



FUNCIONES DE LA VITAMINA A Y DISFUNCIONES RELACIONADAS CON SU CARENCIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

ALUMNO: Sofía Lorenzana Rodríguez

TUTOR: José Miguel Ferreras Rodríguez

JULIO DE 2020, VALLADOLID



Universidad de Valladolid

**VISTO BUENO DEL TUTOR PARA LA PRESENTACIÓN DEL TRABAJO FIN
DE GRADO**

Según lo dispuesto en el Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales, y como profesor tutor del trabajo de fin de estudios en el título de Grado en NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Valladolid, D. José Miguel Ferreras Rodríguez

DECLARA que la estudiante D.^a Sofía Lorenzana Rodríguez ha realizado bajo su tutela el trabajo titulado: FUNCIONES DE LA VITAMINA A Y DISFUNCIONES RELACIONADAS CON SU CARENCIA

CONSIDERA que el TFG anteriormente mencionado cumple los requisitos establecidos y AUTORIZA su presentación para la defensa ante la Comisión evaluadora correspondiente.

En Valladolid a 30 de junio de 2020

Fdo: José Miguel Ferreras Rodríguez

RESUMEN

La vitamina A es un tipo de vitamina liposoluble que se obtiene a partir de la alimentación. En la dieta la podemos encontrar en alimentos de origen animal como vitamina A preformada o retinoides (retinal, retinol, ácido retinoico, ésteres de retinol) y en alimentos de origen vegetal como provitamina A o carotenoides (α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, β -criptoxantina). La vitamina A en sus diferentes formas tiene múltiples funciones: juega un papel esencial en la visión, es importante para el mantenimiento del sistema inmunológico, así como para el desarrollo, la diferenciación y la gametogénesis, influye sobre la expresión génica, protege la piel del daño producido por el sol e interviene en la regeneración de las neuronas receptoras olfativas y en la percepción del sabor. Asimismo, su carencia acarrea importantes consecuencias sobre la visión, la inmunidad, el crecimiento, la absorción, la reproducción y la microbiota. En muchos países el déficit de vitamina A es un problema de salud pública por lo que actualmente se han desarrollado diversos proyectos cuyo objetivo principal es combatir dicha carencia.

PALABRAS CLAVES: Arroz dorado, Biofortificación, Caroteno, Deficiencia de vitamina A, Retinol

ABSTRACT

Vitamin A is a type of fat-soluble vitamin obtained from food. In the diet we can find it in foods of animal origin as preformed vitamin A or retinoids (retinal, retinol, retinoic acid, retinol esters) and in foods of vegetable origin as provitamin A or carotenoids (α -carotene, β -carotene, γ -carotene, β -cryptoxanthine). Vitamin A in its different forms has multiple functions: it plays an essential role in vision, is important for the maintenance of the immune system, as well as for development, differentiation and gametogenesis, influences gene expression, protects the skin from sun damage and intervenes in the regeneration of olfactory receptor neurons and in taste perception. Its lack also has important consequences on vision, immunity, growth, absorption of nutrients, reproduction and microbiota. In many countries, vitamin A deficiency is a public health problem, so various projects have been developed at the present time whose main objective is to combat this deficiency.

KEY WORDS: Golden rice, Biofortification, Carotene, Vitamin A deficiency, Retinol.

LISTADO DE ABREVIATURAS (Por orden alfabético)

ADN: Ácido Desoxirribonucleico	KARI: Instituto de Investigación Agrícola de Kenia
ADP: Adenosín Difosfato	LRAT: Lecitin Retinol Aciltransferasa
ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero	OFSP: Orange-Fleshed Sweet Potato
ATRA: Ácido Todo-Trans-Retinoico	OMS: Organización Mundial de la Salud
BCDO2: Enzima beta-caroteno 9',10'-dioxigenasa variante 2	ORN: Neuronas Receptoras Olfativas
BMP2: Proteína Morfogénica Ósea 2	PLZF: Proteína de la Leucemia Promielocítica con Dedos de Zinc
CAR: Catión radical carotenoide	PMI: Project Management Institute
CIP: Centro Internacional de la Papa	RAE: Equivalentes de Actividad de Retinol
CRABP2: Proteína Ligante de Ácido Retinoico en las Célula 2	RAR: Receptor de Ácido Retinoico
CRBP: Proteína Celular Fijadora del Retinol	RARE: Elementos de Respuesta al Ácido Retinoico
DC: Células Dendríticas	RBP: Proteína de Unión al Retinol
DGAT1: Diacilglicerol O-aciltransferasa	RE: Equivalentes de Retinol
DHA: Ácido Docosahexaenoico	ROO: Radical alquilperoxilo
EFSA: European Food Safety Authority	RXR: Receptor X Retinoide
Fpn1: Gen Ferroportin 1	SCARB1: Receptor Captador de Clase B tipo 1
FAO: Food and Agriculture Organization	SDR: Deshidrogenasas/ reductasas de cadena corta
GATA4: factor de transcripción codificado en humanos por el gen gata4	slgA: Inmunoglobulina A Secretora
GH: Hormona del Crecimiento	STRA 6: Receptor Celular de la Proteína de Unión a Retinol.
Hoxb1: Gen Homeobox 1	Th: Linfocitos T Helper
IOM: Instituto de Medicina de los Estados Unidos	UI: Unidad Internacional
IRP/IRE: Sistema Proteína Reguladora de Hierro/ Elemento de Respuesta al Hierro	UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia

