

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

CENTRE CATALÀ DE LA NUTRICIÓ DE L'IEC

XARXA TEMÀTICA EN NUTRICIÓ

ANTONIO LÓPEZ LÓPEZ

M. CARMEN LÓPEZ SABATER

ROSA M. LAMUELA I RAVENTÓS

ABEL MARINÉ I FONT

MÀRIUS FOZ I SALA

ANTIOXIDANTS I SALUT

BARCELONA

2004

ANTIOXIDANTS I SALUT

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

CENTRE CATALÀ DE LA NUTRICIÓ DE L'IEC

XARXA TEMÀTICA EN NUTRICIÓ

ANTONIO LÓPEZ LÓPEZ

M. CARMEN LÓPEZ SABATER

ROSA M. LAMUELA I RAVENTÓS

ABEL MARINÉ I FONT

MÀRIUS FOZ I SALA

ANTIOXIDANTS I SALUT

BARCELONA

2004

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Antioxidants i salut

Bibliografia

ISBN 84-7283-773-4

I. López López, Antonio II. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques

III. Centre Català de la Nutrició de l'IEC IV. Xarxa Temàtica en Nutrició

1. Antioxidants — Aspectes sanitaris 2. Radicals lliures (Química) — Fisiologia patològica

3. Alimentació — Enquestes — Catalunya

612.015.6

© Antonio López, M. Carmen López, Rosa Lamuela, Abel Mariné i Màrius Foz

© 2004, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: desembre de 2004

Tiratge: 600 exemplars

Text revisat lingüísticament per l'Oficina de Correcció i Assessorament Lingüístics de l'IEC

Compost per fotocomposició gama, s. l.

Carrer d'Àrístides Maillol, 9-11. 08028 Barcelona

Imprès a ALTÉS arts gràfiques, SL

Carrer de Cobalt, 160. 08907 L'Hospitalet de Llobregat

ISBN: 84-7283-773-4

Dipòsit Legal: B. 51848-2004

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del copyright, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o d'Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

SUMARI

1. OBJECTIU	9
2. INTRODUCCIÓ	9
3. RADICALS LLIURES I ESPÈCIES REACTIVES D'OXIGEN	10
3.1. Radicals lliures i aterosclerosi	11
3.1.1. Lipoproteïnes de baixa densitat	12
3.1.2. Peroxidació lipídica de les LDL	13
3.1.3. Aterosclerosi	15
3.2. Radicals lliures i càncer	17
3.3. Radicals lliures i envelliment	20
3.4. Radicals lliures i sistema immunitari	20
4. ANTIOXIDANTS	21
4.1. Vitamina A	21
4.1.1. Absorció	22
4.1.2. Transport i distribució	23
4.1.3. Excreció	24
4.1.4. Funcions	24
4.1.5. Toxicitat	26
4.1.6. Recomanacions	27
4.1.7. Contingut de diferents aliments	27
4.2. Vitamina E	28
4.2.1. Absorció	29
4.2.2. Transport i distribució	30
4.2.3. Excreció	30
4.2.4. Funcions	31
4.2.5. Toxicitat	33
4.2.6. Recomanacions	33

4.2.7. Contingut de diferents aliments	34
4.3. Vitamina C	34
4.3.1. Absorció	35
4.3.2. Transport i distribució	35
4.3.3. Excreció	36
4.3.4. Funcions	36
4.3.5. Toxicitat	38
4.3.6. Recomanacions	39
4.3.7. Contingut de diferents aliments	39
4.4. Compostos fenòlics	40
4.4.1. Absorció, transport, distribució i excreció	41
4.4.2. Funcions	42
4.4.3. Toxicitat	43
4.4.4. Recomanacions	44
4.4.5. Contingut de diferents aliments	44
4.5. Zinc	45
4.5.1. Absorció	45
4.5.2. Transport i distribució	45
4.5.3. Excreció	46
4.5.4. Funcions	46
4.5.5. Toxicitat	47
4.5.6. Recomanacions	48
4.5.7. Contingut de diferents aliments	48
4.6. Seleni	48
4.6.1. Absorció	49
4.6.2. Transport i distribució	49
4.6.3. Excreció	49
4.6.4. Funcions	49
4.6.5. Toxicitat	51
4.6.6. Recomanacions	51
4.6.7. Contingut de diferents aliments	52
5. CONSUM DE VITAMINA A, E, C, COMPOSTOS FENÒLICS, ZINC I SELENI DE LA POBLACIÓ CATALANA	53
5.1. Estudi de L. Serra-Majem i col·laboradors (1996)	53
5.2. Estudi de P. Gascón-Vila i col·laboradors (1999)	55
6. NIVELLS SANGUINIS DE VITAMINA A, E, C, COMPOSTOS FENÒLICS, ZINC I SELENI DE LA POBLACIÓ CATALANA	58
6.1. Estudi d'E. Cabré i col·laboradors (1992)	59
6.2. Estudi de M. Schuhmacher i col·laboradors (1994)	60
6.3. Estudi de L. Serra-Majem i col·laboradors (1996)	60

6.4. Estudi de J. G. Andrés (1999)	61
6.5. Estudi de R. García-Closas i col·laboradors (2002 <i>a</i>)	62
6.6. Estudi de R. García-Closas i col·laboradors (2002 <i>b</i>)	64
7. CONCLUSIONS	65
8. BIBLIOGRAFIA	66

1. OBJECTIU

Tenint en compte el creixent interès de les reaccions d'oxidació a l'organisme i la seva relació amb diverses patologies, la ingesta adequada d'antioxidants és un factor d'importància a l'hora de protegir-se d'aquestes reaccions.

Aquest treball pretén:

- Recollir i estructurar la informació de què es disposa sobre els diferents grups de compostos antioxidants que es troben als aliments.

- Donar una nova dimensió a aquests antioxidants, a causa dels seus efectes quan se sobrepassen les dosis habituals.

- Reunir dades d'ingestes i nivells sanguinis en la població catalana.

Amb aquesta finalitat el treball s'estructura en tres parts ben diferenciades:

- Radicals lliures, oxidació i patologies relacionades.

- Vitamines, compostos fenòlics i oligoelements, des del punt de vista de la seva funció antioxidant.

- Consum i nivells sanguinis d'aquests antioxidants en la població catalana.

2. INTRODUCCIÓ

L'oxigen és essencial per a la vida humana, però, paradoxalment, l'oxigen intervé a l'organisme en reaccions que donen lloc a substàncies tòxiques: els radicals lliures i les espècies reactives d'oxigen. Aquestes substàncies són molt oxidants, inestables i reactives, reaccionen amb tot tipus de macromolècules i produeixen danys cel·lulars. A part d'aquesta producció endògena de radicals lliures i espècies reactives d'oxigen, l'organisme també està exposat a fonts exògenes d'aquests productes.

L'ésser humà té diferents mecanismes per eliminar aquests radicals lliures i aquestes espècies reactives d'oxigen: disposa de sistemes enzimàtics i antioxi-

dants procedents de la dieta. Així, quan es produeix una agressió oxidant, s'intenta neutralitzar amb una defensa antioxidant, però quan els radicals lliures superen els sistemes antioxidants de l'organisme s'arriba al que es coneix com a *estrès oxidatiu*.

Aquest estrès oxidatiu sembla que va associat a malalties com el càncer, l'aterosclerosi, les cataractes i certs processos com l'envelliment i la degeneració del sistema immunitari, ja que, en major o menor grau, estan relacionats amb l'oxidació cel·lular produïda per radicals lliures. Les malalties degeneratives, com el càncer i les malalties cardiovasculars, són responsables d'un 60 % de la mortalitat a Espanya.

L'alimentació està molt relacionada amb les defenses antioxidants de l'organisme: el cos humà n'obté oligoelements, necessaris per al funcionament d'alguns enzims antioxidants (p. ex., zinc per a la superòxid dismutasa, seleni per a la glutatíon peroxidasa) i antioxidants (p. ex., vitamines A, C i E). Una dieta adequada permetrà que l'organisme disposi d'una eficient defensa contra els processos d'oxidació.

3. RADICALS LLIURES I ESPÈCIES REACTIVES D'OXIGEN

Els radicals lliures són els principals responsables de l'oxidació de les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) (Berliner i Heinecke, 1996); també participen en processos degeneratius del sistema nerviós central, en l'envelliment cutani, en càncers i en processos inflamatoris (Halliwell, 1994).

Un radical lliure és un àtom o una molècula que conté un o més electrons desaparellats. Aquests electrons desaparellats modifiquen la reactivitat química de l'àtom o la molècula i els fan més reactius i inestables que el corresponent no-radical i capaç de formar altres radicals lliures per reaccions químiques en cadena (Halliwell *et al.*, 1995; Halliwell i Gutteridge, 1999).

Per estabilitzar-se, els radicals lliures aparellen ràpidament l'electró desaparellat mitjançant la unió amb un altre radical lliure, o bé cedint o captant un electró a una estructura molecular adjacent no radicalària; en aquest cas donen lloc a nous radicals lliures. Aquest atac dels radicals lliures a lípids, hidrats de carboni, proteïnes i altres macromolècules biològiques condueix a la formació de substàncies aterogèniques, carcinogèniques, diabetogèniques i degeneratives cerebrals dependent de l'òrgan diana (Gimeno, 2002).

L'organisme humà està exposat als radicals lliures. Aquests radicals poden provenir de fonts endògenes, puix que l'ésser humà genera radicals lliures a diferents nivells: en la respiració mitocondrial, quan l'oxigen no es redueix totalment a aigua (Boveris *et al.*, 1972), als peroxisomes (Río *et al.*, 1992), a les oxidases cel·lulars (Boveris *et al.*, 1972), a l'endoteli vascular (Moncada i Higgs, 1993), en la fagocitosi (Crastes de Paulet, 1991) i en el metabolisme de xeno-

biòtics (Halliwell i Gutteridge, 1999). També poden provenir de fonts exògenes: fum del tabac, contaminants, radiacions, pesticides, etc.

Els principals radicals lliures produïts al cos humà són:

— El radical hidroxil ($\text{OH}^\bullet$), que és molt reactiu i es forma per degradació de l'aigua del cos a causa de l'acció de diferents radiacions electromagnètiques de baixa longitud d'ona (p. ex., raigs gamma) (Sonntag, 1987).

— El radical superòxid ($\text{O}_2^{\bullet-}$), que es forma per la reacció accidental amb oxigen d'algunes molècules del cos humà (p. ex., adrenalina, tetrahidrofolats) (Halliwell, 1994), però també és generat deliberadament per les cèl·lules fagocitàries per lluitar contra fongs, virus i bacteris (Babior i Woodman, 1990).

— L'òxid nítric (NO), que és generat per l'endoteli vascular. És un radical amb funcions fisiològiques (p. ex., com a factor relaxant), però en excés pot ser tòxic (Moncada i Higgs, 1993).

Les espècies reactives d'oxigen són molècules, que contenen oxigen, sense electrons desaparellats, però que presenten com a mínim un electró en un orbital de major contingut energètic que el corresponent al seu estat fonamental, per la qual cosa són molt reactives (oxidants) i poden donar lloc a radicals lliures. Tal com succeeix amb els radicals lliures aquestes molècules poden ser endògenes o exògenes, i les endògenes es poden formar accidentalment o bé es generen necessàriament en alguns processos.

Les principals espècies reactives d'oxigen produïdes al cos humà són:

— El superòxid d'hidrogen (H_2O_2), que es forma per l'acció oxidant de diferents enzims (p. ex., superòxid dismutasa, glicolat oxidasa, etc.) (Chance *et al.*, 1979), però també és generat deliberadament per les cèl·lules fagocitàries per lluitar contra infeccions (Curnutte i Babior, 1987) i s'utilitza per a la síntesi d'hormones tiroïdals (Dupuy *et al.*, 1991).

— L'àcid hipoclorós (HClO), que és generat deliberadament per les cèl·lules fagocitàries per lluitar contra infeccions (Candeias *et al.*, 1993).

La toxicitat d'aquests compostos s'atribueix principalment a la capacitat de formar radicals hidroxil (Halliwell i Gutteridge, 1990):



3.1. RADICALS LLIURES I ATEROSCLEROSI

L'aterosclerosi és una forma d'arteriosclerosi, afectació del sistema vascular caracteritzada per un augment difós i generalitzat de les capes íntima i mitjana de les artèries, les quals perden elasticitat. L'aterosclerosi és la responsable de la majoria de casos de morbiditat i mortalitat cardiovasculars (Ross, 1993). L'ori-

gen de l'aterosclerosi és encara incert. Els investigadors han proposat diferents teories per explicar-ne la patogènia. La més acceptada actualment és la hipòtesi de R. Ross (1993), segons la qual s'inicia amb la formació d'una lesió de la túnica íntima dels vasos sanguinis que dona lloc a la formació de la placa d'ateroma. Els radicals lliures i les LDL són molt importants en aquest procés.

3.1.1. *Lipoproteïnes de baixa densitat*

Les lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) són partícules esfèriques amb un nucli hidrofòbic, que conté triglicèrids i èsters de colesterol, i una monocapa externa, que conté colesterol no esterificat, fosfolípids i proteïnes (Apo B-26, B-74, B-100 i C) (Benito, 2001). La figura 1 mostra l'estructura d'una LDL. Les LDL també contenen antioxidants, el més abundant dels quals és la vitamina E. Les LDL s'originen al fetge, i la seva densitat és d'1,019-1,063 g/ml. Els principals components són triglicèrids (10%), colesterol (50%), fosfolípids (15%) i proteïnes (25%) (Kris-Etherton *et al.*, 1988).

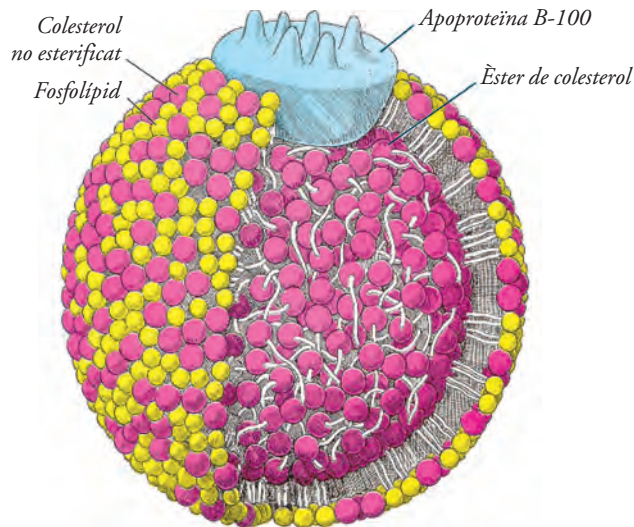


FIGURA 1. Estructura d'una lipoproteïna de baixa densitat (LDL).

Les LDL són les principals transportadores de colesterol a la sang. El nucli conté unes 1.500 molècules de colesterol esterificat i unes 3.600 molècules d'àcids grassos, la meitat dels quals són àcids grassos poliinsaturats. La funció de

les LDL és transportar el colesterol als teixits perifèrics i regular la síntesi *ex novo* de colesterol (Stein *et al.*, 1983).

El colesterol és un component fonamental de totes les cèl·lules, però els nivells elevats de colesterol en plasma són un factor de risc de malaltia cardiovascular. Així, resulta evident que el metabolisme del colesterol s'ha de regular amb precisió. El fetge és el principal centre de síntesi de colesterol, però una ingesta elevada de colesterol inhibeix la síntesi de colesterol hepàtic. Els teixits extrahepàtics no sintetitzen colesterol *ex novo*, l'obtenen del colesterol de les LDL circulants, mitjançant receptors de LDL.

Un 60 % de les LDL es catabolitzen via receptor i la resta per altres vies on no intervien receptors. Un 75 % de la desaparició de les LDL via receptor té lloc al fetge. La quantitat i l'activitat dels receptors de les LDL determinen el nivell de LDL en sang. El receptor de les LDL està sotmès a un mecanisme de regulació *feed-back*, és a dir, quan el contingut de colesterol a la cèl·lula és alt aquesta deixa de sintetitzar nous receptors, es bloqueja la incorporació de colesterol procedent de les LDL i, per tant, augmenta la concentració plasmàtica de LDL. Els nivells plasmàtics alts de LDL són un factor de risc de malaltia cardiovascular (Gimeno, 2002). Els nivells desitjables de LDL en sang són inferiors a 160 mg/dl, o inferiors a 130 mg/dl si existeixen altres factors de risc cardiovascular (Villar i Plaza, 2000).

S'han identificat dues subclasses principals de LDL (Austin *et al.*, 1988): el fenotipus A, caracteritzat per LDL grosses i no relacionades amb risc de malaltia, i el fenotipus B, que inclou LDL petites i denses i que està associat amb un major risc de sofrir aterosclerosi (Austin i Hokanson, 1994; Sattar *et al.*, 1998).

3.1.2. *Peroxidació lipídica de les LDL*

Els radicals lliures poden reaccionar amb els àcids grassos poliinsaturats (RH) de les membranes i donar lloc a la peroxidació lipídica, que provoca alteracions de la fluïdesa i la funcionalitat de la membrana. La peroxidació lipídica és un procés radicalari autocatalític que té lloc en tres etapes (taula 1).

L'etapa d'iniciació té lloc quan els radicals lliures treuen un àtom d'hidrogen a un carboni metilè d'una cadena RH de la membrana cel·lular o de la lipoproteïna. L'àtom de carboni resta amb un electró desaparellat i es forma un radical carbonil (R') (taula 1, reacció 1), que s'estabilitza formant un diè conjugat.

L'etapa de propagació comença amb la reacció del diè conjugat amb oxigen, que dona lloc a un radical peroxil (ROO'). Aquest radical és inestable i pot reaccionar amb un RH de manera que es produeixi un hidroperòxid i un radical carbonil (R'), i aquest últim repeteix el procés (taula 1, reaccions 2 i 3). L'hidroperòxid és una molècula relativament estable, però en presència de metalls

divalents (p. ex., Fe^{2+}) pot generar un radical alcoxil, que comporta la formació de productes terminals d'oxidació, com el malondialdehid, que inhibeix enzims cel·lulars.

TAULA 1
Etales de la peroxidació lipídica

<i>Iniciació</i>	RH	→	$\text{R}^{\bullet}$	(1)
<i>Propagació</i>	$\text{R}^{\bullet} + \text{O}_2$	→	$\text{ROO}^{\bullet}$	(2)
	$\text{ROO}^{\bullet} + \text{RH}$	→	$\text{R}^{\bullet} + \text{ROOH}$	(3)
<i>Finalització</i>	$\text{R}^{\bullet} + \text{R}^{\bullet}$	→	RR	(4)
	$\text{ROO}^{\bullet} + \text{AH}$	→	$\text{ROOH} + \text{A}^{\bullet-}$	(5)

L'etapa de finalització es produeix quan dos $\text{R}^{\bullet}$ reaccionen entre si i donen lloc a un producte estable i inactiu (RR) (taula 1, reacció 4), o quan un $\text{ROO}^{\bullet}$ s'estabilitza per un antioxidant (AH) i es produeix un hidroperòxid (ROOH) i un radical d'antioxidant (taula 1, reacció 5), que pot ser ràpidament transformat en un producte inert.

Existeixen diversos mecanismes d'oxidació de les LDL, tots depenen de l'estat oxidatiu de les cèl·lules del seu entorn. Estudis *in vitro* han demostrat que els macròfags, els monòcits, les cèl·lules endotelials i les cèl·lules del múscul lliu de la paret arterial poden oxidar les LDL (Heinecke, 1998). Aquestes cèl·lules, quan el seu balanç d'enzims oxigenases (NADPH-oxidasas, lipooxigenasa, mieloperoxidasa) supera el d'antioxidants (principalment glutatió i superòxid dismutasa), alliberen radicals lliures (Aviram, 1999).

Aquests radicals lliures poden oxidar les LDL, però les LDL contenen molta vitamina E, que és un potent antioxidant i el seu principal protector de l'oxidació (Jialal i Grundy, 1992), encara que, si el balanç entre els radicals lliures, capaços d'oxidar àcids grassos poliinsaturats i colesterol de les LDL, i els antioxidants és favorable als primers, els radicals lliures podran oxidar la LDL (Aviram, 1999).

Les tècniques de laboratori més adients per avaluar l'estat d'oxidació de les LDL són: la mesura de l'increment de les substàncies que reaccionen amb l'àcid tiobarbitúric (TBARS), la mesura d'hidroperòxids lipídics, la formació de diens conjugats, la desaparició d'antioxidants o d'àcids grassos poliinsaturats i la fragmentació de l'ApoB (Benzie, 1996).

A l'oxidació de les LDL podem diferenciar tres etapes consecutives (figura 2).

A la primera etapa, fase *lag*, comencen a perdre's els antioxidants que protegeixen les LDL i es produeixen diens conjugats. Al llarg d'aquest període només hi ha una mínima peroxidació lipídica, puix que aquesta no té lloc si la LDL no està completament desproveïda d'antioxidants. Quan la LDL està des-

proveïda d'antioxidants comença la segona etapa, de propagació, on la peroxidació lipídica s'accelera ràpidament, de manera exponencial, i es produeixen molts hidroperòxids. La tercera etapa es caracteritza pel predomini de les reaccions de descomposició, així els hidroperòxids i els diens conjugats comencen a decréixer (Esterbauer *et al.*, 1991).

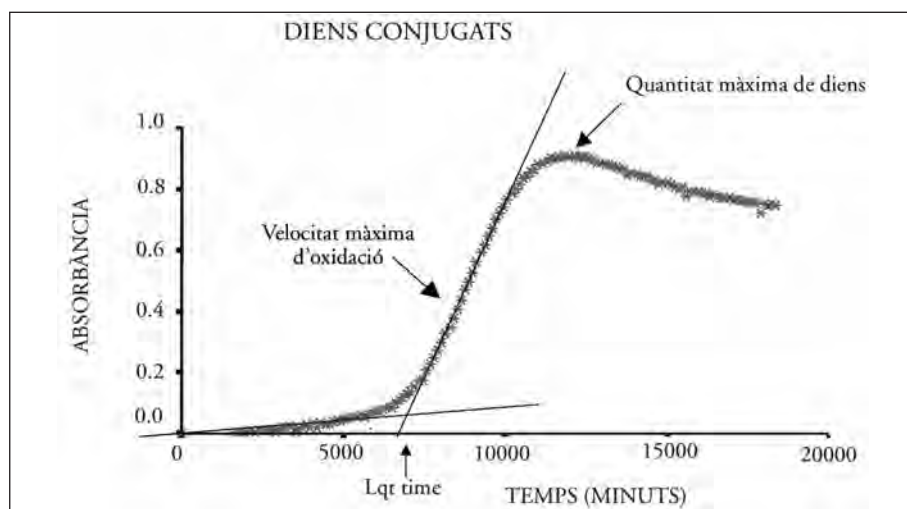


FIGURA 2. Resistència de la LDL a l'oxidació per coure.

La majoria dels aldehyds de la descomposició d'aquests productes són lipòfils i resten associats a la LDL, excepte el malondialdehid. Gran quantitat d'estudis suggereixen que moltes de les variacions importants que tenen lloc a la LDL en l'etapa de descomposició són degudes a aquests aldehyds que reaccionen amb l'ApoB (Hoff *et al.*, 1989; Esterbauer *et al.*, 1990). Molts estudis han arribat a la conclusió que la modificació oxidativa de les LDL augmenta la seva aterogenicitat (Halliwell, 1994; Witztum, 1994; Salonen *et al.*, 1997; Heinicke, 1998).

3.1.3. Aterosclerosi

L'aterosclerosi provoca una disminució del diàmetre dels vasos sanguinis, i per tant del flux sanguini. La teoria més acceptada (Ross, 1993) proposa que s'inicia com a resultat d'una lesió de la túnica íntima dels vasos sanguinis.

