wei YH. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 5:35-39.

61. Brigelius-Flohe R, Kluth D, Banning A. Is there a future for antioxidants in atherogenesis? *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(11):1083-1089.
62. Johnston CS. Strategies for healthy weight loss: from vitamin C to the glycemic response. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(3):158-165.
63. Kaneto H, Kawamori D, Matsuoka TA, Kajimoto Y, Yamasaki Y. Oxidative stress and pancreatic beta-cell dysfunction. *Am J Ther.* 2005; 12(6):529-133.
64. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS; ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006; 354(17):1796-1806.
65. Jialal I, Singh U. Is vitamin C an antiinflammatory agent? *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):525-526.
66. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(3):567-574.
67. Iborra A, Palacio JR, Martinez P. Oxidative stress and autoimmune response in the infertile woman. *Chem Immunol Allergy.* 2005;88:150-162.
68. Nicolo D, Monestier M. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Clin Immunol.* 2004;112(2):183-189.
69. Shah PK, Chyu KY, Fredrikson GN, Nilsson J. Immunomodulation of atherosclerosis with a vaccine. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2(12):639-646.
70. Kodama M, Kodama T. Four problems with the clinical control of interstitial pneumonia, or chronic fatigue syndrome, using the megadose vitamin C infusion system with dehydroepian- drosterone-cortisol annex. *In Vivo.* 2006; 20(2):285-291.
71. Boothby LA, Doering PL. Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother.* 2005;39(12):2073-2080.
72. Haeffner F, Smith DG, Barnham KJ, Bush AI. Model studies of cholesterol and ascorbate oxidation by copper complexes: relevance to Alzheimer's disease beta-amyloid metallochemistry. *J Inorg Biochem.* 2005;99(12):2403-2422.
73. Salnikow K, Donald SP, Bruick RK, Zhitkovich A, Phang JM, Kasprzak KS. Depletion of intracellular ascorbate by the carcinogenic metals nickel and cobalt results in the induction of hypoxic stress. *J Biol Chem.* 2004; 279(39):40337-40344.
74. Salnikow K, Kasprzak KS. Ascorbate depletion: a critical step in nickel carcinogenesis? *Environ Health Perspect* 2005;113(5):577-584.
75. Lee KW, Lee HJ, Surh YJ, Lee CY. Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(6):1074-1078.
76. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75(12):4538-4542.
77. Sakagami H, Satoh K, Hakeda Y, Kumegawa M. Apoptosis-inducing activity of vitamin C and vitamin K. *Cell Mol Biol.* 2000;46(1):129-143.
78. Grad JM, Bahlis NJ, Reis I, Oshiro MM, Dalton WS, Boise LH. Ascorbic acid enhances arsenic trioxide-induced cytotoxicity in multiple myeloma cells. *Blood.* 2001; 98(3):805-813.
79. Catley L, Anderson KC. Velcade and vitamin C: too much of a good thing? *Clin Cancer Res.* 2006;12(1):3-4.

80. Lu H, Dalgard CL, Mohyeldin A, McFate T, Tait AS, Verma A. Reversible inactivation of HIF-1 prolyl hydroxylases allows cell metabolism to control basal HIF-1. *J Biol Chem.* 2005;280(51):41928-41939.
81. Zou W, Yue P, Lin N, He M, Zhou Z, Lonial S, et al. Vitamin C inactivates the proteasome inhibitor PS-341 in human cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2006;12(1):273-280.
82. Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):517S-520S.
83. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):533-537.
84. Willett W. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science.* 2002; 296(5568):695-698.
85. Davison G, Gleeson M. Influence of acute vitamin C and/or carbohydrate ingestion on hormonal, cytokine, and immune responses to prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2005;15(5):465-479.
86. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004072.
87. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A, Selek S, Demirkol MR. Breast milk provides better antioxidant power than does formula. *Nutrition.* 2006; 22(6):616-619.
88. Petersen EE, Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomised, double blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 117(1):70-75.
89. Fumeron C, Nguyen-Khoa T, Saltiel C, Kebede M, Buisson C, Druke TB, et al. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(9):1874-1879.
90. Pannu N, Tonelli M. Strategies to reduce the risk of contrast nephropathy: an evidence-based approach. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(3):285-290.
91. Houston DK, Johnson MA. Does vitamin C intake protect against lead toxicity? *Nutr Rev.* 2000;58(3 Pt 1):73-75.
92. Meyer CH, Sekundo W. Nutritional supplementation to prevent cataract formation. *Dev Ophthalmol.* 2005; 38:103-119.
93. Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2005; 294(24):3101-3107.
94. Stephensen CB, Marquis GS, Jacob RA, Kruzich LA, Douglas SD, Wilson CM. Vitamins C and E in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(4):870-879.
95. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3:28.
97. Catani MV, Savini I, Rossi A, Melino G, Avigliano L. Biological role of vitamin C in keratinocytes. *Nutr Rev.* 2005;63(3):81-90.
98. Farris PK. Topical vitamin C: a useful agent for treating photoaging and other dermatologic

- conditions. *Dermatol Surg.* 2005;31(7 Pt 2): 814-817.
99. Abraham P. Mega dose of vitamin C augments the nephrotoxicity of paracetamol. *Nephrology (Carlton)*. 2005; 10(6):623-624.
100. Ohtake T, Kobayashi S, Negishi K, Moriya H. Supplement nephropathy due to long-term, high-dose ingestion of ascorbic acid, calcium lactate, vitamin D and laxatives. *Clin Nephrol.* 2005; 64(3):236-240.