ÍNDICE

TUTOR: José Miguel Ferreras Rodríguez.....	0
RESUMEN.....	1
LISTADO DE ABREVIATURAS (Por orden alfabético).....	3
MATERIAL Y MÉTODOS.....	2
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. RETINOIDES Y CAROTENOIDES.....	5
3. EQUIVALENTES DE RETINOIDES Y CAROTENOIDES.....	7
4. FUENTES DE VITAMINA A.....	8
5. REQUERIMIENTOS DIARIOS DE VITAMINA A.....	9
6. FUNCIONES DE LA VITAMINA A.....	10
6.1 VISIÓN.....	10
6.2 EXPRESIÓN GÉNICA.....	13
6.3 INMUNIDAD.....	14
6.4 HEMATOPOYESIS.....	15
6.5 SALUD DE LA PIEL.....	15
6.6 ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE.....	16
6.7 GAMETOGÉNESIS.....	17
6.8 DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO.....	17
6.9 SENTIDOS DEL OLFATO, OÍDO Y GUSTO.....	18
7. METABOLISMO DE LA VITAMINA A.....	18
7.1 ABSORCIÓN.....	18
7.2 TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO.....	18
7.3 INTERACCIÓN CON OTROS NUTRIENTES.....	20
8. DEFICIENCIA DE VITAMINA A.....	21
8.1 VISIÓN.....	21
8.2 INFLAMACIÓN.....	22
8.3 ALTERACIÓN DEL SISTEMA INMUNE.....	23
8.4 MICROBIOTA INTESTINAL.....	23
8.5 REPRODUCCIÓN.....	24
8.6 CRECIMIENTO PRENATAL Y NEONATAL.....	25
8.7 EFECTO SOBRE LA INGESTA.....	26
8.8 ABSORCIÓN Y DIGESTIÓN.....	26

8.9	DESNUTRICIÓN.....	27
8.10	DEFICIENCIA DE HIERRO	27
9.	PREVENCIÓN DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA A.....	28
9.1	ORANGE-FLESHED SWEET POTATO (OFSP).....	28
9.2	GOLDEN RICE (ARROZ DORADO).....	29
9.3	PROBIÓTICOS	31
10.	HIPERVITAMINOSIS Y TOXICIDAD	31
11.	CONCLUSIONES	33
12.	BIBLIOGRAFÍA	34

MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología utilizada para la realización de este trabajo es una revisión bibliográfica sobre la vitamina A tratando tanto su déficit como su exceso. Para comprenderlo, primero se ha investigado su metabolismo y sus funciones utilizando estudios lo más recientes posibles.

Se han utilizado libros, artículos de revisión o experimentales y páginas web actualizadas

Para la búsqueda de artículos se han utilizado los siguientes motores de búsqueda de artículos científicos, usando palabras claves tanto en inglés como en español como “vitamina A”, “déficit”, “hipervitaminosis”, “funciones” ... Aplicando filtros para que apareciesen primeros los artículos más actuales.

- Google Scholar.
- Pubmed.
- Science direct
- Dialnet

Fueron seleccionados artículos provenientes de revistas científicas con un alto impacto como “British Journal of Nutrition” o “Endocrine Journal” o publicado en páginas web de instituciones como la ESPEN o “Public Health Nutrition” o la Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos

Los libros utilizados fueron una revisión manual o a través de Google books.

Las páginas web utilizadas son páginas web verificadas y actualizadas como la página web de la USDA y las páginas web de los proyectos del Arroz Dorado y OFSP.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La carencia de vitamina A supone un problema de salud pública a nivel mundial.

Según los últimos datos publicados por la OMS 122 países tienen un problema de salud pública de moderado a grave. A nivel mundial 190 millones de niños en edad preescolar y 19,1 millones de mujeres embarazadas presentan una baja concentración de retinol en suero ($<0,70 \mu\text{mol} / \text{l}$) y 5,2 millones de niños en edad preescolar y 9,8 millones de mujeres embarazada presentan ceguera nocturna (1).