La paret dels vasos està formada per tres capes o túniques, que, de dins a fora, són: la túnica íntima, composta per cèl·lules endotelials; la mitjana, for-

mada per cèl·lules de múscul lliu, i l'adventícia, formada per teixit conjuntiu. La lesió de l'endoteli capil·lar es pot iniciar per diferents motius (Keys, 1980; Kinsella *et al.*, 1990):

- hipertensió arterial
- fum del tabac
- nivells elevats de sucre
- processos inflamatoris
- processos vírics
- processos hidrolítics.

Una vegada s'ha produït aquesta lesió es produeix una descamació de l'endoteli, que suposa un augment de la permeabilitat a les LDL i l'aparició de glucoproteïnes a la superfície de les cèl·lules endotelials. Aquestes glucoproteïnes són molècules d'adhesió, que admeten la unió de monòcits, plaquetes i limfòcits T, els quals, a causa de la síntesi de compostos quimiotàctics per les cèl·lules endotelials, arriben a l'espai endotelial (Cybulsky i Gimbrone, 1991). Llavors els monòcits s'activen i maduren a macròfags, quan estan activats tots dos produeixen radicals lliures, i es produeix un fort estrès oxidatiu en aquesta zona.

Quan les LDL circulants arriben a aquest lloc, els radicals lliures ataquen els RH dels fosfolípids i es genera ROOH que es degrada en productes nocius (p. ex., aldehids) i radicals lliures que poden oxidar l'apoproteïna de les LDL. Les LDL amb l'apoproteïna modificada són reconegudes per receptors específics de la membrana dels macròfags (Parthasarathy *et al.*, 1986) i són fagocitades per aquests de manera no controlada (Goldstein *et al.*, 1983). Si els nivells de LDL plasmàtics són alts, els macròfags acumulen al seu interior colesterol i altres substàncies lipídiques oxidades i adopten una aparença escumosa, per la qual cosa reben el nom de *cèl·lules escumoses* (Rosenfeld *et al.*, 1991).

D'altra banda, les LDL oxidades també alliberen factors quimiotàctics que afavoreixen la migració dels limfòcits i/o estimulen els macròfags que secreten factors de creixement i citocines, que són moduladors del comportament de les cèl·lules del múscul lliu. Aquestes es multipliquen i migren a la túnica íntima, on comencen a proliferar. Tot aquest procés dona lloc a la formació de la placa d'ateroma (figura 3), constituïda per un nucli lipídic format majoritàriament per cèl·lules escumoses, rodejat d'un dipòsit extracel·lular de lípids, molt ric en colesterol. Tot això es troba envoltat per macròfags, limfòcits i cèl·lules de múscul lliu que secreten col·lagen i elastina. Tota aquesta placa de fibroateroma va ocupant la llum del vas sanguini i dificulta el flux sanguini. Les cèl·lules atrapades al fibroateroma moren i poden calcificar-se, i aquestes plaques calcificades, si es trenquen i s'alliberen com a trombes a la circulació, poden obstruir vasos i donar lloc a un infart.

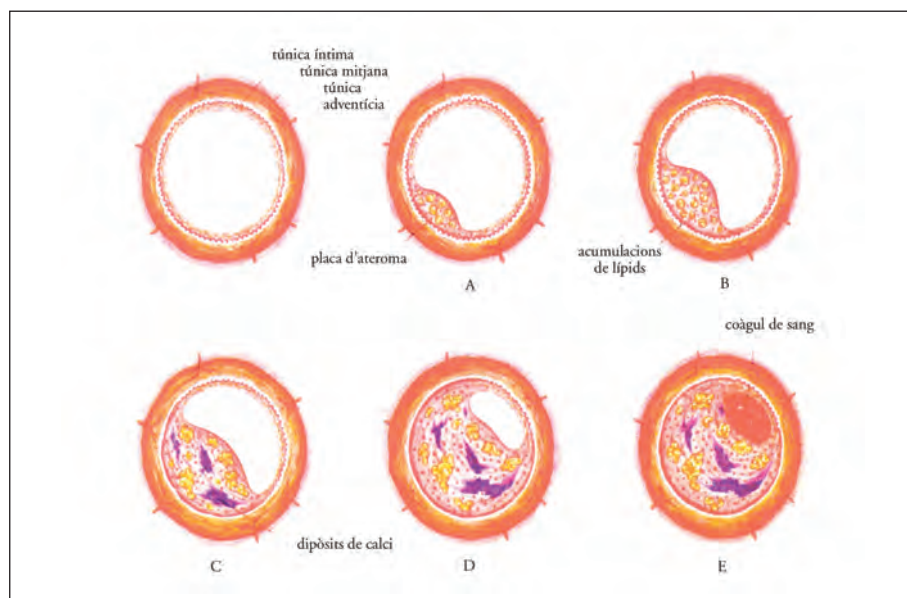


FIGURA 3. Formació de la placa d'ateroma. En un primer moment la lesió forma un relleu suau de la túnica íntima de l'artèria (A). Les imatges B, C i D mostren com es va produint una obstrucció progressiva que afavoreix la formació de coàguls que poden obstruir-la completament (D).

Els efectes aterogènics atribuïts a les LDL oxidades es resumeixen a la taula 2 (Aviram, 1999). La figura 4 mostra els efectes de les LDL oxidades sobre les cèl·lules vasculars. L'oxidació de les LDL és un pas clau en el desenvolupament de l'aterosclerosi (Princen *et al.*, 1995; O'Byrne *et al.*, 1998); així, tots aquells agents antioxidants que evitin l'atac dels radicals lliures a les LDL protegiran de la formació de la placa d'ateroma. Gran nombre d'estudis han demostrat la importància dels antioxidants en la disminució de la incidència d'aterosclerosi en humans (Parthasarathy *et al.*, 1990; Olsson i Yuan, 1996; Stephens *et al.*, 1996), i alguns estudis defensen que la susceptibilitat de la LDL a l'oxidació depèn més del seu contingut en antioxidants que de la seva composició (Carmenta *et al.*, 1996).

3.2. RADICALS LLIURES I CÀNCER

Podem diferenciar tres tipus d'agents carcinogènics: químics, biològics i físics. Dintre dels químics es troben els radicals lliures. Els radicals lliures intervien en la primera etapa d'aparició del càncer, l'etapa d'activació. En aquesta etapa es produeix una modificació de l'ADN.

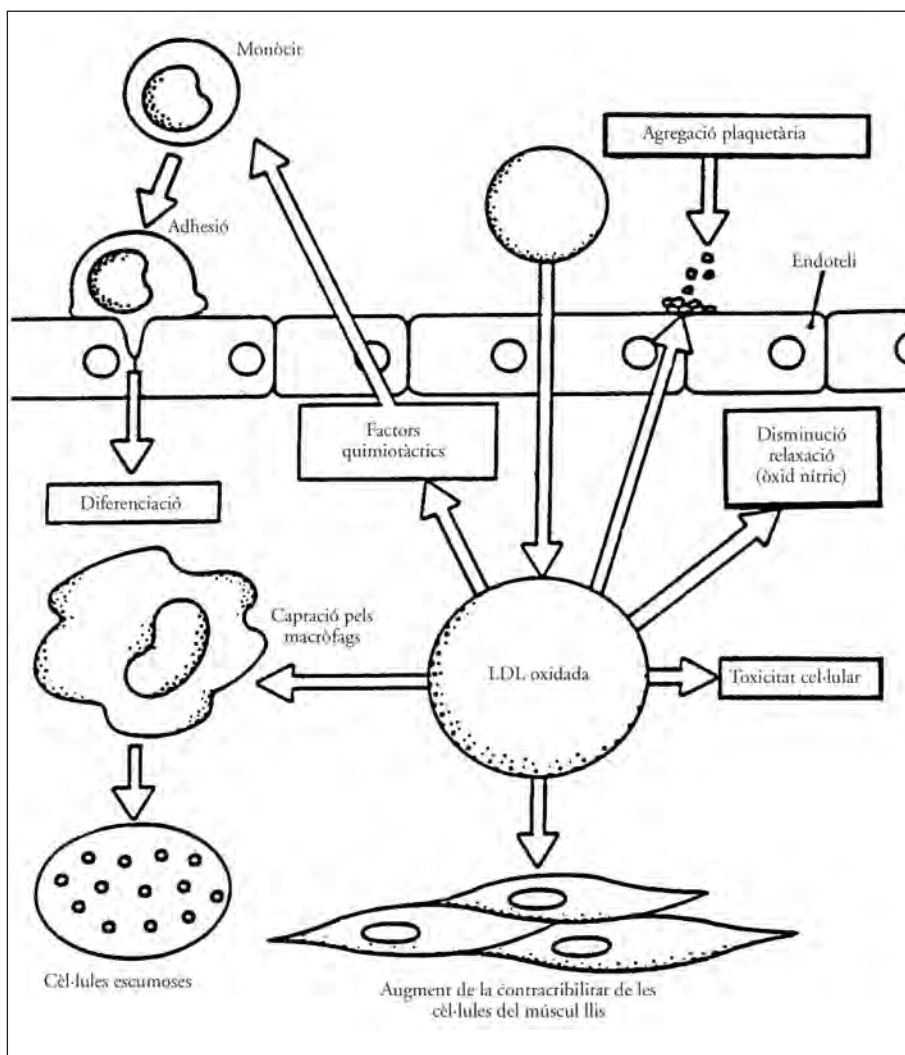


FIGURA 4. Efectes de les LDL oxidades sobre les cèl·lules de la paret vascular (Bruckdorfer, 1990).

TAULA 2
Propietats aterogèniques de les LDL oxidades

-
1. Incrementen la seva captació pels macròfags, la qual cosa dóna lloc a la formació de cèl·lules escumoses.
 2. Exerceixen un efecte quimiotàctic sobre els monòcits circulants.
 3. Inhibeixen la migració dels macròfags tissulars a la circulació.
 4. Indueixen la diferenciació dels monòcits a macròfags.
 5. Exerceixen un efecte quimiotàctic sobre els limfòcits T.
 6. Són citotòxiques per a les cèl·lules de la paret arterial.
 7. Alteren l'expressió genètica de les cèl·lules veïnes.
 8. Són immunogèniques i poden promoure la formació d'autoanticossos.
 9. Inhibeixen la vasodilatació produïda per l'òxid nítric.
 10. Promouen els processos de coagulació.
 11. Augmenten l'activació plaquetària.
 12. Estimulen la proliferació de les cèl·lules musculars llises.
-

Dels radicals lliures que hem vist abans (radical hidroxil, superòxid i nítric) només el radical hidroxil té capacitat per atacar l'ADN i l'ARN. Els principals llocs d'atac dels radicals lliures són les bases (púriques i pirimidíniques) i les pentoses (ribosa i desoxiribosa), i poden produir des d'alteracions de les bases fins al trencament de l'hèlix. També poden produir addició de grups químics, canvis de les bases (de G/C a A/T) i delecions de bases. També s'afavoreix la formació d'enllaços creuats entre bases i residus aminoacídics de la proteïna nuclear.

L'alteració no implica necessàriament que la cèl·lula esdevingui una cèl·lula neoplàsica. Moltes d'aquestes alteracions suposen la mort de la cèl·lula i d'altres són corregides pels sistemes de reparació, però si no es produeix cap d'aquestes situacions la cèl·lula esdevé una cèl·lula activada. Si l'alteració genètica en aquesta cèl·lula afecta els gens que controlen la proliferació i la supervivència de la cèl·lula o els que controlen la reparació de l'ADN donarà lloc a una cèl·lula cancerígena.

Els radicals lliures poden actuar a diferents nivells:

— Danyant l'ADN. Una concentració elevada de radicals lliures pot produir alteracions de l'ADN i fins i tot provocar modificacions de la seva conformació.

— Peroxidació lipídica. Provoca un augment a la cèl·lula de radicals lliures i compostos oxidants, fet que facilita les alteracions de l'ADN. D'altra banda, alguns peròxids lipídics influeixen en la promoció de tumors en ratolins.

— Oxidació de proteïnes. Els radicals lliures poden oxidar proteïnes amb funcions de reparació de l'ADN o de control del cicle cel·lular, i afavorir així l'aparició de mutacions a l'ADN.

— Inflamació crònica. Els radicals lliures estan directament implicats en aquest procés, que és un factor de risc de càncer.

3.3. RADICALS LLIURES I ENVELLIMENT

Els canvis degeneratius que acompanyen l'envelliment no es coneixen bé. Per explicar el procés d'envelliment s'han proposat diferents teories. Una d'aquestes teories relaciona la formació de radicals lliures i l'envelliment: és la teoria cel·lular (Shuman, 1998).

La teoria cel·lular proposa que quan s'arriba a una situació d'estrès oxidatiu els radicals lliures superen els sistemes antioxidants, i es produeixen danys a les cèl·lules que afecten la seva funcionalitat i que poden provocar la mort cel·lular. Els radicals lliures ataquen biomolècules de les membranes cel·lulars i en modifiquen les característiques, i l'ADN produeix mutacions i afavoreix el procés carcinogènic. L'estrès oxidatiu afecta totes les cèl·lules, però sembla que les cèl·lules del sistema immunitari, com que produeixen radicals lliures per accomplir algunes de les seves funcions, són de les més afectades per aquest desequilibri, que produeix un efecte de depressió del sistema immunitari i, per tant, afavoreix infeccions (Bonney *et al.*, 2002; Fuente, 2002).

3.4. RADICALS LLIURES I SISTEMA IMMUNITARI

El balanç oxidant-antioxidant és un important determinant de la funció cel·lular immunitària, a més del manteniment de la integritat i la funcionalitat de la membrana lipídica, les proteïnes cel·lulars i els àcids nucleics. Intervé en el control de la transducció i l'expressió genètica de les cèl·lules immunes (Kelley i Bendich, 1996).

Les cèl·lules del sistema immunitari són molt sensibles als canvis en el balanç oxidació-antioxidació. Això és degut a dos factors: el primer és l'elevat contingut en àcids grassos poliinsaturats a les seves membranes, susceptibles de peroxidació lipídica, i el segon és que aquestes cèl·lules estan exposades a canvis d'aquest balanç a causa del gran nombre de radicals lliures i espècies reactives d'oxigen que produeixen per realitzar part de les seves funcions fisiològiques, de manera que aquestes cèl·lules presenten concentracions elevades d'antioxidants per protegir-se de l'oxidació. El dèficit d'antioxidants afecta negativament la funció immunitària (Ramón i Ribas, 1997).

4. ANTIOXIDANTS

L'organisme humà posseeix una sèrie de mecanismes per protegir-se de l'agressió dels radicals lliures. Aquests mecanismes consisteixen en sistemes antioxidants que poden actuar a diferents nivells. Segons això podem diferenciar:

- Mecanismes primaris, que impedeixen la formació de radicals (p. ex., transferrina i lactoferrina, que són quelants del ferro).

- Mecanismes secundaris, que interrompen la reacció de propagació de la peroxidació lipídica i desplacen o inactiven les espècies reactives d'oxigen. A aquest grup pertanyen la majoria d'enzims (superòxid dismutasa (SOD), catalasa, glutatió peroxidasa (GSH-Px)), el glutatió, els compostos fenòlics i les vitamines E i C, entre d'altres.

- Mecanismes terciaris, que reparen el dany causat a les molècules o les eliminen. Aquests mecanismes són molt importants en l'àmbit de l'ADN.

Els antioxidants que es troben dintre de les cèl·lules acostumen a ser enzims. En canvi, a les membranes cel·lulars l'antioxidant més important és la vitamina E, que impedeix l'oxidació dels àcids grassos poliinsaturats. En l'àmbit extracel·lular, la sang és un bon antioxidant: així, al plasma trobem àcid úric, bilirubina, vitamina E, vitamina C, quelants de metalls (transferrina, ceruloplasmina, etc.), i els eritròcits contenen nivells elevats de glutatió, SOD, catalasa i GSH-Px.

A les LDL els antioxidants més importants són: l'ubiquinol, els carotenoides i sobretot la vitamina E. L'acció de la vitamina C i altres antioxidants hidrosolubles té lloc a les proximitats de la LDL, cosa que permet que la vitamina E de les LDL sigui l'última a desaparèixer.

Els resultats d'estudis *in vitro* i epidemiològics fan pensar que resultaria beneficiós augmentar la concentració d'antioxidants endògens per aconseguir una major protecció contra l'oxidació. La utilització d'antioxidants presenta els avantatges de la seva relativa seguretat a dosis superiors a les recomanacions dietètiques (National Research Council, 1989) i que la seva suplementació oral produeix un increment de les concentracions plasmàtiques (Fuller i Jialal, 1994). Actualment s'estan portant a terme assaigs clínics per valorar l'eficàcia de la suplementació dietètica amb antioxidants.

4.1. VITAMINA A

Sota el nom de *vitamina A* s'inclouen tota una sèrie de substàncies essencials per a la visió, el creixement, la diferenciació i la proliferació cel·lulars, la reproducció i la integritat del sistema immunitari i amb capacitat antioxidant (Olson, 1992; Mataix i Ochoa, 2002). La vitamina A és liposoluble.

El retinol, el retinal i l'àcid retinoic (figura 5) són substàncies naturals amb activitat vitamina A. Hi ha un gran nombre de compostos anàlegs amb aquesta activitat o sense: el conjunt de tots aquests productes rep el nom de *retinoides*. L'activitat vitamina A dels retinoides varia quantitativament i qualitativament. Alguns carotenoides són precursors de la vitamina A, i es considera que tenen activitat provitamina A, perquè poden donar lloc a retinol. A la natura trobem molts carotenoides, encara que només uns pocs tenen aquesta activitat. El més important és el β -carotè (figura 5).

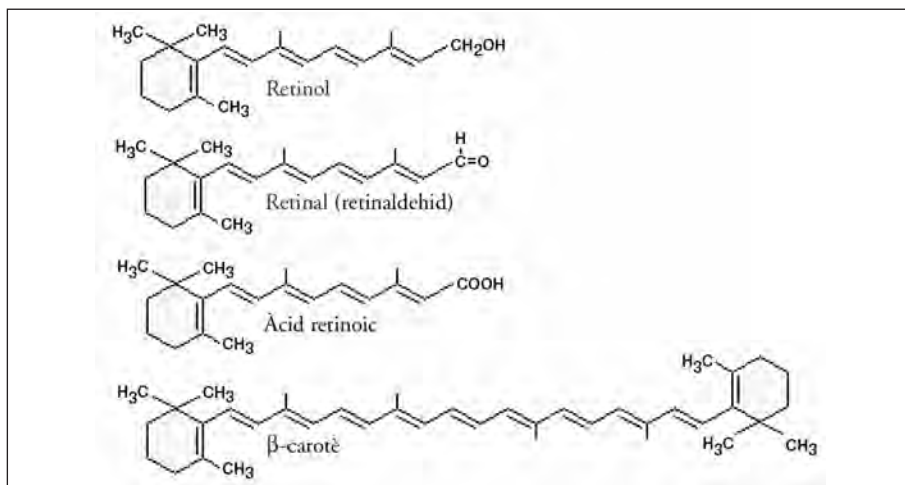


FIGURA 5. Estructura química del retinol, el retinal, l'àcid retinoic i el β -carotè.

Tot el retinol procedeix dels carotenoides produïts pels vegetals i els micro-organismes, perquè cap espècie animal no té la capacitat de sintetitzar-lo *ex novo*. Així, els aliments vegetals contenen carotenoides, i els animals, retinol, encara que poden contenir petites quantitats de carotenoides.

L'activitat vitamina A expressada en unitats internacionals (UI) és equivalent a 0,30 μ g de retinol. L'activitat vitamina A dels aliments s'expressa en equivalents de retinol (ER); així, 1 ER equival a 3,3 UI, 1 μ g de retinol, 6 μ g de β -carotè i 12 μ g d'altres carotenoides amb activitat provitamina A.

4.1.1. Absorció

L'absorció de la vitamina A depèn dels mateixos factors que estan implicats en l'absorció d'altres lípids de la dieta. S'ha d'aconseguir una correcta emulsió, solubilització en micel·les, permeabilitat a la membrana dels enteròcits, incor-

poració als quilomicrons i transport a la circulació mitjançant la limfa; per tant, qualsevol alteració que es produeixi en el metabolisme dels lípids afectarà l'absorció de la vitamina A.

La vitamina A preformada normalment es troba en forma de retinil èsters. Aquests són hidrolitzats al lumen de l'intestí prim per un enzim secretat pel pàncrees o per les vellositats de la mucosa intestinal. Així, el retinol alliberat és absorbit per les cèl·lules de la mucosa intestinal, on s'uneix a una proteïna específica i s'esterifica amb àcids grassos, principalment amb àcid palmític (Berdanier, 1998).

A l'ésser humà, el β -carotè inalterat i altres carotenoides poden travessar la paret intestinal. La conversió de β -carotè a retinol *in vivo* no es coneix bé (Blomhoff *et al.*, 1992). S'ha proposat que el β -carotè pot ser trencat en dues molècules de retinal, que són esterificades abans d'incorporar-se als quilomicrons. Una altra porció del β -carotè pot ser trencada excèntricament, fet que dóna lloc a una molècula de retinal i una altra d'apocarotenal. Una petita part del retinal és convertida en àcid retinoic (Wang *et al.*, 1991) i l'altra s'esterifica i s'incorpora als quilomicrons. La velocitat de conversió de β -carotè en vitamina A sembla que està sota control homeostàtic, i respon a les reserves de vitamina A (Olson, 1989).

L'absorció del retinol és del 70-90%; en canvi, l'absorció de la majoria de carotenoides és del 20-50% (Olson, 1989). Quan s'augmenta la quantitat ingerida, l'absorció del retinol continua sent elevada, i la dels carotenoides disminueix notablement (10%). La vitamina E i altres antioxidants liposolubles exerceixen un efecte protector de la vitamina A i els carotenoides, cosa que n'afavoreix l'absorció (Erdman *et al.*, 1988). Les proteïnes de la dieta també poden millorar l'absorció de vitamina A. Les hormones tiroïdals, el zinc, la vitamina E i els àcids grassos poliinsaturats de la dieta estimulen el procés d'hidròlisi del β -carotè (Linder, 1988).

4.1.2. *Transport i distribució*

Els èsters de retinol i alguns carotenoides no hidrolitzats s'incorporen als quilomicrons i a VLDL intestinal (Herrera, 1995) i són transportats cap al fetge. Al llarg d'aquest transport, els triglicèrids dels quilomicrons són parcialment hidrolitzats per la lipoproteïnalipasa, i esdevenen quilomicrons romanents. Tant els quilomicrons com els quilomicrons romanents porten els èsters de retinol cap al fetge, encara que també es produeix captació a la medul·la òssia i a la melsa, i, en menor quantitat, als testicles, al ronyó, al múscul esquelètic, al pulmó i al teixit adipós (Blomhoff, 1994; Gerster, 1997). El fetge és l'òrgan on els èsters de retinol s'acumulen majoritàriament.

La mobilització de la vitamina A des del fetge cap a altres teixits és un procés molt ben regulat. En les cèl·lules hepàtiques se sintetitza la proteïna plas-

màtica d'unió a retinol (RBP). Per a la síntesi d'aquesta proteïna calen zinc i quantitats adequades de proteïnes a la dieta, de manera que la deficiència de zinc o la malnutrició poden interferir en la funció de la vitamina A. El retinol s'uneix a la RBP, i es forma l'holo-RBP, que se secreta i facilita el transport de retinol per la sang. A la sang es forma un complex retinol, RBP i transretina. La formació d'aquest complex minimitza les pèrdues de RBP per filtració renal (Codoceo i Muñoz, 1999; Mataix i Ochoa, 2002). D'aquesta manera el retinol arriba als teixits, on és captat per receptors de membrana. Un 5 % del total de retinol plasmàtic circula en forma d'èsters de retinol incorporats a les lipoproteïnes.

A diferència del retinol, el β -carotè no té una proteïna de transport específica (Ross i Ternus, 1993), es transporta a les LDL. Els carotenoides presenten una distribució més gran i poden trobar-se al fetge (en petita quantitat), al teixit adipós, a les glàndules suprarenals, als ronyons, als pulmons i a les membranes dels eritròcits i els leucòcits (Schmitz *et al.*, 1991). La concentració de β -carotè al teixit adipós determinarà que aquest sigui més o menys groguenc.

4.1.3. *Excreció*

El retinol es metabolitza amb lentitud al fetge, i dona lloc a gran quantitat de productes, alguns dels quals són conjugats amb l'àcid glucurònic o la taurina, i són eliminats per la bilis (Sporn, 1984). De tot el retinol metabolitzat, aproximadament un 70 % dels metabòlits apareixen en femtes, i el 30 % s'excreta per l'orina. Gairebé tots els productes excretats són biològicament inactius (Berdanier, 1998).

4.1.4. *Funcions*

La vitamina A és essencial per a totes les espècies animals per la seva funció en la reproducció, el sistema immunitari, la visió i la diferenciació cel·lular (Underwood, 1994). Les principals funcions de la vitamina A relacionades amb l'aterosclerosi, el càncer, l'envelliment i el sistema immunitari són:

a) **ATEROSCLEROSI.** El β -carotè es transporta a les LDL, però no és clar que les pugui protegir de l'oxidació. L'estudi de casos i controls EURAMIC (Kardinaal *et al.*, 1993) va observar una relació inversa entre la concentració de β -carotè i la incidència d'infarts de miocardi en homes fumadors, però altres estudis d'intervenció no han trobat cap efecte beneficiós de la suplementació amb β -carotè. Estudis realitzats amb models de membrana han observat que la inhibició de la peroxidació produïda per la vitamina E i el β -carotè junts és d'una

intensitat major a la suma de les inhibicions individuals. Sembla que el β -carotè actua de manera sinèrgica amb la vitamina E (Nicki *et al.*, 1995).

b) CÀNCER. La vitamina A i els seus precursors s'han relacionat amb la prevenció del càncer. Les propietats anticanceroses d'aquests productes es relacionen amb la seva funció d'antioxidants. Així, el β -carotè pot reaccionar amb radicals peroxil de manera molt eficient *in vitro* (Levin *et al.*, 1997), però no es pot reciclar, i *in vivo* perdria gran part de la seva efectivitat. Això també s'ha observat en el retinol, però encara amb menor eficàcia (Tsuchiya *et al.*, 1992). D'altra banda, sembla que el β -carotè protegeix dels danys cromosòmics produïts pels raigs X (Umegaki, 1994).

La interacció del β -carotè amb els radicals peroxil dona lloc a un radical β -carotil, que pot seguir diferents vies:

1) Pot reaccionar amb oxigen i donar lloc a un radical peroxil amb activitat prooxidant. Això es produiria a llocs amb una elevada pressió d'oxigen (p. ex., el pulmó).

2) Pot reaccionar amb un altre radical peroxil, quan la pressió d'oxigen és baixa, i donar lloc a compostos no radicalaris, la qual cosa aturaria la cadena de peroxidació.

3) Pot seguir altres vies de degradació.

Diferents estudis epidemiològics, prospectius i retrospectius, i experiments amb cultius cel·lulars i en models animals han mostrat que la ingesta d'aliments rics en retinol i β -carotè té un efecte preventiu contra el desenvolupament d'alguns tipus de càncer, especialment broncopulmonars (Poppel, 1993; Gerster, 1995; Kaaks *et al.*, 1998). Però també existeixen estudis d'intervenció que no han trobat aquest efecte beneficiós (The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Group, 1994; Omenn *et al.*, 1996); fins i tot, el grup d'individus fumadors suplementats amb dosis elevades de β -carotè han mostrat un increment de la incidència i la mortalitat per càncer, comparat amb el grup control sense suplementació.

c) SISTEMA IMMUNITARI. Les evidències de l'essencialitat de la vitamina A per al correcte funcionament del sistema immunitari es basen en estudis observacionals, *in vitro*, assaigs clínics i models experimentals en animals. Dels estudis realitzats en humans s'han obtingut les següents evidències (Ramón i Ribas, 1997):

1) Diverses malalties infeccioses estan relacionades amb dèficits de vitamina A.

2) Les deficiències de vitamina A produeixen un augment de la morbimortalitat per malalties infeccioses.

3) El dèficit de vitamina A produeix canvis i alteracions específiques al sistema immunitari.

- 4) La vitamina A i els seus metabòlits són essencials per al creixement i el funcionament de les cèl·lules T i B.
- 5) La suplementació amb vitamina A millora el sistema immunitari humà.
- 6) La suplementació, o fortificació d'aliments, amb vitamina A redueix la morbidimortalitat per malalties infeccioses de la població infantil.

La taula 3 mostra les alteracions del sistema immunitari degudes al dèficit de vitamina A o dels seus metabòlits, encara que no es coneix com actua aquesta vitamina en algunes d'aquestes funcions.

TAULA 3
Vitamina A i immunitat

	<i>Efecte del dèficit de vitamina A o dels seus metabòlits</i>
Teixit limfàtic	Atròfia del timus, la melsa i els nòduls limfàtics
Mucoses	Disminució de la secreció de IgA
Subpoblacions limfocítiques	CD4 disminuïts
Limfòcits T	Activació disminuïda
Limfòcits B	Producció de Ig disminuïda
Resposta antigènica	Disminuïda
Producció de citocines	Disminuïda
Fagocitosi	Disminuïda
Cèl·lules assassines naturals (NK)	Activitat disminuïda

Font: Ramón i Ribas, 1997.

4.1.5. *Toxicitat*

La vitamina A és, de totes les vitamines liposolubles, la que presenta un major potencial tòxic. Els quadres per intoxicació per retinol són poc freqüents, però poden ser causats per ingestes elevades durant llargs períodes de temps. La simptomatologia que produeix la intoxicació és: descamació de la pell, sequedat de les mucoses, vòmits, pèrdua de la gana, anomalies òssies, visió borrosa, danys hepàtics, etc. (Entrala i Gil, 2000). Alguns d'aquests efectes són reversibles, però d'altres —dany hepàtic, anomalies òssies, etc.— poden persistir (Bendich i Langseth, 1989). El consum elevat de vitamina A en dones embarassades produeix, amb una incidència elevada, avortaments i malformacions del fetus (Entrala i Gil, 2000).

La toxicitat per carotenoides és baixa, per la seva reduïda capacitat d'absorció a dosis elevades i perquè la transformació en retinol és molt limitada. La conseqüència d'un consum elevat de carotenoides és una pigmentació groga del teixit adipós, però diferents estudis han trobat que la ingesta elevada i prolonga-

da de β -carotè pot contribuir a l'aparició (en lloc de prevenir-la) de certs tipus de càncer pulmonars, especialment en fumadors (Diplock, 1995; Maham i Es-cott-Stump, 1998).

4.1.6. *Recomanacions*

Les recomanacions de vitamines són modificades cada cert temps i tenen en compte l'edat, el sexe i, en el cas de les dones, les situacions d'embaràs i lactància. Les modificacions són degudes a l'aparició d'estudis que modifiquen el coneixement d'aquests compostos i les seves necessitats, i fan que es reconsiderin els valors proposats. Així, la taula 4 mostra les recomanacions de vitamina A expressades com a equivalents de retinol proposades per a la població espanyola segons l'edat, el sexe i el període de lactància (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, 1994). Les necessitats de vitamina A poden cobrir-se amb la ingesta de retinoides preformats o de precursors carotenoides.

TAULA 4
Recomanacions de vitamina A (equivalents de retinol)

<i>Lactants</i>		<i>Nens</i>	
0-6 mesos	450 μ g	1-6 anys	300 μ g
6-12 mesos	450 μ g	6-9 anys	400 μ g
<i>Homes</i>		<i>Dones</i>	
10-70 anys	1.000 μ g	10-70 anys	800 μ g
		Gestació	1.300 μ g

4.1.7. *Contingut de diferents aliments*

La vitamina A preformada es troba en aliments d'origen animal, normalment en forma de retinil èster (Moreiras *et al.*, 1998). El β -carotè es troba fonamentalment en fruites de color taronja fosc (mandarines, nespres, etc.) i en hortalisses d'aquest color (pastanagues, moniatos, etc.). Les verdures de color verd fosc (espinacs, bledes, etc.) també contenen quantitats importants de carotenoides, però el verd de la clorofil·la emmascara el color vermell del carotè. A la taula 5 es mostra el contingut de diferents aliments rics en vitamina A.

TAULA 5
Contingut en vitamina A de diferents aliments

$\mu\text{g} / 100 \text{ g}$	Equivalents retinol	Retinol	Carotens
Formatge	280-495	210-385	135-220
Mantega	828	750	470
Rovell d'ou	1.000	1.000	0
Fetge	13.540	13.524	100
Foie gras	8.300	8.300	0
Cloïsses	250	250	0
Moniato	667	0	4.002
Pastanaga	1.333	0	7.998
Angules	1.000	1.000	0
Bledes	338	0	2.028

Font: González, 1999.

4.2. VITAMINA E

Sota el nom de *vitamina E* s'inclouen vuit compostos liposolubles naturals: quatre tocoferols (α , β , γ i δ) i quatre tocotrienols (α , β , γ i δ). La diferència entre aquests grups es troba a la seva estructura química i al seu grau d'activitat biològica (González, 1999). El grup més important és el dels tocoferols (figura 6), constituïts per un nucli benzopiran o croman, substituït a la posició 2 per una cadena saturada (Fernholz, 1938), i el grup hidroxil de la posició 6 de l'anell pot trobar-se esterificat, però per manifestar activitat vitamínica ha d'estar lliure. El grup fenòlic permet la fixació de radicals lliures i, per tant, és el responsable de la capacitat antioxidant. La cadena saturada determina la liposolubilitat i facilita la retenció de la vitamina E per les membranes biològiques (Fritsma, 1983).

D'aquests compostos, l' α -tocopherol és el de més activitat biològica, tant vitamínica com antioxidant (Weiser i Vecchi, 1982). A l'home també és el més abundant a les membranes cel·lulars, tot i que les formes β , γ i δ -tocopherol siguin les més abundants a les plantes i que la nostra dieta sigui rica en γ -tocopherol (Farrell *et al.*, 1978). Això és degut al fet que l' α -tocopherol presenta una millor absorció intestinal i queda més retingut pels teixits.

Quan es va sintetitzar per primera vegada l' α -tocopherol, es va veure que el producte de síntesi era menys actiu biològicament que el natural. Això és degut al fet que la molècula posseeix centres asimètrics que, a la síntesi, donen lloc a estereoisòmers. Així, el producte sintetitzat presenta vuit isòmers, i es coneix com a *rac- α -tocopherol* (abans *dl-tocopherol*). L' α -tocopherol natural només està

constituït pel RRR- α -tocoferol (abans *d*- α -tocoferol). L'activitat del rac- α -tocoferol és el 74 % de la del RRR- α -tocoferol (Diplock, 1985; National Research Council, 1989).

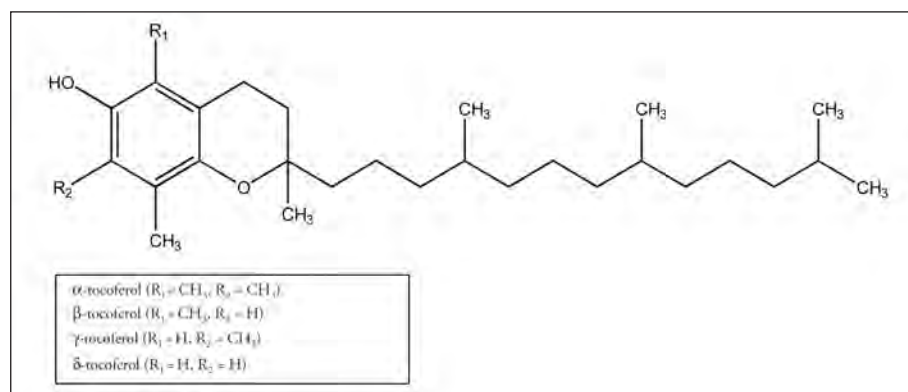


FIGURA 6. Estructura química dels tocoferols.

L'activitat d'1 mg d'acetat de rac- α -tocoferol ha estat definida com equivalent a 1 unitat internacional (UI) de vitamina E. Les equivalències a UI d'altres formes de vitamina E són les següents: 1 mg de rac- α -tocoferol equival a 1,1 UI de vitamina E, 1 mg d'acetat de RRR- α -tocoferol equival a 1,36 UI i 1 mg de RRR- α -tocoferol equival a 1,49 UI. Amb finalitats dietètiques, l'activitat vitamina E s'expressa en forma d'equivalents de RRR- α -tocoferol (ET), i 1 mg d'ET equival a 1,49 UI.

4.2.1. Absorció

L'absorció de la vitamina E depèn dels mateixos factors que estan implicats en l'absorció d'altres lípids de la dieta. S'ha d'aconseguir una correcta emulsió, solubilització en micel·les, permeabilitat a la membrana dels enteròcits, incorporació als quilomicrons i transport a la circulació mitjançant la limfa. Per tant, qualsevol alteració que es produeixi al metabolisme dels lípids afectarà l'absorció de vitamina E.

La vitamina E se solubilitza amb els greixos a la llum intestinal en forma de micel·les, gràcies a l'ajut de les sals biliars. La correcta absorció de la vitamina E depèn de la hidròlisi dels èsters de l' α -tocoferol, puix que només la forma alcohòlica s'absorbeix. El principal enzim que hidrolitza aquests enllaços èsters és l'esterasa pancreàtica (Muller *et al.*, 1976).

En general, l'absorció de la vitamina E és incompleta, només se n'absorbeix un 10-40 %, depenent de la formulació, la forma i la freqüència en què se subministra (Cohn *et al.*, 1992). La dosi ingerida influeix en l'absorció: quan s'augmenta la quantitat ingerida disminueix el percentatge d'absorció (Traber *et al.*, 1986). D'altra banda, la ingesta simultània amb lípids augmenta l'absorció de la vitamina E, però amb fibra en disminueix la biodisponibilitat (Omaye i Chow, 1984).

4.2.2. *Transport i distribució*

El procés pel qual la vitamina E dietètica és transportada fins als quilomicros encara és desconegut: és possible que hi participin processos d'endocitosi, difusió passiva o transport per proteïnes (Cohn *et al.*, 1992; Drevon, 1993). Els quilomicros són secretats a la circulació limfàtica i la vitamina E és transportada en el plasma per lipoproteïnes (Bender i Bender, 1997) o unida a la proteïna hepàtica de transferència d' α -tocoferol (Traber i Aray, 1999).

Totes les lipoproteïnes contenen α -tocoferol, i existeix una transferència d' α -tocoferol entre unes i altres (Kostner *et al.*, 1995). Les LDL i les HDL (lipoproteïnes d'alta densitat) són les principals transportadores d' α -tocoferol a l'ésser humà. Sembla que existeixen diferències en la distribució de l' α -tocoferol a les lipoproteïnes en funció del sexe: els homes presenten major quantitat d' α -tocoferol a les HDL que a les LDL, mentre que a les dones és a l'inrevés. També s'ha observat que les LDL mostren una certa discriminació estereoquímica envers els isòmers de l' α -tocoferol; els isòmers RRR- i SRR- α -tocoferol es troben en la mateixa proporció als quilomicros, en canvi, les LDL incorporen preferentment el RRR- α -tocoferol.

L' α -tocoferol s'acumula a tots els teixits, però majoritàriament al fetge (75%). Els teixits extrahepàtics incorporen la vitamina E a les membranes per endocitosi de les lipoproteïnes (Paul *et al.*, 1996).

4.2.3. *Excreció*

L' α -tocoferol i les seves formes oxidades (àcid tocoferòlic, tocoferilquinona i tocoferonolactona) s'excreten, per via biliar, per les femtes. El principal producte d'oxidació hepàtica de l' α -tocoferol és l' α -tocoferilquinona, que és reduït a hidroquinona que es pot conjuguar amb l'àcid glucurònic i excretar-se amb la bilis o degradar-se a àcid α -tocoferòlic, conjuguar-se i excretar-se per l'orina (Drevon, 1993).

4.2.4. Funcions

a) ANTIOXIDANT. Diversos estudis mostren una relació entre baixes ingestes de vitamina E i alt risc de malaltia cardiovascular (Benzie, 1996). D'altra banda, estudis prospectius mostren que la suplementació a llarg termini amb dosis superiors a 100 UI/dia de vitamina E protegeix del risc de sofrir malalties cardiovasculars (Rimm *et al.*, 1993; Stampfer *et al.*, 1993; Morrissey i Sheehy, 1999). L'efecte antiaterogènic de l' α -tocoferol s'atribueix principalment a la prevenció de la formació de LDL oxidades i també a altres efectes com la inhibició de l'agregació plaquetària i de la proliferació de cèl·lules musculars llires (Benzie, 1996).

La vitamina E impedeix la propagació de l'oxidació, elimina els radicals lliures de les biomembranes i també protegeix enzims, proteïnes i ADN (Packer, 1991), així com la vitamina A i els carotens (Sies *et al.*, 1992). La vitamina E actua donant un protó als radicals lliures formats en la peroxidació dels àcids grassos i els neutralitza. Així, la vitamina E es transforma en un radical lliure (radical tocoferoxil), però aquesta forma radicalària de la vitamina E és molt estable i no dóna lloc a reaccions en cadena, i s'atura la peroxidació lipídica.

L' α -tocoferol, tot i la seva baixa concentració a les LDL (sis molècules per LDL), és el principal antioxidant liposoluble (Esterbauer *et al.*, 1992). El seu efecte antioxidant s'amplifica gràcies a l'acció regeneradora d'altres reductors presents al plasma, especialment de la vitamina C (Packer, 1992). La vitamina C pot reduir el radical tocoferoxil a α -tocoferol, amb la qual cosa es regenera la vitamina E i se n'augmenta l'efectivitat (May *et al.*, 1996). L'estudi ASAP (*Antioxidant supplementation in atherosclerosis prevention*) (Salonen *et al.*, 2000) va concloure que la suplementació combinada amb dosis elevades de vitamines E i C al llarg de tres anys retarda la progressió de l'aterosclerosi, però no va trobar cap efecte en la suplementació per separat d'aquestes vitamines.

La taula 6 mostra els assaigs clínics que s'estan fent per valorar l'eficàcia de la suplementació dietètica amb antioxidants en la prevenció de les malalties cardiovasculars (Salonen, 1999).

b) CÀNCER. La vitamina E s'ha relacionat amb la prevenció i el desenvolupament de diferents tipus de càncer. Sembla que és eficaç contra els compostos carcinogènics i els promotors, i que el seu mecanisme d'acció està relacionat amb les seves propietats antioxidants i l'efecte sobre la immunitat cel·lular (Faré, 1999).

Diversos estudis han demostrat que una ingesta elevada de vitamina E redueix el risc de càncer de mama (Favero *et al.*, 1998), i en estudis *in vitro* s'ha observat una reducció de la proliferació de les cèl·lules de càncer de mama i de pròstata (Sigounas *et al.*, 1997), però altres estudis no han estat conclouents d'aquest efecte protector contra el càncer (Dorgan *et al.*, 1998; Goodman *et al.*, 1998).

TAULA 6
Assaigs clínics sobre l'efecte de les vitamines

<i>Estudi</i>	<i>Participants</i>	<i>n.</i>	<i>Vitamines (dosis)</i>	<i>Objectius</i>
ASAP	Homes i dones d'alt risc	520	Vitamina E (200 mg/dia) i/o vitamina C (500 mg/dia)	Progressió de l'aterosclerosi, hipertensió, cataractes i malalties cardiovasculars en sis anys
SU.VI.MAX	Homes i dones sans	13.000	Vitamina A, vitamina C, beta-carotè, zinc i seleni	Diferents paràmetres relacionats amb les malalties cardiovasculars i el càncer
Women's Health Study	Dones sanes de 40 a 84 anys	40.000	Vitamina E (600 mg/dia) i beta-carotè (50 mg/dia)	Embòlia i mortalitat per malalties cardiovasculars
Heart Protect Study	Homes i dones amb alt risc d'infart	18.000	Vitamina E (600 mg/dia), beta-carotè (20 mg/dia) i vitamina C (250 mg/dia)	Successos coronaris i mortalitat total
WACS	Dones amb malalties cardiovasculars	8.000	Vitamina E (400 UI/dia) o beta-carotè (20 mg/dia) o vitamina C (1 g/dia)	Embòlia i mortalitat per malalties cardiovasculars
HOPE STUDY	Homes i dones amb alt risc d'infart	9.000	Vitamina E	Embòlia i mortalitat per malalties cardiovasculars
GISSI	Homes i dones amb infart recent	12.000	Vitamina E (300 mg/dia)	Mortalitat total
Health Professional's Follow-up Study	Pacients amb angina de pit, diabetis o embòlia	20.000	Vitamina E (600 UI/dia), beta-carotè (20 mg/dia) i vitamina C (250 g/dia)	Mortalitat total

c) SISTEMA IMMUNITARI. La relació de la vitamina E i el sistema immunitari sembla que està lligada directament amb la seva capacitat antioxidant. Això és degut al fet que la resposta immunitària està associada a un augment de la producció de radicals lliures, que poden atacar els àcids grassos poliinsaturats de les membranes de les cèl·lules immunes. La deficiència de vitamina E s'associa amb una resposta immunitària deteriorada, amb afectació de la funció quimiotàctica i fagocitària de neutròfils i macròfags (Mataix i Marcos, 2002).

La suplementació amb vitamina E millora la resposta immunitària: aquest efecte és més accentuat en el cas de la població anciana (Ramón i Ribas, 1997). Dosis de vitamina E superiors a les recomanacions produeixen un augment de la resposta immunitària i milloren la resistència davant diferents microorganismes (Meydani, 1995).

4.2.5. Toxicitat

La toxicitat de la vitamina E en adults és baixa. Estudis en animals suplementats amb dosis elevades de vitamina E no han trobat efectes teratogènics, mutagènics o carcinogènics (Diplock, 1995). Altres estudis no han detectat problemes en adults sotmesos a una ingesta de dosis de cinquanta a cent vegades superiors a les recomanades (Igarashi, 1993; Diplock, 1995; NRC, 1989), encara que la ingesta d'uns quants grams de vitamina E en una sola presa pot produir diarrea (Diplock, 1985). Brown *et al.* (1997) observaren que la suplementació durant vint setmanes amb dosis diàries d'1,05 g de RRR- α -tocoferol (més de sis vegades la quantitat recomanada) pot tenir efectes prooxidants.

D'altra banda, els pacients sotmesos a medicació amb anticoagulants orals no han d'ingerir dosis elevades de vitamina E, car aquesta potencia els efectes dels anticoagulants i poden sofrir hemorràgies (Igarashi, 1993). A més a més, en nadons de baix pes elevades dosis de vitamina E poden produir enterocolitis necrotitzant (Alerany *et al.*, 2001).

4.2.6. Recomanacions

Les recomanacions de vitamines són modificades cada cert temps i tenen en compte l'edat, el sexe i, en el cas de les dones, les situacions d'embaràs i lactància. Les modificacions són degudes a l'aparició d'estudis que modifiquen el coneixement d'aquests compostos i les seves necessitats, i fan que es reconsiderin els valors proposats. Així, la taula 7 mostra les recomanacions de vitamina E per a la població espanyola (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, 1994). En el cas de la vitamina E, les recomanacions per a homes i dones són les mateixes i estan expressades en mil·ligrams d' α -tocoferol.