En los últimos años ha habido una exhaustiva investigación sobre las funciones y las disfunciones del déficit de esta vitamina, asimismo están en marcha diferentes proyectos para acabar con la carencia de vitamina A en países con mayor riesgo, principalmente países subdesarrollados.

Para comprender los problemas que acarrea un déficit de vitamina A, es necesario conocer las diferentes estructuras que puede presentar esta vitamina, así como su metabolismo y que funciones tiene en el cuerpo humano. Además, es importante saber cuál es la ingesta mínima necesaria para cubrir las necesidades de los diferentes grupos de población y las consecuencias de una ingesta excesiva.

Por lo tanto, el presente trabajo tendrá los siguientes **objetivos**:

- Conocer la estructura, metabolismo, absorción y transporte de la vitamina A
- Actualizar los conocimientos sobre las diferentes funciones de la vitamina A basados en investigaciones recientes
- Actualizar los conocimientos sobre las diferentes disfunciones de la vitamina A
- Conocer los diferentes proyectos que existen actualmente para acabar con la carencia de vitamina A en países con mayor prevalencia.

1. INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son nutrientes orgánicos que se obtienen a través de la alimentación, puesto que el organismo no los sintetiza en cantidades suficientes. La vitamina A es una vitamina que se clasifica como liposoluble. El organismo es incapaz de sintetizar vitamina A por lo que debe obtenerse a partir de la alimentación.

Fue la primera vitamina descubierta del grupo de las vitaminas liposolubles. Ésta se descubrió en 1914, por Davis y McCollum en la Universidad de Wisconsin y meses más tarde por Osborne y Mendel en la Universidad de Yale que la acuñaron como Factor A soluble en grasa. En 1917, McCollum relacionó la ausencia de este factor con la aparición de xeroftalmia. En 1930, T. Moore consiguió extraer y purificar un pigmento amarillo de las zanahorias, que llamó "caroteno", y descubrió en sus investigaciones con ratas que este caroteno, al ser ingerido por las ratas se convertía en el factor soluble en grasa A y que se acumulaba en el hígado (2).

Desde entonces han sido muchas las investigaciones que se han realizado para establecer el metabolismo de esta vitamina y las diferentes formas que puede presentar, así como cuáles son sus funciones en el organismo (Figura 1) y qué efectos tiene su carencia.



Figura 1. Funciones de la vitamina A. La vitamina A es una vitamina liposoluble que en sus diferentes formas actúa sobre varios de los mecanismos del cuerpo humano, presentando así una variedad de funciones.

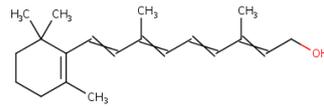
2. RETINOIDES Y CAROTENOIDES

Hay dos tipos de vitamina A que se encuentran la dieta: Vitamina A preformada o retinoides (Retinal, Retinol, Ácido retinoico. Ester de retinol) y provitamina A o carotenoides (α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, β -criptoxantina)

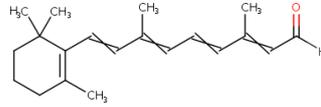
Los retinoides son compuestos formados por 4 unidades de isopreno unidas de cabeza a cola de manera que los productos son compuestos monocíclicos con 5 enlaces dobles conjugados y un grupo funcional en el terminal de la porción acíclica de las moléculas (Figura 2).

Cada retinoide tiene su propio espectro de actividad. Entre sus funciones destacan su acción antiinflamatoria y su efecto sobre la visión nocturna.

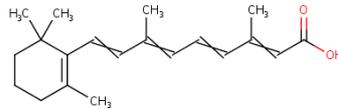
En la dieta los retinoides se encuentran en alimentos de origen animal (3).



Retinol



Retinal



Ácido retinoico

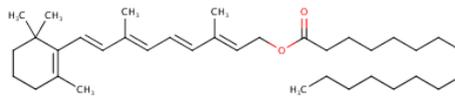


Figura 2 a. Ester de retinol (Palmitato de retinilo)

Figura 2. Estructura Química Vitamina A Preformada.

Los carotenoides se sintetizan en plantas y en otros microorganismos, como las algas. Su estructura principal es un tetraterpeno compuesto por 40 átomos de carbono formado a partir de 8 isoprenoides de 5 átomos de carbono de manera que el orden se invierte en el centro. Esta estructura básica puede modificarse por hidrogenación, deshidrogenación, ciclación, migración del doble enlace, acortamiento o extensión de la cadena, reordenamiento, isomerización, introducción de funciones oxigenadas o por combinaciones de estos procesos, dando lugar a una gran variedad de estructuras (3) (Figura 3).