TAULA 7
Recomanacions de vitamina E

Lactants		Nens	
0-12 mesos	6 mg	4-6 anys	7 mg
1-4 anys	6 mg	6-9 anys	8 mg
Homes i dones		Dones	
10-12 anys	10 mg	Gestació	15 mg
13-15 anys	11 mg	Lactància	20 mg
16 - més de 70 anys	12 mg		

Hem de tenir en compte que les necessitats de vitamina E estan relacionades amb la resta de components de la dieta: augmenten quan creix la ingesta de components que es poden oxidar o que poden promoure l'oxidació, per exemple,

àcids grassos poliinsaturats, ferro, etc. També poden existir factors mediambientals que poden augmentar les necessitats de vitamina E, perquè inicien reaccions radicalàries, com ara la contaminació, els agents químics, etc. (Papàs, 1996). Altres fets que poden augmentar les necessitats de vitamina E són l'hàbit de fumar i la pràctica d'exercici intens, per tal com el fum promou la peroxidació (Chow, 1993) i l'exercici intens provoca la formació de radicals lliures (Packer, 1991).

4.2.7. Contingut de diferents aliments

La vitamina E es troba principalment als olis vegetals i als aliments elaborats a partir d'aquests. També es pot trobar, encara que en menor proporció, als fruits secs; i, finalment, amb un baix contingut, en aliments com la carn, els greixos animals, el peix i les fruites. La taula 8 mostra el contingut en vitamina E de diferents productes.

TAULA 8
Contingut en vitamina E de diferents aliments (µg/g)

	<i>α</i> -tocoferol	<i>β</i> -tocoferol	<i>δ</i> -tocoferol	<i>γ</i> -tocoferol
<i>Olis</i>				
Blat de moro	159	50	602	
Cotó	440		387	
Oliva	100			
Gira-sol	487		51	8
Germen de blat	1.194	710	260	271
Soja	79		593	264
Palma	211		316	
<i>Carns</i>				
Vedella	6			
Porc	5			
Pollastre	3			
<i>Fruïtes</i>				
Poma	3			
Plàtan	2			
Taronja	2			
Préssec	13			

Font: Moreno, 2000.

4.3. VITAMINA C

Sota el nom de *vitamina C* s'inclouen tots els compostos amb l'activitat biològica de l'àcid ascorbic. La vitamina C la podem trobar a la natura en dues

formes químiques interconvertibles: l'àcid ascòrbic (forma reduïda) i l'àcid deshidroascòrbic (forma oxidada). Totes dues formes són funcionals biològicament i estan en equilibri fisiològic (Maham i Escott-Stump, 1998).

La forma reduïda és la que presenta una major activitat. La pèrdua d'un electró dóna lloc a la formació d'un radical relativament estable —àcid semideshidroascòrbic—, que després d'una segona oxidació dóna lloc a l'àcid deshidroascòrbic (figura 7).

La vitamina C és hidrosoluble. L'àcid ascòrbic és un derivat de l'hexosa; les plantes i molts animals poden sintetitzar-lo a partir de glucosa i galactosa, però els humans i alguns animals no poden realitzar la síntesi perquè no posseeixen l'enzim terminal d'aquest procés, la L-gulano- γ -lactona oxidasa (Mataix i Ochoa, 2002).

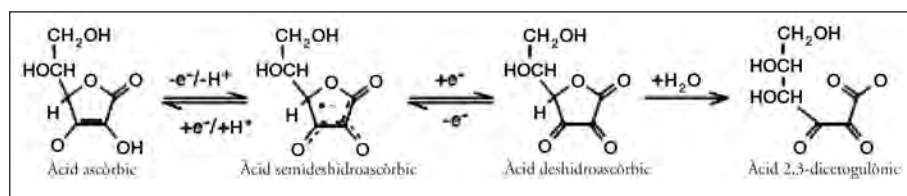


FIGURA 7. L'àcid ascòrbic i els seus compostos de reducció.

4.3.1. Absorció

L'absorció de la vitamina C es produeix a l'intestí prim, majoritàriament al duodè i al jejú, mitjançant un sistema saturable de transport actiu dependent de sodi i energia (Berdanier, 1998). L'absorció presenta una eficàcia elevada (90 %) en ingestes baixes o normals d'àcid ascòrbic (20-120 mg), però quan n'augmenta la quantitat ingerida en disminueix l'absorció (16 % per ingestes de 12 g) (Sauberlich, 1985). L'absorció de la vitamina C està afectada negativament per dietes riques en zinc i pectina (Maham i Escott-Stump, 1998). L'absorció de l'àcid deshidroascòrbic no es coneix gaire bé: sembla que s'absorbeix per difusió facilitada, encara que hi poden intervenir altres mecanismes.

4.3.2. Transport i distribució

L'àcid ascòrbic és transportat pel plasma fonamentalment com a ascorbat, i el transport a l'interior de les cèl·lules sanguínies és en forma de deshidroascorbat, ja que la membrana és més permeable a aquesta forma. Una vegada a l'interior es transforma en ascorbat. La concentració plasmàtica de vitamina C és aproximadament d'1 mg/dl. Els teixits tenen una concentració en vitamina C

més gran que la del plasma. S'ha suggerit l'existència d'un transport actiu, dependent de sodi, que permet l'entrada als teixits en forma d'ascorbat (Mataix i Ochoa, 2002). La vitamina C es distribueix pels teixits de l'organisme, amb major concentració en aquells teixits on el metabolisme és més intens (glàndules, fetge, melsa, cervell, etc.).

4.3.3. Excreció

El contingut total de vitamina C a l'organisme humà és de 1.500 mg. No s'han trobat quantitats superiors a aquesta, així que l'excés de vitamina C consumit és excretat. L'àcid ascòrbic i els seus metabòlits (se n'han trobat més de cinquanta) s'excreten per l'orina. Els principals metabòlits excretats són l'ascorbat-2-sulfat, l'àcid oxàlic, l'ascorbat, el deshidroascorbat i l'àcid 2,3-dicetogulònic. Als ronyons hi ha un mecanisme de reabsorció molt eficient d'àcid ascòrbic amb la finalitat de conservar-ne per a moments de necessitat. Quan la concentració de vitamina C és més gran que la capacitat de reabsorció (hi ha un excés de vitamina C), l'àcid ascòrbic apareix a l'orina. El consum diari d'àcid ascòrbic de l'organisme és de 60 mg (Berdanier, 1998).

4.3.4. Funcions

Les accions de la vitamina C són moltes i importants, encara que en alguns casos no se'n coneix el mecanisme. Algunes de les funcions de la vitamina C són les d'actuar de cofactor o cosubstrat d'un mínim de vuit enzims, sobre el metabolisme de determinats oligoelements, sobre el sistema immunitari i com a antioxidant.

a) ANTIOXIDANT. La capacitat antioxidant de l'àcid ascòrbic es mostra a la taula 9. L'àcid ascòrbic pot sofrir dos processos d'oxidació monovalents consecutius, i donar lloc al radical semihidroascorbat ($\text{Asc}^{\cdot-}$), que és relativament estable. També pot regenerar la vitamina E reduint el radical tocoferoxil, encara que no es coneix l'abast d'aquesta reacció *in vivo*.

TAULA 9
Interacció de la vitamina C amb radicals

$\text{AscH} + \text{OH}^{\cdot}$	$\rightarrow$	$\text{Asc}^{\cdot-} + \text{H}_2\text{O}$
$\text{AscH} + \text{O}_2^{\cdot-}$	$\rightarrow$	$\text{Asc}^{\cdot-} + \text{H}_2\text{O}_2$
$\text{AscH} + \text{L}^{\cdot}$	$\rightarrow$	$\text{Asc}^{\cdot-} + \text{LH}$
$\text{AscH} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$	$\rightarrow$	$\text{Asc}^{\cdot-} + 2 \text{H}_2\text{O}$
$\text{AscH} + \text{To}^{\cdot}$	$\rightarrow$	$\text{Asc}^{\cdot-} + \text{ToH}$

Font: Mataix i Ochoa, 2002.

La vitamina C també pot ser regenerada a àcid ascòrbic per diferents mecanismes (taula 10).

D'altra banda, s'ha observat una certa activitat prooxidant de la vitamina C, que s'explica per la seva capacitat de reduir metalls de transició com el Fe^{3+} i el Cu^{2+} a Fe^{2+} i Cu^+ , respectivament, implicats en reaccions generadores de radicals lliures. Aquesta potencial capacitat oxidant estaria neutralitzada per altres antioxidants. A més, *in vivo* el ferro es troba unit a proteïnes i no pot ser reduït.

TAULA 10
Regeneració de la vitamina C

$2 \text{ Asc}^{\cdot-} + \text{NADH} + \text{H}^+$	$\rightarrow$	$2 \text{ AscH} + \text{NAD}^+$
$2 \text{ DHA} + 2 \text{ GSH}$	$\rightarrow$	$2 \text{ AscH} + \text{GSSH}$
$2 \text{ Asc}^{\cdot-} + 2 \text{ GSH}$	$\rightarrow$	$2 \text{ AscH} + \text{GSSH}$
$2 \text{ Asc}^{\cdot-} + \text{H}^+$	$\rightarrow$	$\text{AscH} + \text{Asc}^{\cdot-}$

Font: Mataix i Ochoa, 2002.

La vitamina C és un bon antioxidant quan els radicals lliures es formen a la fase aquosa, però és menys efectiva a les membranes, puix que, a causa de la seva naturalesa hidrofílica, no pot penetrar-hi. Tot i això, és molt important en la protecció de l'oxidació de les LDL i les membranes en general, perquè exerceix un efecte sinèrgic amb la vitamina E, i redueix el radical tocoferoxil i regenera la vitamina E (Packer, 1992; May *et al.*, 1996).

Diversos estudis epidemiològics han observat una relació inversa entre la ingesta d'àcid ascòrbic i la incidència de malalties cardiovasculars (Riemersma, 1994). També han observat que grups de risc de patir aquestes malalties (diabètics i fumadors) presenten concentracions plasmàtiques baixes de vitamina C (Chow, 1993).

L'estudi ASAP va concloure que la suplementació combinada amb dosis elevades de vitamines E i C al llarg de tres anys retarden la progressió de l'aterosclerosi, però no va trobar cap efecte en la suplementació per separat d'aquestes vitamines.

b) SISTEMA IMMUNITARI. La vitamina C ha estat, i encara és, la que més interès ha generat en relació amb la seva possible influència sobre el sistema immunitari i amb la prevenció d'infeccions. La taula 11 mostra les interaccions entre dèficit de vitamina C i funció immunitària.

TAULA 11
Interaccions entre vitamina C i immunitat

	<i>Efecte del dèficit de vitamina C</i>
Susceptibilitat a les infeccions	Augmentada
Recompte limfocitari	Percentatge de limfòcits T disminuït
Hipersensibilitat retardada	Disminuïda
Producció d'anticossos	No es modifica
Neutròfils	Motilitat disminuïda
	Activitat metabòlica disminuïda
Macròfags	Mesura i motilitat disminuïdes
	Fragilitat incrementada
Producció d'interferó	Pot alterar-se

Font: Ramón i Ribas, 1997.

De totes les possibles funcions de la vitamina C les més estudiades són la influència en la mobilitat dels neutròfils i la sensibilitat retardada. Les cèl·lules fagocitàries i els leucòcits presenten altes concentracions de vitamina C, possiblement per evitar l'autooxidació pels radicals produïts per realitzar la seva funció. Jacob *et al.* (1991) van observar que quan es disminuïa el consum de vitamina C en adults sans disminuïa significativament la immunitat retardada a diferents antígens.

c) CÀNCER. L'efecte protector més important de la vitamina C es relaciona amb el càncer d'estómac i les nitrosamines, compostos carcinogènics formats per la reacció de nitrits amb amines. S'ha observat que la vitamina C inhibeix la formació de nitrosamines en reaccionar amb els nitrits, fet de molta importància perquè molts aliments contenen nitrats, precursors dels nitrits. D'altra banda, la vitamina C, pel seu efecte antioxidant, es considera un protector contra l'aparició de càncer (Mataix i Serra, 2002).

4.3.5. Toxicitat

En el cas de la vitamina C no es pot parlar de toxicitat, perquè no s'acumula a l'organisme i els excessos són eliminats amb un augment de l'excreció renal. Tot i això, s'han observat alguns efectes adversos: la ingesta elevada de vitamina C produeix diarrees causades per l'efecte osmòtic de la vitamina no absorbida.

Un dels metabòlits de la vitamina C és l'àcid oxàlic, de manera que s'especula que ingestes elevades puguin produir litiasi renal per precipitació de cristalls d'oxalat, però estudis recents mostren que una ingesta de 90 g/dia de vitamina C només produeix un petit augment a l'orina de la concentració d'àcid oxàlic (Maham i Escott-Stump, 1998).

Un altre efecte observat és que dosis molt grans de vitamina C redueixen els nivells sanguinis de vitamina B₁₂.

4.3.6. *Recomanacions*

La taula 12 mostra les recomanacions de vitamina C proposades per a la població espanyola (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, 1994). Les recomanacions de vitamina C per a homes i dones són les mateixes i estan expressades en mil·ligrams d'àcid ascorbic.

TAULA 12
Recomanacions de vitamina C

<i>Lactants</i>		<i>Nens</i>	
0-12 mesos	50 mg	1-9 anys	55 mg
<i>Homes i dones</i>		<i>Dones</i>	
9 - més de 70 anys	60 mg	Gestació	80 mg
		Lactància	85 mg

4.3.7. *Contingut de diferents aliments*

La vitamina C es troba principalment en aliments d'origen vegetal. La taula 13 mostra el contingut en vitamina C de diferents productes. S'ha de tenir en compte que la vitamina C és molt inestable i es degrada en medi àcid, bàsic, per la llum, la calor, i s'oxida amb facilitat en presència d'ions metàl·lics. Així, el processament, la conservació i la manipulació culinària dels aliments poden influir negativament en el contingut de vitamina C. Alguns exemples d'aquestes pèrdues són: la vitamina C de la llet es degrada totalment després de vint minuts d'exposició a la llum; les patates emmagatzemades perden el 40 % de vitamina C als sis mesos; la calor disminueix el contingut en vitamina C: com més exposició, més destrucció; la vitamina C és molt hidrosoluble (300 g/l d'aigua): quan bullim verdures es produeix destrucció de vitamina C per la calor i pèrdues per solubilització d'aquesta a l'aigua.

TAULA 13
Contingut en vitamina C d'alguns aliments (mg / 100 g de porció comestible (PC))

<i>Aliments</i>	<i>mg / 100 g PC</i>	<i>Aliments</i>	<i>mg / 100 g PC</i>
Pebrot	131	Bledes	20
Kiwi	71	Cebes	19
Coliflor	65	Patata	18
Llimona	50	Fetge	15
Taronja	50	Enciam	12
Espinacs	30	All	11
Espàrrecs	26	Ronyons	11
Carbassó	22	Poma	10

Font: López Sobaler, 2000.

4.4. COMPOSTOS FENÒLICS

Sota aquesta denominació s'inclouen milers de compostos. Els compostos fenòlics s'originen en el món vegetal. Són uns dels principals metabòlits secundaris de les plantes, de manera que la seva presència en el món animal es deu a la ingesta d'aquestes. La síntesi qualitativa i quantitativa dels fenols a les plantes està regulada genèticament, però també hi influeixen factors externs (Bravo, 1998). A les plantes, els fenols actuen com a fitoalexines, contribueixen a la pigmentació de moltes parts de les plantes (p. ex., els antocians són els responsables de la coloració vermella, taronja, blava, púrpura o violeta de les pells de les fruites). Els compostos fenòlics influeixen en la qualitat, l'acceptabilitat i l'estabilitat dels aliments, perquè actuen com a colorants i antioxidants i influeixen en les característiques sensorials.

Els fenols els podem classificar segons l'estructura química. Així, podem diferenciar dos grans grups:

- a) *No flavonoides*. Hi trobem dos subgrups:
 - fenols no carboxílics C6, C6-C1, C6-C3
 - àcids fenols: derivats de l'àcid benzoic C6-C1
 derivats de l'àcid cinàmic C6-C3.
- b) *Flavonoides* (C6-C3-C6). Formats per dos grups benzènics units per un pont tricarbonat. Podem diferenciar els següents subgrups:
 - antocians
 - flavones, flavonones, flavonols i flavononols
 - flavonols i tanins condensats.

Els flavonoides són els compostos fenòlics més estudiats i més abundants. Tots presenten una estructura de difenilpropà (C6-C3-C6), que consisteix en dos anells aromàtics units per un pont de tres carbonis. Dins dels flavonoides, el flavonol més conegut de la dieta és la quercetina, que la podem trobar majoritàriament a les cebes i les pomes. D'altra banda, el flavonol més abundant és la catequina, que la podem trobar principalment al te, al raïm, al vi negre i al cacau. Aquests dos flavonoides es consideren els més actius pel que fa a la peroxidació lipídica.

4.4.1. Absorció, transport, distribució i excreció

Diversos estudis han investigat l'absorció i la biodisponibilitat dels flavonoides (Hollman i Katan, 1999; Scalbert i Williamson, 2000), però no es coneix acuradament l'absorció ni el metabolisme d'aquests compostos. Als aliments, els flavonoides estan units a una o més molècules de sucre (forma glicosilada) o lliures (Rice-Evans *et al.*, 1997), i això fa que l'absorció sigui diferent.

Al principi es pensava que l'absorció dels flavonoides de la dieta era gairebé negligible, perquè la majoria dels flavonoides es troben glicosilats, i es creia que només es podien absorbir les aglicones lliures, perquè no hi havia enzims a l'intestí que poguessin hidrolitzar els enllaços glucosídics (Kuhnau, 1976). Estudis recents han demostrat que la biodisponibilitat dels flavonoides és major del que es pensava (Hollman *et al.*, 1995; Hollman *et al.*, 1997; Moon *et al.*, 2000).

A l'intestí, els glicòsids poden alliberar les seves aglicones per l'acció de la β -glucosidasa de la mucosa intestinal, i això permet l'absorció de les aglicones (Brown, 1980; Scalbert i Williamson, 2000). També hi ha evidències que els glucòsids poden ser absorbits a l'intestí prim (Hollman *et al.*, 1995; Mauri *et al.*, 1999; Paganga i Rice-Evans, 1997). Els glicòsids que no s'hidrolitzen a l'intestí prim (p. ex., els de ramnosa) arriben al còlon, on són hidrolitzats per la microflora, i alliberen les aglicones, però aquestes són majoritàriament hidrolitzades per la microflora i gairebé no s'absorbeixen (Scalbert i Williamson, 2000).

Els flavonoides absorbits arriben al fetge, on poden ser metabolitzats i o bé són excretats amb la bilis a l'intestí prim, i llavors arriben al còlon, on són transformats per la microflora i poden tornar a ser absorbits, o bé arriben al plasma, modificats o no (Hollman i Katan, 1998; Scalbert i Williamson, 2000). No es té gaire informació sobre el transport dels flavonoides al plasma: estudis *in vitro* han trobat diferents afinitats de diferents flavonoides per l'albumina i per les LDL (Belguendouz *et al.*, 1998; Boulton *et al.*, 1998). Finalment, els flavonoides i els seus metabòlits són excretats per l'orina.

4.4.2. Funcions

a) ANTIOXIDANT. Actualment existeix un gran interès en l'estudi dels compostos fenòlics degut a la seva capacitat antioxidant (capten radicals lliures i quelen metalls) i a les possibles implicacions en la salut humana (prevenció de càncer i malalties cardiovasculars) (Visioli i Galli, 1998). El grup dels flavonoides és el més estès a la natura, i dins d'aquests el subgrup dels flavonols és el que presenta una major activitat antioxidant (Rice-Evans *et al.*, 1996; Robards *et al.*, 1999).

L'estudi de les propietats antioxidants dels compostos fenòlics encara no està gaire avançat. El principal problema és que existeixen divergències entre les seves propietats en estudis *in vitro* i *in vivo*. A més a més, la majoria d'estudis fets *in vivo* han estat realitzats en animals d'experimentació i, per tant, no són totalment extrapolables a l'home.

Tot i això, es pensa que els flavonoides poden inhibir la peroxidació lipídica a la bicapa de fosfolípids de les membranes. A diferència de les vitamines C i E, que es troben a la fase aquosa i a la bicapa, respectivament, els flavonoides es poden localitzar entre aquestes dues fases ateses les seves característiques hidrofíliques. Llavors, els flavonoides reaccionarien amb els radicals a la interfase de la membrana i evitarien la progressió de la reacció radicalària (Ross i Kasum, 2002). Se sap que els flavonoides retarden la utilització de la vitamina E com a antioxidant, però es desconeix si això és degut al fet que reaccionen abans que la vitamina E amb els radicals, i la protegeixen, i/o es regeneren les formes radicalàries de la vitamina E a vitamina E (De Whalley *et al.*, 1990; Kagan *et al.*, 1992). També s'atribueix als flavonoides la capacitat de protegir i/o potenciar els antioxidants endògens. Molts flavonoides han mostrat que poden alleujar l'estrès oxidatiu i induir l'activitat de la glutatió-S-transferasa. Aquest enzim protegeix les cèl·lules dels radicals lliures (Fiander i Schneider, 2000).

L'interès dels compostos fenòlics com a antioxidants va sorgir com a conseqüència del fet que, el 1989, el projecte MONICA de l'OMS va trobar que les taxes de mortalitat per malalties cardiovasculars a França estaven molt per sota de les trobades a d'altres països industrialitzats (EUA i el Regne Unit). Això era sorprenent perquè el consum de greixos saturats i els nivells de colesterol plasmàtic eren similars en totes aquestes poblacions. Aquest fet contradictori es va anomenar *la paradoxa francesa*. El factor responsable d'aquesta correlació negativa és el consum moderat de vi, producte ric en compostos fenòlics (Renaud i Lorgeril, 1992).

Estudis epidemiològics posteriors han demostrat que una ingesta rica en flavonoides es correlaciona amb un menor risc de patir malalties cardiovasculars (Hertog *et al.*, 1993; Hollman *et al.*, 1996; Hertog *et al.*, 1997): per un costat, disminueixen les taxes de colesterol i de LDL oxidada, a causa de la seva capacitat antioxidant, i, per l'altre, poden inhibir l'acció de la lipooxigenasa i la

ciclooxigenasa, i disminuir l'acció inflamatòria a la placa d'ateroma (Kinsella *et al.*, 1993).

Però estudis de l'efectivitat del vi i del te (rics en compostos fenòlics) en la seva capacitat de disminuir la susceptibilitat de les LDL a l'oxidació han trobat resultats oposats. Així, Serafini *et al.* (1998) van trobar que el consum de vi negre feia les LDL més resistents a l'oxidació, però Cacceta *et al.* (2000) no van trobar aquesta resistència a l'oxidació de les LDL. També s'han obtingut els mateixos resultats en estudis de consum de te i resistència de les LDL a l'oxidació (Ishikawa *et al.*, 1997; Hof *et al.*, 1997; Hof *et al.*, 1999).

b) CÀNCER. La capacitat com a anticancerigen dels compostos fenòlics encara es discuteix. Diferents estudis han trobat resultats a favor (Knekt *et al.*, 1997; De Stefani *et al.*, 1999; Knekt *et al.*, 2002) i en contra (Goldbohm *et al.*, 1995; Goldbohm *et al.*, 1998; Arts *et al.*, 2001) de l'efecte protector dels compostos fenòlics contra el càncer.

El possible efecte anticancerigen d'aquests compostos s'associa a la seva capacitat antioxidant i al fet que alguns compostos han demostrat que són, *in vitro*, potents inhibidors de la proliferació de les cèl·lules tumorals (Fotsis *et al.*, 1997; Nijveldt *et al.*, 2001).

c) SISTEMA IMMUNITARI. Els flavonoides poden col·laborar amb el sistema immunitari. Diferents estudis han observat que els flavonoides presenten activitat antiviral (Wang *et al.*, 1998). Alguns dels virus afectats pels flavonoides són el de l'herpes simple, la parainfluença i l'adenovirus. S'ha observat que els flavonoides interaccionen en diferents etapes de la replicació dels virus. La quercetina ha mostrat efectes antiinfecciosos i antireplicants (Kaul *et al.*, 1985), encara que la majoria d'estudis són *in vitro* i no es coneix gaire bé el seu efecte *in vivo*.