En la dieta los carotenoides, se encuentran en alimentos de origen vegetal donde tienen un rol de pigmento, y cuando ingerimos estos vegetales, el cuerpo humano tiene la capacidad de transformar los carotenoides en vitamina A activa cuando lo necesita (4).

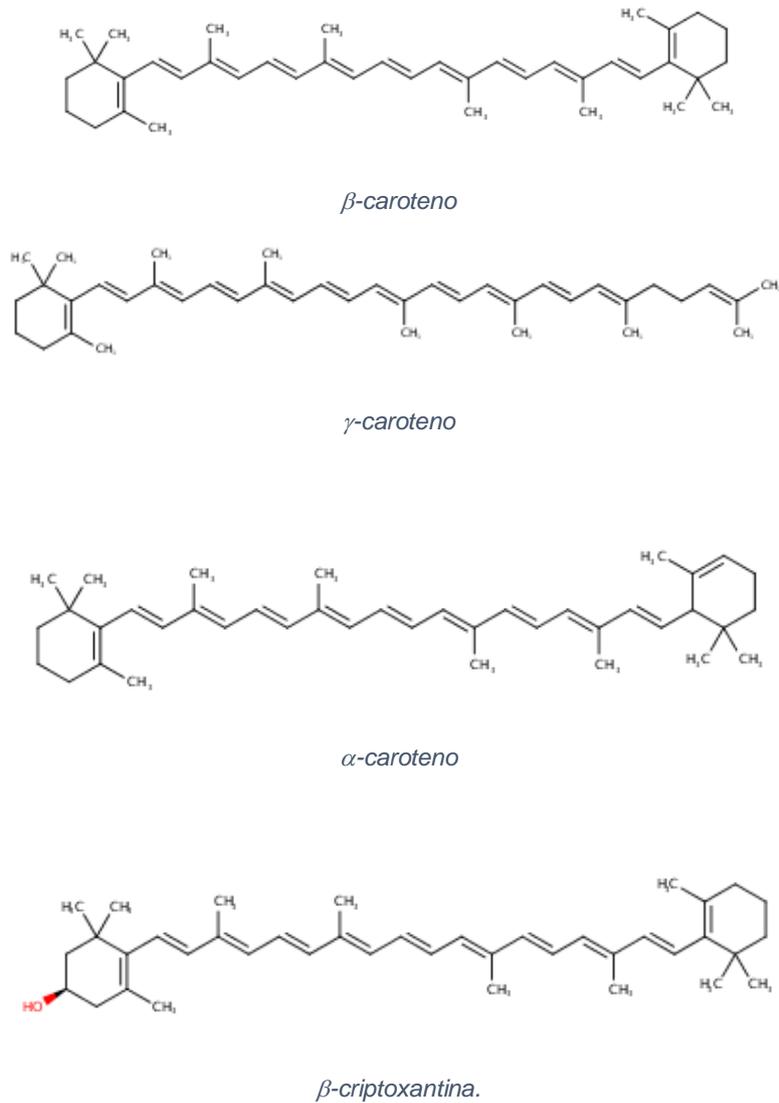


Figura 3. Estructura Química Provitamina A.

3. EQUIVALENTES DE RETINOIDES Y CAROTENOIDES

La vitamina A la podemos encontrar en la dieta como carotenoides o como retinoides, para poder comparar las cantidades de vitamina A que tienen los distintos alimentos se intenta determinar el equivalente de carotenoides a una cantidad en particular de retinol. Esto ha cambiado a lo largo de los años, en un inicio se utilizaba un sistema de equivalencias en el cual 1 unidad internacional (UI) equivaldría a 0,3 μg de retinol o 0,6 μg de β -caroteno (5). En 1967 La FAO y la OMS propusieron una unidad para cuantificar el valor de la vitamina A, estos son los equivalentes de retinol (RE), se designó que un RE equivaldría a 1 μg de retinol, 6 μg de β -caroteno o 12 μg de α -caroteno o β -criptoxantina. En 2001, el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) recomendó el uso de los equivalentes de actividad de retinol (RAE), donde 1 RAE equivaldría a 1 μg de retinol, 12 μg de β -caroteno (de los alimentos) o 24 μg de α -

caroteno o β - criptoxantina. En 2015 la EFSA concluyó que era más adecuado el uso de los equivalentes de retinol (RE) (6).

Actualmente se usan equivalentes de retinol (RE) y equivalentes de actividad de retinol (RAE) para medir la cantidad de vitamina A.