Atesa aquesta possible capacitat antiviral, els flavonoides s'han intentat utilitzar contra la sida. Diferents estudis *in vitro* han mostrat que inhibien diversos enzims implicats en la replicació (Ng *et al.*, 1997; Middleton, 1998), però no s'ha observat cap efecte en pacients infectats amb aquest virus (Vlietinck *et al.*, 1998).

4.4.3. Toxicitat

Els compostos fenòlics han estat considerats històricament antinutrients pels nutricionistes d'animals, perquè produeixen un creixement més petit del bestiar i perquè l'aviram pon menys ous. Això està provocat per l'efecte advers dels tanins en la digestibilitat de les proteïnes.

A l'ésser humà poden tenir efectes antinutricionals perquè poden interac-

cionar amb alguns minerals de la dieta. Per exemple, una ingesta molt elevada i crònica de compostos fenòlics pot interferir en l'absorció del ferro dietètic i produir anèmia. Però la toxicitat dels fenols quan la ingesta és moderada és molt petita a causa de la seva baixa absorció, un metabolisme ràpid i la presència d'un sistema molt eficaç de detoxicació. Hertog *et al.* (1993) observaren que una ingesta de fenols de l'1-5 % del total de la dieta era tòxica, però en condicions normals aquesta ingesta és impossible, puix que habitualment se'n consumeixen 26 mg/dia.

4.4.4. *Recomanacions*

Com que l'estudi dels compostos fenòlics encara no està gaire avançat no existeixen recomanacions de consum. Un inconvenient és que la majoria d'estudis s'han fet en animals d'experimentació o *in vitro*, i això limita l'extrapolació a l'home. No es coneix ben bé quants compostos fenòlics s'absorbeixen a l'intestí i estan disponibles per actuar *in vivo* com a antioxidants. Tot i això, molts són considerats com a possibles additius alimentaris antioxidants.

4.4.5. *Contingut de diferents aliments*

La interferència d'altres compostos (p. ex., vitamina C) en la determinació del contingut en compostos fenòlics i el fet que la comunitat científica no hagi arribat a un acord sobre quin és el mètode més adequat per determinar-los fan que la informació del contingut de compostos fenòlics als aliments sigui incompleta i a vegades contradictòria (Ross i Kasum, 2002). Això implica que l'estimació del consum de flavonoides sigui difícil i pugui ser un factor de confusió quan es comparen estudis epidemiològics. La taula 14 mostra el contingut estimat d'alguns compostos fenòlics en diversos aliments.

TAULA 14
Contingut en polifenols de diferents aliments (mg / 100 g)

	<i>Quercetina</i>	<i>Kampferol</i>	<i>Miricetina</i>	<i>Catequina</i>
Enciams	0,7-3,0	< 0,2	< 0,1	3
Cebes	28-49	< 0,2	< 0,1	
Endívies	< 0,1	1,5-9,5	< 0,1	
Pomes	2,1-7,2	< 0,2	< 0,1	21
Maduixes	0,8-1,0	12	< 0,1	56
Vi negre	0,4-1,6	< 0,1	0,7-0,9	25
Te verd				169

Font: Ruidavets *et al.*, 2000; Hertog *et al.*, 1992.

4.5. ZINC

El zinc és un element de transició. El seu nombre atòmic és 30 i el seu pes molecular és 65,4. Com a ió es presenta només amb una valència: Zn^{2+} . El zinc és un oligoelement essencial per a l'ésser humà (Prasad, 1963; Halsted *et al.*, 1972). La quantitat de zinc al cos oscil·la entre els dos i els tres grams.

4.5.1. Absorció

L'absorció de zinc és relativament pobra: dels 4 als 14 mg que se'n consumeixen cada dia només se'n absorbeix entre un 10 % i un 40 %, i disminueix amb l'edat. Una persona sana de 70 kg n'absorbeix d'1 a 2 mg/dia. L'absorció de zinc es produeix a l'intestí prim. En aquest procés hi estan involucrats dos mecanismes: un de difusió passiva i un altre de transport actiu mitjançant proteïnes d'unió a zinc (Berdanier, 1998). L'absorció de zinc està sota control homeostàtic i està afectada pel nivell de zinc en la dieta i per substàncies que hi interfereixen (Czajka-Narins, 1998). Així, com més zinc ingerim o com més se'n concentri a l'organisme, pitjor és l'absorció d'aquest metall (Moreno, 2000). La fibra i els fitats en disminueixen l'absorció i formen complexos que no s'absorbeixen, i el coure i el cadmi també la disminueixen, perquè competeixen amb el zinc per les proteïnes transportadores (Czajka-Narins, 1998).

4.5.2. Transport i distribució

Una vegada absorbit, el zinc és transferit de l'enteròcit al plasma. Aproximadament, un 75 % s'uneix a albúmina, un 20 % a transferrina i α -2-macroglobulina, i el 5 % que no s'uneix a cap proteïna és excretat per l'orina o per les femtes (Villa *et al.*, 1999). Llavors, el zinc és transportat fins al fetge, abans que es distribueixi a altres teixits (Czajka-Narins, 1998). Els teixits capten el zinc de la sang, especialment el fetge, el pàncrees, els ronyons, els ossos i els músculs voluntaris. Altres teixits amb elevades concentracions són la pròstata, la pell, els espermatozous i les ungles (Czajka-Narins, 1998).

El contingut de zinc dels teixits tous (p. ex., el múscul) és relativament estable i independent de la dieta en un ampli interval. En canvi, el contingut a d'altres teixits com l'os, els testicles i la sang tendeix a reflectir la ingesta. El 90 % del zinc del cos es troba als músculs i als ossos. Els nivells plasmàtics de zinc són al voltant de 100 μ g/dl (Mataix i Llopis, 2002).

4.5.3. *Excreció*

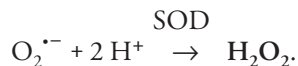
El zinc, a diferència d'altres ions, no s'emmagatzema al cos i l'excés és eliminat, majoritàriament, a través de la secreció pancreàtica, biliar i mucosa per les femtes, encara que també s'ha trobat zinc a l'orina i a la suor, però en molt baixa quantitat (Berdanier, 1998).

4.5.4. *Funcions*

Les funcions del zinc a l'organisme són moltes i encara no es coneixen totes amb exactitud.

a) **ANTIOXIDANT.** El zinc és un cofactor essencial per a més de cent vint enzims implicats en el metabolisme, dels hidrats de carboni, lípids i proteïnes, en processos de degradació i síntesi d'àcids nucleics, etc. (Ernst i Neal, 1992). D'altra banda, el zinc també participa en la síntesi hepàtica de la proteïna transportadora de retinal, i en el metabolisme de la vitamina A. El zinc, quan s'uneix a aquests enzims, els estabilitza i exposa els seus llocs actius.

El zinc també estabilitza les membranes i participa en la supressió de radicals lliures, ja que la superòxid dismutasa (SOD) (figura 8) requereix zinc i coure per actuar. Existeixen diferents tipus de SOD, distribuïdes tant intracel·lularment com en els fluids biològics extracel·lulars. La SOD catalitza la reacció d'eliminació del radical superòxid ($O_2^{\bullet-}$). El producte d'aquesta reacció és H_2O_2 , que deu ser eliminat per l'acció de la catalasa o la glutatió peroxidasa:



b) **SISTEMA IMMUNITARI.** El zinc estimula la síntesi d'ADN i ARN, afavoreix la proliferació monoclonal de limfòcits i es relaciona amb la mobilitat i l'activitat fagocitària dels macròfags en la resposta immunitària inespecífica. D'altra banda, el dèficit de zinc augmenta els nivells plasmàtics de glucocorticoides, cosa que pot afectar negativament els components del sistema immunitari i produir una disminució de la capacitat de resposta per cèl·lules i anticossos. També s'ha observat que la deficiència de zinc provoca una activitat deteriorada de les cèl·lules NK (cèl·lules assassines naturals) i una disminució de limfòcits B, i, per tant, de IgG i IgM.



FIGURA 8. Estructura química de l'enzim superòxid dismutasa.

4.5.5. Toxicitat

La toxicitat per zinc és poc freqüent. Els casos d'intoxicació descrits són resultat del consum d'aliments contaminats per cessió de zinc, pel fet d'estar envasats en recipients galvanitzats, o del consum de suplementes de zinc (Villa *et al.*, 1999).

Fins fa poc temps, el zinc ha estat considerat un oligoelement no tòxic, amb un ampli interval entre les ingestes normals i les potencialment tòxiques, però avui dia se sap que ingestes només cinc vegades superiors a les recomanades interfereixen amb el coure i produeixen anèmia per deficiència de coure (Fosmire, 1990).

El consum crònic de 100 a 300 mg/dia de zinc, a més de la deficiència de coure, pot afectar la funció immunitària (leucopènia, neutropènia, etc.) (Berdanier, 1998). La ingestió de grans quantitats de zinc provoca vòmits, dolor abdominal, deshidratació, diarrea, letàrgia i dificultat de coordinació muscular.

4.5.6. Recomanacions

Les recomanacions de zinc tenen en compte l'edat, i, en el cas de les dones, les situacions d'embaràs i lactància. La taula 15 mostra les recomanacions per a la població espanyola (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, 1994).

TAULA 15
Recomanacions de zinc

<i>Lactants</i>		<i>Nens</i>	
0-6 mesos	3 mg	1-9 anys	10 mg
6-12 mesos	5 mg		

<i>Homes i dones</i>		<i>Dones</i>	
9 - més de 70 anys	15 mg	Gestació	20 mg
		Lactància	25 mg

4.5.7. Contingut de diferents aliments

El contingut de zinc dels aliments és molt diferent i la biodisponibilitat del zinc als aliments rics en fitats (p. ex., cereals) és baixa. La taula 16 mostra el contingut de diferents aliments en zinc, expressat en mg / 100 mg d'aliment.

TAULA 16
Contingut en zinc de diferents aliments

<i>Aliments animals</i>	<i>mg / 100 g</i>	<i>Aliments vegetals</i>	<i>mg / 100 g</i>
Fetge	13,0	Llenties	8,2
Carn magra	1,3	Cigrons	6,8
Marisc	2,5	Taronges	0,5
Peix blanc	1,0	Plàtans	0,6
Peix blau	1,1	Pa	1,6
Ous	2,2	Tomàquets	0,7
Formatge	0,6	Espinacs	3,0
Llet pura	0,04	Pistatxos	7,2

Font: Mataix *et al.*, 1998.

4.6. SELENI

El seleni és un element no metàl·lic. El seu nombre atòmic és 34 i el seu pes molecular és 78,96. Com a ió es pot presentar amb tres valències: Se^{2+} , Se^{4+} i Se^{6+} . El seleni és un oligoelement essencial per a l'ésser humà, però presenta un

marge molt estret entre les quantitats necessàries i les tòxiques. La quantitat de seleni al cos oscil·la entre els tres i els quinze mil·ligrams.

4.6.1. *Absorció*

Als aliments, el seleni s'hi pot trobar com a selenoaminoàcids (selenometionina i selenocisteïna, anàlegs de la metionina i cisteïna, però en lloc de sofre tenen seleni), que són la principal font dietètica de seleni, o bé, en menor quantitat, com a selenits i selenats. L'absorció de seleni és molt eficient: s'absorbeix la majoria del seleni dels aliments, encara que la font d'aquest mineral en pot afectar una mica a l'absorció. El principal lloc d'absorció del seleni és l'intestí prim. L'absorció dels selenits és d'un 84 % i la de selenometionina, del 98 %. La selenometionina és absorbida activament pel mateix sistema d'absorció de la metionina, i els selenats són absorbits activament pel mateix sistema d'absorció dels sulfats. En canvi, la selenocisteïna i els selenits no són absorbits per transport actiu, de manera que l'absorció no està inhibida pels seus anàlegs sulfurats ni per l'estat de seleni de l'organisme (Berdanier, 1998).

4.6.2. *Transport i distribució*

El seleni és transportat de l'intestí als teixits en les VLDL i les LDL. La major part del seleni es troba al múscul esquelètic. El ronyó i el fetge són els òrgans amb major concentració de seleni; tanmateix, es troba en concentracions elevades a la melsa, els eritròcits, les ungles i el cor (Mataix i Llopis, 2002). Els valors sanguinis normals en adults estan entre 55 i 72 µg/l. A les cèl·lules, les diferents formes de seleni són convertides en selenurs, que són els substrats per la síntesi de selenoproteïnes (Berdanier, 1998).

4.6.3. *Excreció*

Els selenurs són també substrats d'enzims que produeixen metabòlits que s'excreten per l'orina. Aquest és el principal sistema de regulació per mantenir un estat de seleni òptim a l'organisme. També es produeixen pèrdues de seleni per femtes, suor i descamació de cèl·lules.

4.6.4. *Funcions*

El seleni és un component essencial de moltes proteïnes. La funció de moltes d'aquestes selenoproteïnes encara no es coneix. Les principals funcions són les següents:

a) ANTIOXIDANT. La propietat més ben estudiada del seleni és la de formar part de l'enzim glutatió peroxidasa (GSH-Px) (figura 9). Aproximadament un 36 % del seleni del cos està associat a aquest enzim. La GSH-Px es troba al citosol de les cèl·lules i al plasma, catalitza la destrucció de peròxid d'hidrogen (H_2O_2) i d'hidroperòxids dels àcids grassos poliinsaturats, i col·labora així amb la vitamina E en la interrupció de la peroxidació lipídica autocatalítica. La GSH-Px és dependent de seleni, i necessita de cofactor el glutatió, que és un tripèptid soluble amb un grup tiol lliure, que pot reaccionar directament amb els peròxids. La GSH-Px (dependent de seleni) mitjançant el glutatió (GSH) pot degradar els peròxids; l'eficàcia de la reacció depèn de la disponibilitat de GSH i de la capacitat de reduir el glutatió oxidat (GSSG); aquesta reacció la realitza la glutatió reductasa (GSH-red) NADPH-dependent (Maia i Battino, 2002):

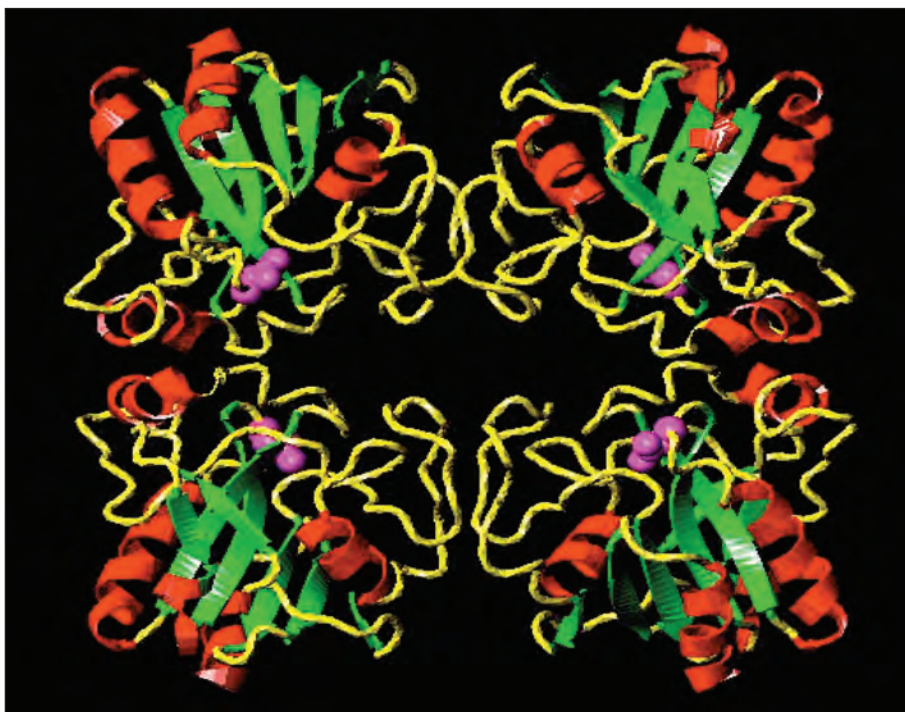
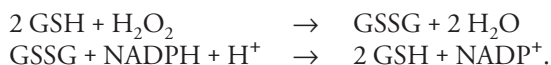


FIGURA 9. Estructura química de l'enzim glutatió peroxidasa.

El seleni es considera un factor de protecció contra l'estrès oxidatiu, i s'ha associat a la protecció contra l'aterosclerosi, la carcinogènesi i l'envelliment.

b) SISTEMA IMMUNITARI. La deficiència de seleni provoca la incapacitat dels limfòcits per reconèixer els seus antígens i proliferar en resposta a l'estimulació limfocitària (Kiremidjan-Schumacher *et al.*, 1990). El seleni estimula l'expressió de receptors de citocines i l'activitat de les cèl·lules assassines naturals, i intervé en la síntesi d'immunoglobulines (Roy *et al.*, 1994; Kiremidjan-Schumacher *et al.*, 1996; Czajka-Narins, 1998).

c) CÀNCER. Diferents estudis han trobat una relació entre nivells plasmàtics baixos de seleni i diferents tipus de tumors (Russo *et al.*, 1997; Yoshizawa *et al.*, 1998). Aquesta relació també s'ha trobat amb nivells baixos de selenoproteïna P (Persson-Moschos *et al.*, 2000). L'estudi d'intervenció de Qidong (Yu *et al.*, 1997) va trobar que les persones suplementades amb seleni mostraven una menor incidència de càncer de fetge.

Les accions anticarcinogèniques del seleni tenen lloc a diferents nivells: sistèmic, cel·lular i nuclear. A part de la protecció contra l'atac dels radicals lliures a l'ADN per part de la GSH i altres selenoproteïnes, sembla que el seleni també inactiva certs oncògens (Nelson *et al.*, 1996) i té un efecte citotòxic a les cèl·lules tumorals: inhibeix la formació de microtubs (Leynadier *et al.*, 1991).

4.6.5. Toxicitat

La toxicitat per seleni produeix vòmits, diarrea, dolor abdominal, fatiga, irritabilitat, alteracions del sistema nerviós, etc. La ingesta de 200 µg/dia es considera nutricionalment una imprudència, i s'ha observat que un consum de 750 µg/dia és tòxic. La ingesta elevada de seleni interfereix en l'absorció d'altres oligoelements (p. ex., zinc i coure) i modifica el contingut normal d'oligoelements a l'organisme.

La intoxicació es pot produir en llocs amb un alt contingut de seleni, ja que el contingut de seleni als aliments depèn de la concentració de seleni al medi on van créixer, o del consum incontrolat de suplementes de seleni (Villa *et al.*, 1999).

4.6.6. Recomanacions

Les recomanacions de seleni tenen en compte l'edat i el cas de les dones lactants. La taula 17 mostra les recomanacions per a la població europea (Commission of the European Communities, 1993).

TAULA 17
Recomanacions de seleni

<i>Lactants</i>		<i>Nens</i>	
7-12 mesos	8 µg	4-6 anys	15 µg
1-3 anys	10 µg	7-10 anys	25 µg

<i>Homes i dones</i>		<i>Dones</i>	
11-14 anys	35 µg	Lactància	70 µg
15-17 anys	45 µg		
Més de 18 anys	55 µg		

4.6.7. *Contingut de diferents aliments*

El contingut de seleni dels aliments és molt diferent i depèn del contingut de seleni del medi on han crescut. Aquest fet afecta majoritàriament els aliments d'origen vegetal. Als productes animals aquestes variacions són més petites, ja que els animals conserven el seleni en situacions de dèficit i l'excreten quan se n'ingereix en excés. La taula 18 mostra el contingut de seleni de diferents aliments, expressat en µg / 100 mg d'aliment.

TAULA 18
Contingut en seleni de diferents aliments

<i>Aliments animals</i>	<i>µg / 100 g</i>	<i>Aliments vegetals</i>	<i>µg / 100 g</i>
Pollastre	14-30	Arròs	20
Tonyina	72-116	Bròquil	2
Carn	20-30	Taronges	2
Ous	44	Pa integral	46
Formatge	23	Pa blanc	28
Llet pura	3	Mongetes	1

Font: Ensminger *et al.*, 1994.

5. CONSUM DE VITAMINA A, E, C, COMPOSTOS FENÒLICS, ZINC I SELENI DE LA POBLACIÓ CATALANA

La taula 19 mostra els estudis fets per ingestes d'aquests compostos.

TAULA 19
Estudis realitzats per ingestes

Vitamina A i carotenoides	Serra-Majem <i>et al.</i> , 1996 Gascón-Vila <i>et al.</i> , 1999
Vitamina E	Serra-Majem <i>et al.</i> , 1996 Gascón-Vila <i>et al.</i> , 1999
Vitamina C	Serra-Majem <i>et al.</i> , 1996
Compostos fenòlics	Cap
Zinc	Cap
Seleni	Cap

5.1. ESTUDI DE L. SERRA-MAJEM I COL·LABORADORS (1996)

Aquest és l'estudi més complet que s'ha realitzat fins ara. L'univers de l'estudi estava constituït per tots els habitants residents i censats als municipis de Catalunya entre 6 i 75 anys. La tècnica de mostreig va ser estratificada segons l'hàbitat i aleatòria per conglomerats. La unitat primària de mostreig eren els municipis de Catalunya, i l'última, els individus que hi eren censats. La mostra fou de 2.475 individus i incloïa almenys 100 individus a cada grup d'edat i sexe.

Es van realitzar enquestes de recordatori de 24 hores i un qüestionari de freqüència de consum de 77 ítems alimentaris. El primer es va repetir en dos períodes diferents de l'any per evitar influències estacionals. Conjuntament es va fer una avaluació antropomètrica i bioquímica de l'estat nutricional.

Els resultats obtinguts per les ingestes de vitamines A, E i C els hem comparat amb les ingestes recomanades d'aquests nutrients de l'Institut de Nutrició (1994). La taula 20 mostra els resultats d'ingestes de retinol i carotens per grup d'edat i sexe. La taula 21 mostra els resultats d'ingestes de vitamina E per grup d'edat i sexe. La taula 22 mostra els resultats d'ingestes de vitamina C per grup d'edat i sexe.

TAULA 20
Ingesta mitjana de retinol i carotens (μg) per grup d'edat i sexe

	6-10 anys	11-17 anys	18-34 anys	35-49 anys	50-64 anys	65-75 anys
<i>Homes</i>						
(n. = 1.129)	n. = 69	n. = 132	n. = 360	n. = 242	n. = 218	n. = 108
Retinol	342,0	504,0	438,6	422,4	337,8	387,4
Carotens	3.137,7	3.029,5	3.506,0	4.262,9	4.460,4	5.265,1
<i>Dones</i>						
(n. = 1.332)	n. = 57	n. = 120	n. = 431	n. = 323	n. = 260	n. = 141
Retinol	367,4	511,0	428,5	557,7	572,5	303,5
Carotens	2.411,6	3.409,4	3.894,2	4.949,2	4.889,5	4.308,0

TAULA 21
Ingesta mitjana de vitamina E (mg) per grup d'edat i sexe

	6-10 anys	11-17 anys	18-34 anys	35-49 anys	50-64 anys	65-75 anys
<i>Homes</i>						
(n. = 1.129)	n. = 69	n. = 132	n. = 360	n. = 242	n. = 218	n. = 108
Vitamina E	7,4	9,2	10,2	9,8	9,1	9,2
<i>Dones</i>						
(n. = 1.332)	n. = 57	n. = 120	n. = 431	n. = 323	n. = 260	n. = 141
Vitamina E	7,4	8,8	8,5	8,6	7,8	7,4

TAULA 22
Ingesta mitjana de vitamina C (mg) per grup d'edat i sexe

	6-10 anys	11-17 anys	18-34 anys	35-49 anys	50-64 anys	65-75 anys
<i>Homes</i>						
(n. = 1.129)	n. = 69	n. = 132	n. = 360	n. = 242	n. = 218	n. = 108
Vitamina C	79,9	87,3	98,5	103,0	105,0	121,1
<i>Dones</i>						
(n. = 1.332)	n. = 57	n. = 120	n. = 431	n. = 323	n. = 260	n. = 141
Vitamina C	75,0	80,5	99,1	114,7	118,6	113,6

Els resultats de la vitamina A mostren que la ingesta (expressada com a mitjana) és insuficient per als homes d'11 a 75 anys i per a dones de 18 a 34 i de 65 a 75 anys. Els resultats d'ingestes de vitamina E (expressats com a mitjanes) són inferiors a les recomanacions per a ambdós sexes i tots els grups d'edat. Finalment, els resultats de vitamina C (expressats com a mitjanes) són superiors a les recomanacions en tots els grups d'edat i en tots dos sexes.

5.2. ESTUDI DE P. GASCÓN-VILA I COL·LABORADORS (1999)

Aquest estudi es va realitzar l'any 1999, utilitzant la mostra de 2.346 individus de 18 a 75 anys que va participar en l'estudi de l'*Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana* (Serra-Majem *et al.*, 1996). Es van realitzar enquestes de recordatori de 24 hores i un qüestionari de freqüència de consum de 77 ítems alimentaris. El primer es va repetir en dos períodes diferents de l'any per evitar influències estacionals, i es va determinar la ingesta i les fonts alimentàries de vitamines A, E i C mitjançant les taules del *Répertoire général des aliments* (Feinberg *et al.*, 1991). Els resultats es van comparar per grup d'edat i sexe.

TAULA 23
Ingesta de vitamina A (µg)

	18-34 anys n. = 680	35-49 anys n. = 750	50-64 anys n. = 682	65 anys o més n. = 234
<i>Homes</i> (n. = 1.053)	438,2	403,6	338,7	383,0
<i>Dones</i> (n. = 1.293)	428,1	571,6	572,9	305,6

Les ingestes de vitamina A (taula 23) no van mostrar diferències significatives entre sexes ni entre grups d'edat ($p > 0,05$). El valor màxim per als homes fou de 438,2 µg/dia en la franja d'edat de 18 a 34 anys, i el mínim, de 338,7 µg/dia per al grup de 50 a 64 anys. Pel que fa a les dones, el consum més alt va ser de 572,9 µg/dia en la franja de 50 a 64 anys, i el mínim va ser de 305,6 µg/dia per a les dones majors de 65 anys. Les fonts alimentàries més importants de vitamina A es mostren a la taula 24.

TAULA 24
Fonts alimentàries principals de vitamina A

<i>Aliment</i>	<i>% vitamina A</i>	<i>% acumulat</i>
Productes lactis	40,4	40,4
Ous	23,1	63,5
Cereals	11,2	74,7
Peix	10,8	85,5
Carns	6,9	92,4
Greixos	5,3	97,7
Salses	0,9	98,6
Begudes	0,9	99,5
Dolços	0,5	100,0

Les ingestes de β -carotè (taula 25) no van variar significativament entre sexes ($p = 0,776$), però sí entre grups d'edat ($p = 0,0001$). Les ingestes de β -carotè en els homes augmentaven amb l'edat. El valor màxim per als homes fou de 5.028,5 $\mu\text{g}/\text{dia}$ en la franja d'edat de majors de 65 anys, i el mínim, de 3.092,1 $\mu\text{g}/\text{dia}$ per al grup de 18 a 34 anys. Pel que fa a les dones, el consum més alt va ser de 4.607,8 $\mu\text{g}/\text{dia}$ en la franja de 50 a 64 anys, i el mínim fou de 3.594,6 $\mu\text{g}/\text{dia}$ per a les dones de 18 a 34 anys. Les fonts alimentàries més importants de β -carotè es mostren a la taula 26.

TAULA 25
Ingesta de β -carotè (μg)

	18-34 anys <i>n.</i> = 680	35-49 anys <i>n.</i> = 750	50-64 anys <i>n.</i> = 682	65 anys o més <i>n.</i> = 234
<i>Homes</i>				
(<i>n.</i> = 1.053)	3.092,1	4.121,8	4.212,5	5.028,5
<i>Dones</i>				
(<i>n.</i> = 1.293)	3.594,6	4.464,7	4.607,8	3.981,4

La ingesta total d'equivalents de retinol (β -carotè i vitamina A) supera les recomanacions per a tots els grups d'edat i sexe (homes: 1.000 $\mu\text{g}/\text{dia}$, dones: 800 $\mu\text{g}/\text{dia}$), excepte per al grup masculí de 18 a 34 anys.

TAULA 26
Fonts alimentàries principals de β -carotè

<i>Aliment</i>	% β -carotè	% acumulat
Fruita fresca	40,6	40,6
Verdures	34,8	75,4
Salses	7,2	82,6
Productes lactis	7,0	89,6
Cereals	4,2	93,8
Llegums	2,2	96,0
Ous	1,8	97,8
Greixos	0,9	98,7
Carns	0,5	99,2
Dolços	0,5	99,7
Peix	0,25	99,95
Fruits secs	0,05	100,0

Les ingestes de vitamina E (taula 27) foren superiors en el grup masculí respecte del femení ($p = 0,0001$). Les ingestes de vitamina E disminuïen amb l'edat. El valor màxim per als homes fou de 10,0 mg/dia en la franja d'edat de 18

a 34 anys, i el mínim, de 8,7 mg/dia per als individus majors de 65 anys. Amb referència a les dones, el consum més alt va ser de 8,4 mg/dia en la franja de 35 a 49 anys, i el mínim va ser de 7,1 mg/dia per a les dones majors de 65 anys.

TAULA 27
Ingesta de vitamina E (mg)

	18-34 anys n. = 680	35-49 anys n. = 750	50-64 anys n. = 682	65 anys o més n. = 234
<i>Homes</i>				
(n. = 1.053)	10,0	9,4	8,8	8,7
<i>Dones</i>				
(n. = 1.293)	8,2	8,4	7,5	7,1

La ingesta de vitamina E d'homes i dones es troba per sota de les recomanacions (12 mg/dia) en tots els grups d'edat. Les fonts alimentàries més importants de vitamina E es mostren a la taula 28.

TAULA 28
Fonts alimentàries principals de vitamina E

<i>Aliment</i>	<i>% vitamina E</i>	<i>% acumulat</i>
Greixos d'addició	33,8	33,8
Fruita fresca	12,9	46,7
Peix	8,9	55,6
Cereals	8,5	64,1
Verdures	6,1	70,1
Salses	6,0	76,1
Ous	5,6	81,7
Llegums	5,0	86,7
Carns	4,8	91,5
Productes lactis	3,9	95,4
Fruits secs	2,9	98,3
Dolços	1,6	99,6
Begudes	0,4	100,0

Les ingestes de vitamina C (taula 29) no van mostrar diferències entre sexes ($p = 0,717$) però sí entre grups d'edat ($p < 0,0001$). La ingesta de vitamina C en homes augmenta amb l'edat. El valor màxim dels homes fou de 127,9 mg/dia per als majors de 65 anys, i el mínim, de 101,2 mg/dia en la franja d'edat de 18 a 34 anys. Pel que fa a les dones, el consum més alt va ser de 124,0 mg/dia en la franja de 50 a 64 anys, i el mínim, de 96,8 mg/dia per a les dones de 18 a 34 anys.

La ingesta de vitamina C en homes i dones supera de molt les recomanacions (60 mg/dia) a tots els grups d'edat.

TAULA 29
Ingesta de vitamina C (mg)

	18-34 anys n. = 680	35-49 anys n. = 750	50-64 anys n. = 682	65 anys o més n. = 234
<i>Homes</i>				
(n. = 1.053)	101,2	110,8	113,9	127,9
<i>Dones</i>				
(n. = 1.293)	96,8	119,9	124,0	117,9

Les fonts alimentàries més importants de vitamina C es mostren a la taula 30.

TAULA 30
Fonts alimentàries principals de vitamina C

<i>Aliment</i>	<i>% vitamina C</i>	<i>% acumulat</i>
Fruita fresca	57,9	57,9
Verdures	17,3	75,2
Llegums	10,8	86,0
Begudes	5,3	91,3
Productes lactis	3,3	94,6
Salses	2,0	96,6
Ous	1,7	98,3
Peix	0,9	99,2
Carns	0,5	99,7
Dolços	0,2	99,9
Cereals	0,1	100,0

6. NIVELLS SANGUINIS DE VITAMINA A, E, C, COMPOSTOS FENÒLICS, ZINC I SELENI DE LA POBLACIÓ CATALANA

La taula 31 mostra els estudis fets pels nivells plasmàtics d'aquests compostos.

TAULA 31
Estudis realitzats per nivells plasmàtics

Vitamina A i carotenoides	Cabré <i>et al.</i> , 1992 Serra-Majem <i>et al.</i> , 1996 García-Closas <i>et al.</i> , 2002a
Vitamina E	Cabré <i>et al.</i> , 1992 Serra-Majem <i>et al.</i> , 1996 García-Closas <i>et al.</i> , 2002a

Vitamina C	Cabré <i>et al.</i> , 1992 García-Closas <i>et al.</i> , 2002b
Compostos fenòlics	Cap
Zinc	Cabré <i>et al.</i> , 1992 Schuhmacher <i>et al.</i> , 1994 Andrés, 1999
Seleni	Cabré <i>et al.</i> , 1992 Andrés, 1999

6.1. ESTUDI D'E. CABRÉ I COL·LABORADORS (1992)

Aquest estudi es va realitzar l'any 1992, utilitzant una mostra de 83 individus de 18 a 82 anys, escollits a l'atzar, que vivien als voltants de Barcelona. Tots estaven ben nodrits: no s'hi van incloure individus amb malalties cròniques, ni amb malalties o intervencions quirúrgiques que podien modificar l'absorció de macro- o micronutrients. Finalment, se'n van excloure individus que prenen suplementos vitamínics o minerals, hipolipemians i anticonceptius orals. Es va determinar la concentració de 23 components plasmàtics. La taula 32 mostra els resultats obtinguts.

TAULA 32
Concentracions i concentracions de referència de vitamina A, E, C, β -carotè, zinc i seleni

	Concentració en $\mu\text{mol/l}$	Concentració de referència
Vitamina A plasmàtica	1,78	1,85 ¹
β -carotè plasmàtic	0,48	1,60 ¹
Vitamina E plasmàtica	25,1	23,0 ¹
Vitamina E plasmàtica ²	27,6	
Vitamina C plasmàtica	48,8	56,8 ³
Sèrum zinc	15,3	9,2-18,3 ⁴
Sèrum seleni	0,78	0,69-0,91 ³

1. Herbeth *et al.*, 1986.

2. Vitamina E estandarditzada per lípids.

3. Berdanier, 1998.

4. Negretti de Brätter *et al.*, 1995.

La comparació d'aquests valors amb els considerats de referència ens mostra que les concentracions de vitamina E, zinc i seleni s'ajusten als valors de referència; la vitamina A té una concentració lleugerament més baixa, i les concentracions de vitamina C i, sobretot, de β -carotè són molt inferiors.

6.2. ESTUDI DE M. SCHUHMACHER I COL·LABORADORS (1994)

Aquest estudi es va realitzar utilitzant una mostra de 434 individus, de 16 a 65 anys, que vivien a l'àrea de Tarragona. Es van obtenir mostres de sang per a la determinació de zinc i coure. Els resultats es van comparar per grups d'edat. La taula 33 mostra els resultats de zinc sèric obtinguts segons el grup d'edat.

TAULA 33
Resultats de zinc sèric ($\mu\text{g/dl}$) obtinguts segons el grup d'edat

<i>Edat (anys)</i>	<i>n.</i>	<i>Mitjana</i>
16-25	111	128,8
26-35	152	119,1
36-45	82	98,1
46-55	54	102,8
56-65	26	105,1

No es van trobar diferències significatives ($p < 0,05$) entre els grups d'edat. Els valors obtinguts estan dintre dels valors de referència (60-120 $\mu\text{g/dl}$) proposats per Negretti de Brätter i col·laboradors (1995).

6.3. ESTUDI DE L. SERRA-MAJEM I COL·LABORADORS (1996)

Aquest és l'estudi més complet que s'ha realitzat fins ara. L'univers de l'estudi estava constituït per tots els habitants residents i censats als municipis de Catalunya entre 6 i 75 anys. La tècnica de mostreig va ser estratificada segons l'hàbitat i aleatòria per conglomerats. La unitat primària de mostreig eren els municipis de Catalunya, i l'última, els individus que hi eren censats. Es va fer una avaluació bioquímica de l'estat nutricional entre persones de 18 a 75 anys (la mostra fou de 893 individus). Els valors considerats deficitaris van ser els establerts per Fidanza (1991).

Les concentracions d' α -tocoferol i retinol en el sèrum es van estandarditzar per lípids sèrics. Així, les concentracions de retinol sèric van ser significativament més elevades ($p < 0,001$) en homes que en dones (mitjanes: homes, 1,98 $\mu\text{mol/l}$; dones, 1,68 $\mu\text{mol/l}$). També es va observar una disminució significativa de les concentracions de retinol amb l'edat, en ambdós grups. Un 17,1 % d'individus va presentar un dèficit marginal de retinol en sèrum (0,7-1,4 $\mu\text{mol/l}$), però no hi va haver cap cas amb dèficit greu ($< 0,7 \mu\text{mol/l}$).

Les concentracions d' α -tocoferol sèric no van mostrar diferències significatives en funció del sexe (mitjanes: homes, 31,1 $\mu\text{mol/l}$; dones, 32,3 $\mu\text{mol/l}$) ni del grup d'edat. Un 5,4 % de la mostra presentava un dèficit marginal (11,6-23,1 $\mu\text{mol/l}$); en cap cas no se'n va trobar un dèficit greu ($< 11,6 \mu\text{mol/l}$).

6.4. ESTUDI DE J. G. ANDRÉS (1999)

Aquest estudi es va presentar com a tesi doctoral l'any 1999. L'objectiu era conèixer els valors de referència de seleni, coure i zinc en la població de Catalunya. La mostra estudiada va ser de 421 persones de Catalunya, procedents de 82 municipis, amb edats entre 18 i 75 anys. El mostreig va ser estratificat segons l'hàbitat i aleatori per conglomerats.

Es va determinar el seleni, el coure i el zinc plasmàtic i en sèrum. Els resultats es van comparar per grup d'edat i sexe. La taula 34 mostra els resultats, com a mitjanes ($\mu\text{g/l}$), de seleni obtinguts segons el grup d'edat i el sexe, i la taula 35, els de zinc.

El valor normal del seleni en sèrum és de $85,11 \mu\text{g/l}$, amb un interval de referència (IR 95 %) de $83,30$ a $86,30 \mu\text{g/l}$. El valor normal del zinc en sèrum és de $0,94 \text{ mg/l}$, amb un interval de referència (IR 95 %) de $0,91$ a $0,96 \text{ mg/l}$.

TAULA 34
Resultats de seleni sèric ($\mu\text{g/l}$) obtinguts segons el grup d'edat i el sexe

<i>Edat (anys)</i>	<i>n.</i>	<i>Mitjana</i>	<i>Edat (anys)</i>	<i>n.</i>	<i>Mitjana</i>
<i>Dones</i>			<i>Homes</i>		
< 29	46	79,08	< 29	33	88,18
30-39	32	86,09	30-39	29	84,26
40-49	50	82,95	40-49	32	93,22
50-59	28	86,59	50-59	18	86,94
60-69	43	90,23	60-69	46	82,87
> 69	13	76,74	> 69	14	80,28
Total	212	84,16	Total	174	86,29

TAULA 35
Resultats de zinc sèric (mg/l) obtinguts segons el grup d'edat i el sexe

<i>Edat (anys)</i>	<i>n.</i>	<i>Mitjana</i>	<i>Edat (anys)</i>	<i>n.</i>	<i>Mitjana</i>
<i>Dones</i>			<i>Homes</i>		
< 29	39	0,82	< 29	34	1,03
30-39	27	0,87	30-39	24	1,07
40-49	45	0,94	40-49	34	0,99
50-59	28	0,96	50-59	15	1,08
60-69	44	0,90	60-69	40	0,95
> 69	11	0,75	> 69	16	0,91
Total	194	0,89	Total	163	1,00

6.5. ESTUDI DE R. GARCÍA-CLOSAS I COL·LABORADORS (2002a)

Aquest estudi es va realitzar l'any 2002, utilitzant una mostra de 343 individus de 18 a 75 anys escollits a l'atzar del grup que va participar en l'estudi de l'*Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana* (Serra-Majem *et al.*, 1996). Es van obtenir mostres de sang per a la determinació de retinol, β -carotè i α -tocoferol.

Els resultats es van estandarditzar per lípids sèrics i es van comparar per grup d'edat i sexe. Els dèficits van ser els establerts per Fidanza (1991). La taula 36 mostra els resultats de retinol sèric obtinguts segons el grup d'edat i el sexe.

TAULA 36
Resultats de retinol sèric ($\mu\text{mol/l}$) obtinguts segons el grup d'edat i el sexe

Edat	n.	Mitjana	Dèficit greu %	Dèficit marginal %	Normal %
<i>Dones</i>					
18-34	67	1,84	0	0	100,0
35-49	53	1,70	0	0	100,0
50-64	50	1,53	0	0	100,0
65-75	23	1,49	0	0	100,0
Total	193	1,68	0	0	100,0
<i>Homes</i>					
18-34	46	2,15	0	0	100,0
35-49	38	2,02	0	0	100,0
50-64	43	1,88	0	0	100,0
65-75	23	1,75	0	0	100,0
Total	150	1,98	0	0	100,0
<i>Totals</i>					
18-34	113	1,97	0	0	100,0
35-49	91	1,83	0	0	100,0
50-64	93	1,69	0	0	100,0
65-75	46	1,62	0	0	100,0
Total	343	1,81	0	0	100,0

Pel que fa a la concentració sèrica de retinol, es va observar una tendència a la disminució amb l'edat, tant en homes com en dones. La concentració de retinol va ser més gran en homes (1,98 $\mu\text{mol/l}$) que en dones (1,68 $\mu\text{mol/l}$), i es van trobar diferències entre els 18 i els 64 anys. La prevalença de dèficit marginal (0,35-0,69 $\mu\text{mol/l}$) o greu (< 0,35 $\mu\text{mol/l}$) de retinol va ser nul·la en tots dos grups.

Si es comparen aquests valors amb els valors de referència obtinguts a França (homes: 2,1, i dones: 1,60 $\mu\text{mol/l}$) per ingestes iguals o superiors a les recomanades (Herbeth *et al.*, 1986), els resultats són semblants.

Els resultats del β -carotè sèric es mostren a la taula 37. El β -carotè sèric va presentar diferències significatives ($p = 0,01$) entre homes (0,39 $\mu\text{mol/l}$) i dones (0,49 $\mu\text{mol/l}$). A les dones es va trobar una tendència a augmentar amb l'edat.

La comparació d'aquests valors amb els valors de referència obtinguts a França (homes: 1,62, i dones: 1,63 $\mu\text{mol/l}$) per ingestes iguals o superiors a les recomanades (Herbeth *et al.*, 1986) mostra uns nivells clarament inferiors en la població catalana. L'estat deficitari de β -carotè oscil·la entre valors de 0,3 i 0,4 $\mu\text{mol/l}$, segons l'autor. Així, el 57 % de la mostra va presentar valors inferiors a 0,4 $\mu\text{mol/l}$, i un 40,1 %, a 0,3 $\mu\text{mol/l}$.

TAULA 37
Resultats de β -carotè sèric obtinguts segons el grup d'edat i el sexe

Edat	n.	Mitjana	Dèficit (< 0,4)	Normal (> 0,4)
<i>Dones</i>				
18-34	67	0,40	65,7 %	34,3 %
35-49	52	0,50	49,1 %	50,9 %
50-64	51	0,59	38,5 %	61,5 %
65-75	23	0,50	65,2 %	34,8 %
Total	193	0,49	53,8 %	46,2 %
<i>Homes</i>				
18-34	44	0,32	72,7 %	27,3 %
35-49	37	0,42	56,8 %	43,2 %
50-64	41	0,38	61,0 %	39,0 %
65-75	22	0,53	50,0 %	50,0 %
Total	144	0,39	61,8 %	38,2 %
<i>Totals</i>				
18-34	111	0,37	68,5 %	31,5 %
35-49	89	0,47	52,2 %	47,8 %
50-64	92	0,50	48,4 %	51,6 %
65-75	45	0,52	57,8 %	42,2 %
Total	337	0,45	57,2 %	42,8 %

L' α -tocoferol sèric no va mostrar diferències significatives entre els grups d'edat ni pel sexe. Es va trobar una tendència a l'augment d' α -tocoferol sèric en les dones amb l'edat ($p = 0,005$).

La taula 38 mostra els resultats obtinguts d' α -tocoferol. Un 5,6 % de la mostra presentava un dèficit marginal (11,6-23,1 $\mu\text{mol/l}$). En dones de 18 a 34 anys aquest percentatge va ser d'11,9 %. En cap cas no se'n va trobar un dèficit greu (< 11,6 $\mu\text{mol/l}$). Aquest valor s'estableix perquè per sota d'aquesta concentració es produeix més d'un 5 % d'hemòlisi eritrocitària i deficiència de reserves corporals de vitamina E (Fidanza, 1991).

L'estudi conclou que l'estat nutricional d' α -tocoferol es pot considerar bo, puix que els valors estan per sobre dels establerts com a valors de referència (23 $\mu\text{mol/l}$ per a ingestes de 10 mg/dia o superiors) (Herbeth *et al.*, 1986). Encara que l'estat òptim d' α -tocoferol per protegir de cardiopatia isquèmica i càncer seria de més de 30 $\mu\text{mol/l}$, per a concentracions normals de lípids sèrics (Morrissey i Sheehy, 1999).

TAULA 38
Resultats d'α-tocoferol obtinguts segons el grup d'edat i el sexe

Edat	n.	Mitjana	Dèficit greu %	Dèficit marginal %	Normal %
<i>Dones</i>					
18-34	67	31,6	0	11,9	88,1
35-49	53	32,0	0	0,0	100,0
50-64	50	32,4	0	2,0	98,0
65-75	23	35,1	0	0,0	100,0
Total	193	32,3	0	4,7	95,3
<i>Homes</i>					
18-34	45	31,1	0	6,7	93,3
35-49	38	31,1	0	2,6	97,4
50-64	43	31,7	0	9,3	90,7
65-75	23	30,9	0	8,7	91,3
Total	149	31,2	0	6,7	93,3
<i>Totals</i>					
18-34	112	31,4	0	9,8	90,2
35-49	91	31,6	0	1,1	98,9
50-64	93	32,1	0	5,4	94,6
65-75	46	33,0	0	4,3	95,7
Total	342	31,8	0	5,6	94,4

6.6. ESTUDI DE R. GARCÍA-CLOSAS I COL·LABORADORS (2002b)

Aquest estudi es va realitzar l'any 2002, amb una mostra de 378 individus de 18 a 75 anys escollits a l'atzar del grup que va participar en l'estudi de l'*Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana* (Serra-Majem *et al.*, 1996). Es van obtenir mostres de sang per a la determinació de vitamina C, àcid fòlic i vitamina B₁₂.

Els resultats es van comparar per grup d'edat i sexe. Els dèficits van ser els establerts per Fidanza (1991). La taula 39 mostra els resultats de vitamina C sèric obtinguts segons el grup d'edat i el sexe.

La concentració de vitamina C fou significativament inferior ($p < 0,0001$) en homes (9,8 mg/l) que en dones (12,0 mg/l). No es van trobar diferències significatives entre els grups d'edat en homes ni en dones. La prevalença de dèficit greu de vitamina C (< 2 mg/l; aquest dèficit pot produir simptomatologia d'escorbut) va ser d'un 0,5 % en dones i un 0,6 % en homes, i la de dèficit marginal (2-3,9 μmol/l) va ser d'un 3 % i un 6,5 % en dones i homes, respectivament.

TAULA 39
Resultats de vitamina C sèrica (mg/l) obtinguts segons el grup d'edat i el sexe

Edat	n.	Mitjana	Dèficit greu %	Dèficit marginal %	Normal %
<i>Dones</i>					
18-34	69	11,7	0,0	5,8	94,2
35-49	58	12,0	0,0	3,4	96,6
50-64	50	12,1	0,0	0,0	100,0
65-75	25	12,6	4,0	0,0	96,0
Total	202	12,0	0,5	3,0	96,5
<i>Homes</i>					
18-34	55	10,3	0,0	5,5	94,5
35-49	39	9,2	0,0	7,7	92,3
50-64	49	9,8	2,0	10,2	87,8
65-75	27	9,7	0,0	0,0	100,0
Total	170	9,8	0,6	6,5	92,9
<i>Totals</i>					
18-34	124	11,1	0,0	5,6	94,4
35-49	97	10,8	0,0	5,2	94,8
50-64	99	10,9	1,0	5,1	93,9
65-75	52	11,1	1,9	0,0	98,1
Total	372	11,0	0,5	4,6	94,9

7. CONCLUSIONS

Atesa la importància dels antioxidants i la manca de dades d'ingestes i de nivells sanguinis concloem que:

— És necessari realitzar estudis amb poblacions representatives, en els quals es correlacionin les ingestes d'antioxidants amb els nivells d'aquests a l'organisme.

— Considerem necessari realitzar estudis amb població suficient per establir, per a aquests compostos, quins són els valors de referència a Catalunya.

— La nutrició avui en dia va més enllà de la nutrició clàssica, perquè s'obren noves perspectives per a les vitamines, els compostos fenòlics, el zinc i el seleni per raó de les seves funcions antioxidants, de manera que és necessari determinar quines serien les ingestes adequades per garantir-ne els beneficis com a antioxidants i comprovar que no suposen un perill per a la salut.

8. BIBLIOGRAFIA

- ALERANY, C.; MADRIDEJOS, R.; ZARA, C. (2001). «Vitamines». *Circular Farmacèutica*, núm. 59, p. 9-15.
- ANDRÉS, J. G. (1999). *Nivells de seleni, coure i zinc en la població de Catalunya: Relació amb altres indicadors de salut*. Universitat de Barcelona. Departament de Salut Pública. [Tesi doctoral]
- ARTS, I. C.; HOLLMAN, P. C.; BUENO, D.; MESQUITA, H. B.; FESKENS, E. J.; KROMHOUT, D. (2001). «Dietary catechins and epithelial cancer incidence: the Zutphen elderly study». *Int. J. Cancer*, núm. 92, p. 298-302.
- AUSTIN, M. A.; BRESSLOW, J. L.; HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E.; WILLETT, W. C.; KRAUSS, R. M. (1988). «Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction». *JAMA*, núm. 260, p. 1917-1921.
- AUSTIN, M. A.; HOKANSON, J. E. (1994). «Epidemiology of triglycerides, small dense low-density lipoprotein and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease». *Med. Clin. N. Am.*, núm. 78, p. 99-115.
- AVIRAM, M. (1999). «Antiatherogenicity of antioxidants against LDL oxidation». A: KUMPULAINEN, J. T.; SALONEN, J. T. [ed.]. *Natural antioxidants and anticarcinogens in nutrition, health and disease*. The Royal Society of Chemistry.
- BABIOR, B. M.; WOODMAN, R. C. (1990). «Chronic granulomatous disease». *Semin. Hematol.*, núm. 27, p. 247-259.
- BELGUENDOUZ, L.; FREMONT, L.; GOZZELINO, M. T. (1998). «Interaction of transresveratrol with plasma lipoproteins». *Biochem. Pharmacol.*, núm. 55, p. 811-816.
- BENDER, D. A.; BENDER, A. E. (1997). «Vitamin E and selenium». A: *Nutrition: A reference book*. Oxford: Oxford University Press.
- BENDICH, A.; LANGSETH, L. (1989). «Safety of vitamin A». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 49, p. 358-371.
- BENITO, S. (2001). *Los flavonoides en la protección vascular a través de la dieta en ratas: actividad antioxidante y vasorelajante*. Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia. Departament de Nutrició i Bromatologia. [Tesi doctoral]
- BENZIE, I. F. (1996). «Lipid peroxidation: a review of causes, consequences, measurement and dietary influences». *Int. J. Food Sci. Nutr.*, núm. 47, p. 233-261.
- BERDANIER, C. D. (1998). *Advanced nutrition: Micronutrients*. Florida: CRC Press LLC.
- BERLINER, J. A.; HEINECKE, J. W. (1996). «The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis». *Free Rad. Biol. Med.*, núm. 20, p. 707-727.
- BLOMHOFF, R. (1994). «Overview of vitamin A metabolism and function». A: *Vitamin A in health and disease*. Nova York: Marcel Dekker.
- BLOMHOFF, R.; GREEN, M. H.; NORUM, K. R. (1992). «Vitamin A: physiological and biochemical processing». *Annu. Rev. Nutr.*, núm. 12, p. 37-57.
- BONNEFOY, M.; DRAI, J.; KOSTKA, T. (2002). «Antioxidants to slow aging, facts and perspectives». *Presse Medicale*, núm. 31, p. 1174-1184.
- BOULTON, D. W.; WALLE, U. K.; WALLE, T. (1998). «Extensive binding of the bioflavonoid quercetin to human plasma proteins». *J. Pharm. Pharmacol.*, núm. 50, p. 243-249.

- BOVERIS, A.; OSHINO, N.; CHANCE, B. (1972). «The cellular production of hydrogen peroxide». *Biochem. J.*, núm. 128, p. 617-630.
- BRAVO, L. B. (1998). «Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance». *Nutr. Rev.*, núm. 56, p. 317-333.
- BROWN, J. P. (1980). «A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds». *Mutat. Res.*, núm. 75, p. 243-277.
- BROWN, K. M.; MORRICE, P. C.; DUTHIE, G. G. (1997). «Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamin E supplementation». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 65, p. 496-502.
- BRUCKDORFER, K. R. (1990). «Free radicals, lipid peroxidation and atherosclerosis». *Curr. Op. Lipidol.*, núm. 1, p. 529-535.
- CABRÉ, E.; PERIAGO, J. L.; MINGORNC, M. D.; FERNÁNDEZ-BAÑARES, F.; ABAD, A.; ESTEVE, M.; GIL, A.; LACHICA, M.; GONZÁLEZ-HUIX, F.; GASSULL, M. A. (1992). «Factors related to the plasma fatty acid profile in healthy subjects, with special reference to antioxidant micronutrient status: a multivariate analysis». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 55, p. 831-837.
- CACCETTA, R. A.; CROFT, K. D.; BEILIN, L. J.; PUDDEY, I. B. (2000). «Ingestion of red wine significantly increases plasma phenolic acid concentrations but does not acutely affect ex vivo lipoprotein oxidizability». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 71, p. 67-74.
- CANDEIAS, L. P.; PATEL, K. B.; STRATFORD, M. R. L.; WARDMAN, P. (1993). «Free hydroxyl radicals are formed on reaction between the neutrophil-derived species superoxide anion and hypochlorous acid». *FEBS Lett.*, núm. 333, p. 151-153.
- CARMENA, R.; ACASO, J. F.; CAMEJO, G.; VARELA, G. (1996). «Effect of olive and sunflower oils on low density lipoprotein level, composition, size, oxidation and interaction with arterial proteoglycans». *Atherosclerosis*, núm. 125, p. 243-255.
- CHANCE, B.; SIES, H.; BOVERIS, A. (1979). «Hydroperoxide metabolism in mammalian organs». *Physiol. Rev.*, núm. 59, p. 527-605.
- CHOW, C. K. (1993). «Vitamin E, cigarette smoking and oxidative damage». A: *Vitamin E: Its usefulness in health and in curing diseases*. Tòquio: Jpn. Sci. Soc. Press and Katger.
- CODOCEO, R.; MUÑOZ, R. A. (1999). «Vitaminas liposolubles: vitaminas A, E y K». A: *Tratado de nutrición*. Madrid: Díaz de Santos.
- COHN, W.; GROSS, P.; GRUN, H.; LOECHLEITER, F.; MULLER, D. P. R.; ZULAUF, M. (1992). «Tocopherol transport and absorption». *Proc. Nutr. Soc.*, núm. 51, p. 179-188.
- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES (1993). *Report of the scientific committee for food on nutrient and energy intakes for the European Community*. Brussel-les.
- CONNOR, W. E. (1996). «The decisive influence of diet on the progression and reversibility of coronary heart disease». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 64, p. 253-354.
- CRASTES DE PAULET (1991). «Les radicaux libres: mécanismes de formation, systèmes de défense, rôle physiopathologique». A: BONNE, C.; MILHAUD, A. M. *Radicaux libres et physiopathologie oculaire*. Montpellier: Sauramp Medical.
- CURNUTTE, J. T.; BABIOR, B. M. (1987). «Chronic granulomatous disease». *Adv. Hum. Genet.*, núm. 16, p. 229-236.
- CYBULSKY, M. I.; GIMBRONE, M. A. (1991). «Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis». *Science*, núm. 251, p. 788-791.

- CZAJKA-NARINS, D. M. (1998). «Minerales». A: *Nutrición i dietoterapia de Krause*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- DE STEFANI, E.; BOFFETTA, P.; DENEIO-PELLEGRINI, H.; MENDILAHARSU, M.; CARZOGGIO, J. C. (1999). «Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay». *Nutr. Cancer*, núm. 34, p. 100-110.
- DE WHALLEY, C. V.; RANKIN, S. M.; HOULT, J. R. S.; JESSUP, W.; LEAKE, D. S. (1990). «Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages». *Biochem. Pharmacol.*, núm. 39, p. 1743-1750.
- DIPLOCK, A. T. (1985). *Vitamin E: Fat soluble vitamins*. Lancaster, Pa.: Technomic Publishing Co.
- (1995). «Safety of antioxidant vitamins and β -carotene». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 62, p. 1510S-1516S.
- DORGAN, J. F.; SOWELL, A.; SWANSON, C. A.; POTISCHMAN, N.; MILLER, R.; SCHUSSLER, N.; STEPHENSON, H. E. (1998). «Relationships of serum carotenoids, retinol, alpha-tocopherol and selenium with breast cancer risk: results from a prospective study in Columbia, Missouri». *Cancer Causes Control*, núm. 9, p. 89-97.
- DREVON, C. A. (1993). «Absorption, metabolism and excretion of vitamin E». A: *Vitamin E: Its usefulness in health and in curing diseases*. Tòquio: Jpn. Sci. Soc. Press and Katger.
- DUPUY, C.; VIRION, A.; OHAYON, R.; KANIEWSKI, J.; DEME, D.; POMMIER, J. (1991). «Mechanism of hydrogen peroxide formation catalyzed by NADPH oxidase in thyroid plasma membrane». *J. Biol. Chem.*, núm. 266, p. 3739-3743.
- ENSMINGER, A. H.; ENSMINGER, M. E.; KONLANDE, J. E.; ROBSON, J. R. K. (1994). *Foods and nutrition encyclopedia*. Boca Raton: CRC Press.
- ENTRALA, A.; GIL, A. (2000). «Introducción al estudio de las vitaminas». A: *Las vitaminas en la alimentación de los españoles: Estudio eVe*. Madrid: Médica Panamericana.
- ERDMAN, J. W.; POOR, C. L.; DIETZ, J. M. (1988). «Factors affecting the bioavailability of vitamin A, carotenoids and vitamin E». *Food Technol.*, núm. 10, p. 214-221.
- ERNST, J. A.; NEAL, P. R. (1992). «Mineral and trace elements». A: *Fetal and neonatology physiology*. Filadelfia: Saunders Co.
- ESTERBAUER, H.; DIEBER-ROTHENEDER, M.; WAEG, G.; STRIEGL, G.; JÜRGENS, G. (1990). «Biochemical, structural and functional properties of oxidized low-density lipoprotein». *Chemical Res. Toxicol.*, núm. 3, p. 77-92.
- ESTERBAUER, H.; GEBICKI, J.; PUHL, H.; JÜRGENS, G. (1992). «The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL». *Free Rad. Biol. Med.*, núm. 13, p. 341-390.
- ESTERBAUER, H.; PUHL, H.; DIEBER-ROTHENEDER, M.; WAEG, G.; RABL, H. (1991). «Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL». *Ann. Med.*, núm. 23, p. 573-581.
- FARRÉ, R. (1999). «Carcinógenos y anticarcinógenos de la dieta». A: *Tratado de nutrición*. Madrid: Díaz de Santos.
- FARRELL, P. M.; LEVINE, S. L.; MURPHY, M. D.; ADAMS, A. J. (1978). «Plasma tocopherol levels and tocopherol-lipid relationships in normal population of children as compared to healthy adults». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 31, p. 1720-1726.

- FAVERO, A.; PARPINEL, M.; FRANCESCHI, S. (1998). «Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study». *Biomed. Pharmacother.*, núm. 52, p. 109-115.
- FEINBERG, M.; FAVIER, J. C.; IRELAND, R. J. (1991). *Répertoire général des aliments*. París: Ciquel-Lavoiser.
- FERNHOLZ, E. (1938). «On the constitution of α -tocopherol». *J. Am. Chem. Soc.*, núm. 60, p. 700-705.
- FIANDER, H.; SCHNEIDER, H. (2000). «Dietary ortho phenols that induce glutathione S-transferase and increase the resistance of cells to hydrogen peroxide are potencial cancer chemopreventives that act by two mechanisms: the alleviation of oxidative stress and the detoxification of mutagenic xenobiotics». *Cancer Lett.*, núm. 156, p. 117-124.
- FIDANZA, F. (1991). *Nutritional status assessment: A manual for population studies*. Londres: Chapman and Hall.
- FOSMIRE, G. J. (1990). «Zinc toxicity». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 51, p. 225-227.
- FOTSIS, T.; PEPPER, M. S.; AKTAS, E.; BREIT, S.; RASKU, S.; ADLERCREUTZ, H.; WAHALA, K.; MONTESANO, R.; SCHWEIGERER, L. (1997). «Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis». *Cancer Res.*, núm. 57, p. 2916-2921.
- FRITSMA, G. A. (1983). «Vitamin E and autoxidation». *Am. J. Med. Tech.*, núm. 49, p. 453-456.
- FUENTE, M. de la (2002). «Effects of antioxidants on immune system ageing». *Eur. J. Clin. Nutr.*, núm. 56, p. 5S-8S.
- FULLER, C. J.; JIALAL, L. (1994). «Effects of antioxidants and fatty acids on low-density-lipoprotein oxidation». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 60, p. 1010S-1013S.
- GARCÍA-CLOSAS, R.; SERRA-MAJEM, L.; PASTOR, M. C.; OLMOS, M.; ROMÁN, B.; RIBAS, L.; SALLERAS, L. (2002a). «Distribución de la concentración sérica de beta-caroteno, retinol y alfa-tocoferol en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña». *Med. Clin.*, núm. 118, p. 256-261.
- GARCÍA-CLOSAS, R.; SERRA-MAJEM, L.; SABATER-SALES, G.; OLMOS, M.; RIBAS, L.; SALLERAS, L. (2002b). «Distribución de la concentración sérica de vitamina C, ácido fólico y vitamina B₁₂ en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña». *Med. Clin.*, núm. 118, p. 135-141.
- GASCÓN-VILA, P.; RIBAS, L.; GARCÍA-CLOSAS, R.; FARRÁN-CODINA, A.; SERRA-MAJEM, L. (1999). «Fuentes alimentarias de vitaminas A, C, E y beta-caroteno en una población adulta mediterránea». *Gac. Sanit.*, núm. 13, p. 22-29.
- GERSTER, H. (1995). «Beta-carotene, vitamin E and vitamin C in different stages of experimental carcinogenesis». *Eur. J. Clin. Nutr.*, núm. 49, p. 155-168.
- (1997). «Vitamin A: functions, dietary requirements and safety in humans. *Internat. J. Vit. Res.*, núm. 67, p. 71-90.
- GIMENO, E. (2002). *Efectos ex vivo del aceite de oliva sobre los ácidos grasos y antioxidantes del plasma y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en humanos*. Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia. Departament de Nutrició i Bromatologia. [Tesi doctoral]

- GOLDBOHN, R. A.; HERTOOG, M. G. L.; BRANTS, H. A. M.; POPPEL, G. van; BRANDT, P. A. van den (1998). «Intake of flavonoids and cancer risk: a prospective cohort study». A: *Polyphenols in food*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
- GOLDSTEIN, J. L.; KITA, T.; BROWN, M. S. (1983). «Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis». *N. Engl. J. Med.*, núm. 309, p. 288-296.
- GONZÁLEZ, M. J. (1999). *Valoración del estado nutricional de vitaminas A y E en recién nacidos sometidos a distintos tipos de alimentación*. Universitat de Barcelona. Facultat de Farmàcia. Departament de Nutrició i Bromatologia. [Tesi doctoral]
- GOODMAN, M. T.; KIVIAT, N.; MCDUFFIE, K.; HANKIN, J. H.; HERNÁNDEZ, B.; WILKENS, L. R.; FRANKE, A.; KUYPERS, J.; KOLONEL, L. N.; NAKAMURA, J.; ING, G.; BRANCH, B.; BERTRAM, C. C.; KAMEMOTO, L.; SHARMA, S.; KILLEIN, J. (1998). «The association of plasma micronutrients with the risk of cervical dysplasia in Hawaii». *Cancer Epidemiol. Prev.*, núm. 7, p. 537-544.
- HALLIWELL, B. (1994). «Free radicals and antioxidants: a personal view». *Nutr. Rev.*, núm. 52, p. 253-265.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. (1990). «Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview». *Methods Enzymol.*, núm. 186, p. 1-85.
- (1999). *Free radicals in biology and medicine*. 3a ed. Oxford: Oxford University Press.
- HALLIWELL, B.; MURCIA, M. A.; CHIRICO, S.; ARUOMA, O. I. (1995). «Free radicals and antioxidants in food and *in vivo*: what they do and how they work». *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, núm. 35, p. 7-20.
- HALSTED, J. A.; RONAGHY, H. A.; ABADI, P.; HAGHSHENASS, M.; AMIRHAKEMI, G. H.; BARAKAT, R. M.; REINHOLD, J. G. (1972). «Zinc deficiency in man: the Shiraz experiment». *Am. J. Med.*, núm. 43, p. 277-284.
- HEINECKE, J. W. (1998). «Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low density lipoprotein hypothesis». *Atherosclerosis*, núm. 141, p. 1-15.
- HERBETH, B.; ZITTOUN, J.; MIRAVET, L.; BOURGEAY-CAUSSE, M.; CARRE-GUERY, G.; DELACOUX, E.; LE DEVEHAT, C.; LEMOINE, A.; MARESCHI, J. P.; MARTIN, J. (1986). «Reference intervals for vitamins B1, B2, E, D, retinol, beta-carotene and folate in blood: usefulness of dietary selection data». *Clin. Chem.*, núm. 32, p. 1756-1759.
- HERRERA, G. (1995). «Vitamin A deficiency: prevention and treatment». *International Seminars in Paediatric Gastroenterology and Nutrition*, núm. 4, p. 3-8.
- HERTOOG, M. G. L.; FESKENS, E. J. M.; HOLLMAN, P.; KATAN, M.; KROMHOUT, D. (1993). «Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study». *Lancet*, núm. 342, p. 1007-1011.
- HERTOOG, M. G. L.; FESKENS, E. J. M.; KROMHOUT, D. (1997). «Antioxidant flavonols and coronary heart disease risk». *Lancet*, núm. 349, p. 699.
- HERTOOG, M. G. L.; HOLLMAN, P. C. H.; KATAN, M. B. (1992). «Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands». *J. Agric. Food Chem.*, núm. 40, p. 2379-2383.
- HOF, K. H. van het; BOER, H. S. M. de; WISEMAN, S. A.; LIEN, N.; WESTSTRATE, J. A.; TIJBURG, L. B. (1997). «Consumption of green or black tea does not increase resis-

- tance of low-density lipoprotein to oxidation in humans». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 66, p. 1125-1132.
- HOF, K. H. van het; WISEMAN, S. A.; YANG, S. S.; TIJBURG, L. B. (1999). «Plasma and lipoprotein levels of tea catechins following repeated tea consumption». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, núm. 220, p. 203-209.
- HOFF, H. F.; O'NEIL, J.; CHILSOLM, G. M.; COLE, T. B.; QUEHENBERGER, O.; ESTERBAUER, H.; JÜRGENS, G. (1989). «Modification of LDL with 4-hydroxynonenal, a propagation product of lipid peroxidation, induces uptake of LDL by macrophages». *Arteriosclerosis*, núm. 9, p. 538-549.
- HOLLMAN, P. C.; HERTOOG, M. G. L.; KATAN, M. (1996). «Analysis and health effects of flavonoids». *Food Chem.*, núm. 57, p. 43-46.
- HOLLMAN, P. C. H.; KATAN, M. B. (1998). «Absorption, metabolism and bioavailability of flavonoids». A: *Flavonoids in health and disease*. Nova York: Marcel Dekker, Inc.
- (1999). «Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability». *Food Chem. Toxicol.*, núm. 37, p. 937-942.
- HOLLMAN, P. C. H.; TRIJP, J. M. P. van; BUYSMAN, N. C. P.; GAAG, M. S. van der; MENGELERS, M. J. B.; VRIES, J. H. de; KATAN, M. B. (1997). «Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man». *FEBS Lett.*, núm. 418, p. 152-156.
- HOLLMAN, P. C. H.; VRIES, J. H. M. de; LEEUWEN, S. D. van; MENGELERS, M. J. B.; KATAN, M. B. (1995). «Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 62, p. 1276-1282.
- IGARASHI, O. (1993). «Nutritional requirements and oral safety». A: *Vitamin E: Its usefulness in health and in curing diseases*. Tòquio: Jpn. Sci. Soc. Press and Katger.
- INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS (1994). *Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española*. CSIC.
- ISHIKAWA, T.; SUZUKAWA, M.; ITO, T.; YOSHIDA, H.; AYAORI, M.; NISHIWAKI, M.; HARA, Y.; NAKAMURA, H. (1997). «Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 66, p. 261-266.
- JACOB, R. A.; KELLEY, D. S.; PIANALTO, F. S.; SWENDSEID, M. E.; HENNING, S. M.; ZHANG, J. Z.; AMES, B. N.; FRAGA, C. G.; PETERS, J. H. (1991). «Immunocompetence and oxidant defense during ascorbate depletion of healthy men». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 54, p. 1302-1309.
- JIALAL, I.; GRUNDY, S. M. (1992). «Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of low-density lipoprotein». *J. Lipid Res.*, núm. 33, p. 899-906.
- KAACS, R.; TUYNS, A. J.; HAELTERMAN, M.; RIBOLI, E. (1998). «Nutrient intake patterns and gastric cancer risk: a case-control study in Belgium». *Int. J. Cancer*, núm. 78, p. 415-420.
- KAGAN, V. E.; SERBINOVA, E. A.; FORTE, T.; SCITA, G.; PACKER, L. (1992). «Recycling of vitamin E in human low density lipoproteins». *J. Lipid Res.*, núm. 33, p. 385-397.
- KANNEL, W. B.; NEATON, J. B.; WENTWORTH, D.; THOMAS, H. E.; STAMLER, J.; HULLER, S. B.; KJELSBURG, M. D. (1986). «Overall and coronary heart disease

- mortality rates in relation to major risk factors in 325.348 men screened MRFIT». *Am. Heart J.*, núm. 112, p. 825-836.
- KARDINAAL, A. F. M.; KOK, F. J.; RINGSTAD, J.; GÓMEZ-ARACENA, J.; MAZAEV, V. P.; KOHLMEIER, L.; MARTIN, B. C.; ARO, A.; KARK, J. D.; DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; RIEMERSMA, R. A.; WEER, P.; HUNTEN, J. K.; MARTÍN-MORENO, J. M. (1993). «Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study». *Lancet*, núm. 342, p. 1379-1384.
- KATAN, M. B.; ZOCK, P. L.; MENSINK, R. P. (1995). «Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 61, p. 1368S-1373S.
- KAUL, T. N.; MIDDLETON, E. Jr.; OGRA, P. L. (1985). «Antiviral effect of flavonoids on human viruses». *J. Med. Virol.*, núm. 15, p. 71-79.
- KELLEY, D. S.; BENDICH, A. (1996). «Essential nutrients and immunologic functions». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 63, p. 994-996.
- KEYS, A. (1980). *Seven countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Londres: Harvard University Press.
- KINSELLA, J. E.; FRANKEL, E.; GERMAN, B.; KANNER, J. (1993). «Possible mechanisms for the protective role of antioxidants in wine and plant foods». *Food Technol.*, núm. 47, p. 85-89.
- KINSELLA, J. E.; LOKESH, B. R.; STONE, R. A. (1990). «Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and amelioration of cardiovascular disease: possible mechanisms». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 52, p. 1-28.
- KIREMIDJIAN-SCHUMACHER, L.; ROY, M.; WISHE, H. I. (1990). «Selenium and immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and production of interleukin 1 and interleukin 2». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, núm. 193, p. 136-142.
- KIREMIDJIAN-SCHUMACHER, L.; ROY, M.; WISHE, H. I.; COHEN, M. W.; STOTZKI, G. (1996). «Supplementation with selenium augments the functions of natural killer and lymphokine-activated killer cells». *Biol. Trace Elem. Res.*, núm. 52, p. 227-239.
- KNEKT, P.; JÄRVINEN, R.; SEPPÄNEN, R.; HELIÖVAARA, M.; TEPPÖ, L.; AROMAA, A. (1997). «Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms». *Am. J. Epidemiol.*, núm. 146, p. 223-230.
- KNEKT, P.; KUMPULAINEN, J.; JÄRVINEN, R.; RISSANEN, H.; HELIÖVAARA, M.; REUNANEN, A.; HAKULINEN, T.; AROMAA, A. (2002). «Flavonoid intake and risk of chronic diseases». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 76, p. 560-568.
- KOSTNER, G. M.; OETTL, K.; JAUHAINEN, M.; EHNHOLM, C.; ESTERBAUER, H.; DIEPLINGER, H. (1995). «Human plasma phospholipid transfer protein accelerates exchange/transfer of α -tocopherol between lipoproteins and cells». *Biochem. J.*, núm. 305, p. 659-667.
- KRIS-ETHERTON, P. M.; KRUMMEL, D.; RUSSELL, M. E.; DREON, D.; MACKAY, S.; BORCHERS, J.; WOOD, P. D. (1988). «The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins and coronary heart disease». *J. Am. Diet. Assoc.*, núm. 88, p. 1373-1400.
- KROMHOUT, D. (1999). «Fatty acids, antioxidants and coronary heart disease from an epidemiological perspective». *Lipids*, núm. 34, p. 27S-31S.
- KUHNAU, J. (1976). «The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition». *World Rev. Nutr. Diet.*, núm. 24, p. 117-191.
- LEVIN, G.; YESHURUN, M.; MOKADY, S. (1997). «In vivo antiperoxidative effect of 9-

- cis-beta-carotene compared with that of the all-trans isomer». *Nutr. Cancer*, núm. 27, p. 293-297.
- LEYNADIER, D.; PEYROT, V.; CODACCIONI, F.; BRIAND, C. (1991). «Selenium: inhibition of microtubule formation and interaction with tubulin». *Chem. Biol. Interact.*, núm. 79, p. 91-102.
- LINDER, M. C. (1988). «Nutrición y metabolismo de las vitaminas». A: *Nutrición: Aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos*. EUNSA.
- LIU, S.; MANSON, J. E.; LEE, I. M.; COLE, S. R.; HENNEKENS, C. H.; WILLETT, W. C.; BURING, J. E. (2000). «Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 72, p. 922-928.
- LÓPEZ SOBALER, A. M. (2000). *Nutriguía: Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid: Complutense.
- MAHAM, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. (1998). «Vitaminas». A: *Nutrición y dietoterapia de Krause*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- MATAIX, J.; BATTINO, M. (2002). «Estrés oxidativo». A: *Nutrición y alimentación humana*. Madrid: Ergon.
- MATAIX, J.; LLOPIS, J. (2002). «Minerales». A: *Nutrición y alimentación humana*. Madrid: Ergon.
- MATAIX, J.; MAÑAS, M.; LLOPIS, J.; MARTÍNEZ DE VICTORIA, E.; SÁNCHEZ, J. J.; BORRIGÓN, A. (1998). *Tabla de composición de alimentos españoles*. Granada: Universidad de Granada.
- MATAIX, J.; MARCOS, A. (2002). «Sistema inmune». A: *Nutrición y alimentación humana*. Madrid: Ergon.
- MATAIX, J.; OCHOA, J. (2002). «Vitaminas antioxidantes». A: *Nutrición y alimentación humana*. Madrid: Ergon.
- MATAIX, J.; SERRA, L. (2002). «Cáncer». A: *Nutrición y alimentación humana*. Madrid: Ergon.
- MAURI, P. L.; IEMOLI, L.; GARDANA, C.; RISO, P.; SIMONETTI, P.; PORRINI, M.; PIETTA, P. G. (1999). «Liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometric characterization of flavonol glycosides in tomato extracts and human plasma». *Rapid Commun. Mass Sp.*, núm. 13, p. 924-931.
- MAY, J. M.; QU, Z. C.; MORROW, J. D. (1996). «Interaction of ascorbate and α -tocopherol in resealed human erythrocyte ghosts. Transmembrane electron transfer and protection from lipid peroxidation». *J. Biol. Chem.*, núm. 271, p. 10577-10582.
- MEYDANI, M. (1995). «Vitamin E». *Lancet*, núm. 345, p. 170-175.
- MIDDLETON, E. J. (1998). «Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function». *Adv. Exp. Med. Biol.*, núm. 439, p. 175-182.
- MONCADA, S.; HIGGS, A. (1993). «The L-arginine-nitric oxide pathway». *N. Engl. J. Med.*, núm. 329, p. 2002-2012.
- MOON, J. H.; NAKATA, R.; OSHIMA, S.; INAKUMA, T.; TERAOKA, J. (2000). «Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women». *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, núm. 279, p. R461-R467.
- MOREIRAS, O.; CARVAJAL, A.; CABRERA, L. (1998). *Tablas de composición de alimentos*. Madrid: Pirámide.

- MORENO ROJAS, R. (2000). «Vitaminas liposolubles». A: *Nutrición y dietética*. Madrid: Díaz de Santos.
- MORRISSEY, P. A.; SHEEHY, P. J. (1999). «Optimal nutrition: vitamin E». *Proc. Nutr. Soc.*, núm. 58, p. 459-468.
- MULLER, D. P. R.; MANNING, J. A.; MATHIAS, P. M.; HARRIES, J. T. (1976). «Studies on the hydrolysis of tocopheryl esters». *Int. J. Vitamin. Nutr. Res.*, núm. 46, p. 207-210.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. COMMISSION ON LIFE SCIENCES (1989). *Food and Nutrition Board*. Washington: National Academy Press.
- NEGRETTE DE BRÄTTER, V.; BRÄTTER, P.; MOHN, L.; SITZER, G. (1995). *Minerales y oligoelementos: Aspectos generales y análisis clínico*. Gütersloh: Fundación Bertelsmann.
- NELSON, K. K.; BACON, B.; CHRISTENSEN, M. J. (1996). «Selenite supplementation decreases expression of MAZ in HT29 human colon adenocarcinoma cells». *Nutr. Cancer*, núm. 26, p. 73-81.
- NG, T. B.; HUANG, B.; FONG, W. P.; YEUNG, H. W. (1997). «Anti-human immunodeficiency virus (anti-HIV) natural products with special emphasis on HIV reverse transcriptase inhibitors». *Life Sci.*, núm. 61, p. 933-949.
- NICKI, E.; NOGUCHI, N.; TSUCHIHASHI, H.; GOTOH, N. (1995). «Interaction among vitamin C, vitamin E and β -carotene». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 62, p. 1322S-1326S.
- NIJVELDT, R. J.; NOOD, E. van; HOORN, D. E. C. van; BOELEN, P. G.; NORREN, K. van; LEEUWEN, P. A. M. van (2001). «Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 74, p. 418-425.
- O'BYRNE, D. J.; O'KEEFE, S. F.; SHIREMAN, R. B. (1998). «Low-fat, monounsaturated-rich diets reduce susceptibility of low-density lipoproteins to peroxidation *ex vivo*». *Lipids*, núm. 33, p. 149-156.
- OLSON, J. A. (1989). «Provitamin A function of carotenoids: the conversion of beta-carotene into vitamin A». *J. Nutr.*, núm. 119, p. 105-108.
- (1992). «The irresistible fascination of carotenoids and vitamin A». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 57, p. 833-839.
- OLSSON, A. G.; YUAN, X. M. (1996). «Antioxidants in the prevention of atherosclerosis». *Curr. Opin. Lipidol.*, núm. 7, p. 374-380.
- OMAYE, S. T.; CHOW, F. I. (1984). «Effect of hard red spring wheat bran on the bioavailability of lipid-soluble vitamins and growth of rats fed for 56 days». *J. Food Sci.*, núm. 49, p. 504.
- OMENN, G. S.; GOODMAN, G. E.; THORNQUIST, M. D.; BALMES, J.; CULLEN, M. R.; GLASS, A.; KEOGH, J. P.; MEYSKENS, F. L.; VALANIS, B.; WILLIAMS, J. H.; BARNHART, S.; HAMMAR, S. (1996). «Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease». *N. Eng. J. Med.*, núm. 334, p. 1150-1155.
- PACKER, L. (1991). «Protective role of vitamin E in biological systems». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 53, p. 1050S-1055S.
- (1992). «Interactions among antioxidants in health and disease: vitamin E and its redox cycle». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, núm. 200, p. 271-276.
- PAGANGA, G.; RICE-EVANS, C. A. (1997). «The identification of flavonoids as glycosides in human plasma». *FEBS Lett.*, núm. 401, p. 78-82.
- PAPAS, A. M. (1996). «Determinants of antioxidant status in humans». *Lipids*, núm. 31, p. 77S-82S.

- PARTHASARATHY, S.; KHOO, J. C.; MILLER, E.; BARNETT, J.; WITZUM, J. L.; STEINBERG, D. (1990). «Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, núm. 87, p. 3894-3898.
- PARTHASARATHY, S.; PRINTZ, D. J.; BOYD, D.; JOY, L.; STEINBERG, D. (1986). «Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor». *Arteriosclerosis*, núm. 6, p. 505-510.
- PAUL, J. L.; COGNY, A.; MOATTI, N. (1996). «Vitamin E: metabolism and role in atherosclerosis». A: DAVIGNON, J.; FRUCHART, J. C.; ORDOVAS, J. M. [ed.]. *Omega-3 lipoproteins and atherosclerosis*.
- PERSSON-MOSCHOS, M. E. K.; STAVENOW, L.; ÅKESSON, B.; LINDGÄRDE, F. (2000). «Selenoprotein P in plasma in relation to cancer morbidity in middle-aged Swedish men». *Nutr. Cancer*, núm. 36, p. 19-26.
- POPPEL, G. van (1993). «Carotenoids and cancer: an update with emphasis on human intervention studies». *Eur. J. Cancer*, núm. 29, p. 1335-1344.
- PRASAD, A. S. (1963). «Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency». *J. Am. Coll. Nutr.*, núm. 7, p. 377-384.
- PRINCEN, H. M. G.; DUYVENVOORDE, W. van; BUYTENHEK, R.; LAARSE, A. van der; POPPEL, G. van; GEVERS LEUVEN, J. A.; HINSBERG, V. W. M. van (1995). «Supplementation with low doses of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, núm. 15, p. 325-333.
- RAMÓN, J. M.; RIBAS, L. (1997). «Antioxidantes y sistema inmunitario: una revisión del efecto de la suplementación». *Rev. Esp. Nutr. Comunitaria*, núm. 3, p. 81-86.
- Recommended dietary allowances 2001* [en línea]. National Academy of Sciences. <www.ccnih.gov>
- RENAUD, S.; LORGERIL, M. de (1992). «Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease». *Lancet*, núm. 339, p. 1523-1526.
- RENAUD, S.; RUF, J. C. (1994). «The French paradox: vegetables or wine». *Circulation*, núm. 90, p. 3118-3119.
- RICE-EVANS, C.; MILLER, N. J.; PAGANGA, G. (1996). «Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids». *Free Rad. Biol. Med.*, núm. 20, p. 933-956.
- (1997). «Antioxidant properties of phenolic compounds: trends in plant». *Science*, núm. 2, p. 152-159.
- RIEMERSMA, R. A. (1994). «Epidemiology and the role of antioxidants in preventing coronary heart disease: a brief overview». *Proc. Nutr. Soc.*, núm. 53, p. 59-65
- RIMM, E. B.; STAMPFER, M. J.; ASCHERIO, A.; GIOVANNUCCI, E.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C. (1993). «Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men». *N. Engl. J. Med.*, núm. 328, p. 1450-1456.
- RÍO, L. A. del; SANDALIO, L. M.; PALMA, J. M.; BUENO, P.; CORPAS, F. J. (1992). «Metabolism of oxygen radicals in peroxisomes and cellular implications». *Free Rad. Biol. Med.*, núm. 13, p. 557-580.
- ROBARDS, K.; PRENZLER, P. D.; TUCKER, G.; SWATSITANG, P.; GLOVER, W. (1999). «Phenolic compounds and their role in oxidative processes in fruits». *Food Chem.*, núm. 66, p. 401-436.

- ROSENFELD, M. E.; KHOO, J. C.; MILLER, E.; PARTHASARATHY, S.; PALINSKI, W.; WITZUM, J. L. (1991). «Macrophage-derived foam cells freshly isolated from rabbit atherosclerotic lesions degrade modified lipoproteins, promote oxidation of low-density lipoproteins, and contain oxidation-specific lipid-protein adducts». *J. Clin. Invest.*, núm. 87, p. 90-99.
- ROSS, A. C.; TERNUS, M. E. (1993). «Vitamin A as a hormone: recent advances in understanding the actions of retinol, retinoic acid and beta-carotene». *J. Am. Diet. Assoc.*, p. 1285-1290.
- ROSS, J. A.; KASUM, C. M. (2002). «Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety». *Annu. Rev. Nutr.*, núm. 22, p. 19-34.
- ROSS, R. (1993). «The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s». *Nature*, núm. 362, p. 801-809.
- ROY, M.; KIREMIDJAN-SCHUMACHER, L.; WISHE, H. I.; COHEN, M. W.; STOTZKI, G. (1994). «Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells». *Biol. Trace Elem. Res.*, núm. 41, p. 115-127.
- RUIDAVETS, J. B.; TEISSEDE, P. L.; FERRIÈRES, J.; CARANDO, S.; BOUGARD, G.; CABANIS, J. C. (2000). «Catechin in the Mediterranean diet: vegetable, fruit or wine?». *Atherosclerosis*, núm. 153, p. 107-117.
- RUSSO, M. W.; MURRAY, S. C.; WURZELMANN, J. I.; WOOSLEY, J. T.; SANDLER, R. S. (1997). «Plasma selenium and the risk of colorectal adenomas». *Nutr. Cancer*, núm. 28, p. 125-129.
- SALONEN, J. T. (1999). «Antioxidants, lipid peroxidation and cardiovascular diseases». *A: Natural antioxidants and anticarcinogens in nutrition, health and disease*. The Royal Society of Chemistry.
- SALONEN, J. T.; NYSSÖNEN, K.; SALONEN, R.; LAKKA, H. M.; KAIKKONEN, J.; PORKKALA-SARATAHO, E.; VOUTILAINEN, S.; LAKKA, T. A.; RISSANEN, T.; LESKINEN, L.; TUOMAINEN, T. P.; VALKONEN, V. P.; RISTONMAA, U.; POULSEN, H. E. (2000). «Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis». *J. Int. Med.*, núm. 248, p. 377-386.
- SALONEN, J. T.; NYSSÖNEN, K.; SALONEN, R.; PORKKALA-SARATAHO, E.; TUOMAINEN, P.; DICZFALUSY, U.; BJÖRKHEM, I. (1997). «Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis». *Circulation*, núm. 95, p. 840-845.
- SANS, S.; KESTELOOT, H.; KROMHOUT, D. (1997). «The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe: Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe». *Eur. Heart J.*, núm. 18, p. 1231-1248.
- SATTAR, N.; PETRIE, J. R.; JAAP, A. J. (1998). «The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction». *Atherosclerosis*, núm. 138, p. 229-235.
- SAUBERLICH, H. E. (1985). «Bioavailability of vitamins». *Prog. Food Nutr. Sci.*, núm. 4, p. 1-33.
- SCALBERT, A.; WILLIAMSON, G. (2000). «Dietary intake and bioavailability of polyphenols». *J. Nutr.*, núm. 130, p. 2073S-2085S.
- SCHMITZ, H. H.; POOR, C. L.; WELLMAN, R. B.; ERDMAN, J. W. (1991). «Concentra-

- tions of selected carotenoids and vitamin A in human liver, kidney and lung tissue». *J. Nutr.*, núm. 121, p. 1613-1621.
- SCHUHMACHER, M.; DOMINGO, J. L.; CORBELLÀ, J. (1994). «Zinc and copper levels in serum and urine: relationship to biological, habitual and environmental factors». *Sci. Total Environ.*, núm. 148, p. 67-72.
- SERAFINI, M.; MAIANI, G.; FERRO-LUZZI, A. (1998). «Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans». *J. Nutr.*, núm. 128, p. 1003-1007.
- SERRA-MAJEM, L.; RIBAS, L.; GARCÍA, R.; RAMÓN, J. M.; SALVADOR, G.; FARRÁN, A.; SERRA, J.; SABATER, G.; JOVER, LL.; TRESSERRAS, R.; SALTÓ, E.; CHACÓN, P.; PASTOR, M. L.; PUCHAL, A.; LLOVERAS, G.; TABERNER, J. LL.; SALLERAS, LL. (1996). *Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana 1992-1993: Avaluació dels hàbits alimentaris, el consum d'aliments, energia i nutrients, i de l'estat nutricional mitjançant indicadors bioquímics i antropomètrics*. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Direcció General de Salut Pública i Departament de Sanitat i Seguretat Social.
- SHUMAN, J. M. (1998). «Nutrición en la vejez». A: *Nutrición y dietoterapia de Krause*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- SIES, H.; MURPHY, M. E.; DI MASCO, P.; STAHL, W. (1992). «Tocopherols, carotenoids and the glutathione system». A: ONG, A. S. H.; PACKER, L. *Lipid-soluble antioxidants*. Basilea.
- SIGOUNAS, G.; ANAGNOSTOU, A.; STEINER, M. (1997). «dl-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells». *Nutr. Cancer*, núm. 28, p. 30-35.
- SONNTAG, C. von (1987). *The chemical basis of radiation biology*. Londres: Taylor and Francis.
- SPORN, M. B.; ROBERTS, A. B.; GOODMAN, D. S. (1984). *The retinoids*. Orlando: Academic Press.
- STAMPFER, M. J.; HENNEKENS, C. H.; MANSON, J. E.; COLDITZ, G. A.; ROSNER, B.; WILLETT, W. C. (1993). «Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women». *N. Eng. J. Med.*, núm. 328, p. 1444-1449.
- STEIN, Y.; DABACH, Y.; HOLLANDER, G.; HALPERIN, G.; STEIN, O. (1983). «Metabolism of HDL-cholesteryl ester in the rat, studied with a nonhydrolyzable analog, cholesteryl linoleyl ether». *Biochim. Biophys. Acta*, núm. 752, p. 98-105.
- STEPHENS, N. G.; PARSONS, A.; SCHOFIELD, P. M.; KELLY, F.; CHEESEMAN, K.; MITCHINSON, M. J. (1996). «Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)». *Lancet*, núm. 347, p. 781-786.
- THE ALPHA-TOCOPHEROL, BETA-CAROTENE CANCER PREVENTION GROUP (1994). «The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers». *N. Eng. J. Med.*, núm. 330, p. 1029-1035.
- TRABER, M. G.; ARAI, H. (1999). «Molecular mechanisms of vitamin E transport». *Annu. Rev. Nutr.*, núm. 19, p. 343-355.
- TRABER, M. G.; KAYDEN, H. J.; GREEN, J. B.; GREEN, M. H. (1986). «Absorption of water-miscible forms of vitamin E in a patient with cholestasis and in thoracic duct-cannulated rats». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 44, p. 914-923.
- TSUCHIYA, M.; SCITA, G.; FREISLEBEN, H. J.; KAGAN, V. E.; PACKER, L. (1992). «An-

- tioxidant radical-scavenging activity of carotenoids and retinoids compared to alpha-tocopherol». *Methods Enzymol.*, núm. 213, p. 460-472.
- TUNSTALL-PEDOE, H.; KUULASMAA, K.; MAHONEN, M.; TOLONEN, H.; RUOKOKOSKI, E.; AMOUYEL, P. (1999). «Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease». *Lancet*, núm. 353, p. 1547-1557.
- UMEGAKI, K.; IKEGAMI, S.; INOUE, K.; ICHIKAWA, T.; KOBAYASHI, S.; SOENO, N.; TOMABECHI, K. (1994). «Beta-carotene prevents x-ray induction of micronuclei in human lymphocytes». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 59, p. 409-412.
- UNDERWOOD, B. A. (1994). «Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 59, p. 517S-524S.
- VILLA, I.; NAVARRO, I.; MARTÍN, A. (1999). «Elementos traza». A: *Tratado de nutrición*. Madrid: Díaz de Santos.
- VILLAR, F.; PLAZA, I. (2000). «Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención vascular». *Rev. Esp. Salud Pública*, vol. 74, núm. 3, p. 215-253.
- VISIOLI, F.; GALLI, C. (1998). «Olive oil phenols and their potential effects on human health». *J. Agric. Food Chem.*, núm. 46, p. 4292-4296.
- VLIETINCK, A. J.; BRUYNE, T. de; APERS, S.; PIETERS, L. A. (1998). «Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection». *Planta Med.*, núm. 64, p. 97-109.
- WANG, H. K.; XIA, Y.; YANG, Z. Y.; NATSCHKE, S. L.; LEE, K. H. (1998). «Recent advances in the discovery and development of flavonoids and their analogues as anti-tumor and anti-HIV agents». *Adv. Exp. Med. Biol.*, núm. 439, p. 191-225.
- WANG, X. D.; TANG, G. W.; FOX, J. G.; KRINSKY, N. I.; RUSSELL, R. M. (1991). «Enzymatic conversion of beta-carotene into beta-apo-carotenals and retinoids by human, monkey, ferret and rat tissues». *Arch. Biochem. Biophys.*, núm. 285, p. 8-16.
- WEISER, H.; VECCHI, M. (1982). «Stereoisomers of alpha tocopherol acetate». *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, núm. 52, p. 351-370.
- WITZUM, J. L. (1994). «The oxidation hypothesis of atherosclerosis». *Lancet*, núm. 344, p. 793-795.
- YOSHIZAWA, K.; WILLETT, W. C.; MORRIS, S. J.; STAMPFER, M. J.; SPIEGELMAN, D.; RIMM, E. B.; GIOVANNUCCI, E. (1998). «Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer». *J. Natl. Cancer Inst.*, núm. 90, p. 1219-1224.
- YU, S. Y.; ZHU, Y. J.; LI, W. G. (1997). «Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong». *Biol. Trace Elem. Res.*, núm. 56, p. 117-124.