4. FUENTES DE VITAMINA A

La vitamina A la podemos encontrar en distintos alimentos, en la tabla 1 se mencionan los alimentos con mayor contenido de vitamina A medido en equivalentes de actividad de retinol (RAE) ordenados de mayor a menor contenido en vitamina A (7).

ALIMENTO	EQUIVALENTES DE ACTIVIDAD DE RETINOL (RAE)
Aceite de hígado de bacalao	30000
Hígado de pavo	8058
Hígado de res, cerdo, pescado	6500
Pollo al hígado	3296
Boniato crudo	961
Zanahoria cruda	835
Hoja de brocoli	800
Col rizada	681
Berza verde congelada y hervida	575
Espinaca	469
Calabaza	426
Queso cheddar	265

Tabla 1. Principales alimentos con mayor contenido en vitamina A según la USDA por 100g ordenados de mayor a menor cantidad (7).

5. REQUERIMIENTOS DIARIOS DE VITAMINA A

En la evaluación de la ingesta dietética de vitamina A hay que tener en cuenta dos factores importantes: la diferencia de los valores entre las distintas instituciones y las unidades de medida (6).

Además de la ingesta recomendada se fijan valores de vitamina A para los siguientes conceptos:

- Requerimiento Medio Estimado, *Estimated Average Requirement* (EAR) o Requerimiento Medio, *Mean Requirement* (MR): es el nivel de ingesta diaria de un nutriente que se estima adecuado para cubrir los requerimientos de la mitad de los individuos sanos de un grupo de población en una etapa de la vida y género particular (8).
- Aportes dietéticos recomendados, *Recommended Dietary Allowances* (RDA) o Ingesta de Referencia para la Población, *Population Reference Intake* (PRI) o Ingesta de Nutrientes Recomendada *Recommended Nutrient Intake*, (RNI): es el nivel de ingesta media diaria de un nutriente que se considera suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales de casi todos (97-98%) los individuos sanos de un grupo de población en una etapa de la vida y género particular (8).
- Requerimiento medio, *Average Requirement* (AR): requerimiento medio de un grupo de población que coincide con la media del grupo por tratarse de una distribución simétrica (8).

En la tabla 2 se mencionan las diferentes recomendaciones de consumo diario de vitamina A según diversas instituciones.

	IOM, 2001		WHO/FAO, 2004		EFSA, 2015	
	EAR (μg RAE/día)	RDA (μg RAE/día)	MR (μg RE/día)	RNI (μg RE/día)	AR (μg RE/día)	PRI (μg RE/día)
Niños 1–6 años	210–275	300–400	200	400–450	205–245	250–300
Niños de 7-9 años	275	400	250	500	320	400
Adolescentes de 10-18 años	445-630	600-900	400	600	490	600-650
Mujeres, >18 años	500	700	270	500	490	650
Hombres, >18 años	625	900	300	600	570	750
Mujeres embarazadas	550	770	370	800	540	700
Mujeres lactantes	900	1300	450	850	1020	1300

Tabla 2. Requerimientos de vitamina A. Recomendaciones de consumo diario del Institute of Medicine (IOM), la WHO/FAO y la European Food Safety Authority (EFSA) (6,9–11)

6. FUNCIONES DE LA VITAMINA A

6.1 VISIÓN

La relación de la vitamina A con la visión fue descubierta por George Wald en 1933, quien estableció el ciclo visual completo (3).

El ojo es el órgano encargado del sentido de la vista, dentro de éste encontramos la retina formada por fotorreceptores cuya función es transformar las imágenes ópticas en impulsos nerviosos que se conducen hasta el cerebro a través del fascículo óptico. (12)

En el ser humano encontramos dos tipos de fotorreceptores: los conos y los bastones. Los conos se ocupan de la visión en situaciones de luminosidad, mientras que los bastones intervienen en la visión en condiciones de baja luminosidad. Tanto los conos como los bastones contienen pigmentos visuales: en los conos se encuentra la conopsina y en los bastones se localiza la rodopsina, ambas están formadas por una proteína unida a retinal. La rodopsina es el pigmento visual más estudiado (12,13).

Wald determinó que la rodopsina se trataba de “Retinene” (actualmente conocido como retinal) unido a una proteína (actualmente conocida como opsina). En sus experimentos demostró que la luz disociaba la rodopsina en retinal y opsina, y estos dos podrían unirse de nuevo reformando la rodopsina o bien el retinal podía ser

convertido a retinol libre. En su investigación pudo ver que la vitamina A era esencial para la visión, y se refirió al proceso visual como un ciclo (3) (Figura 4).

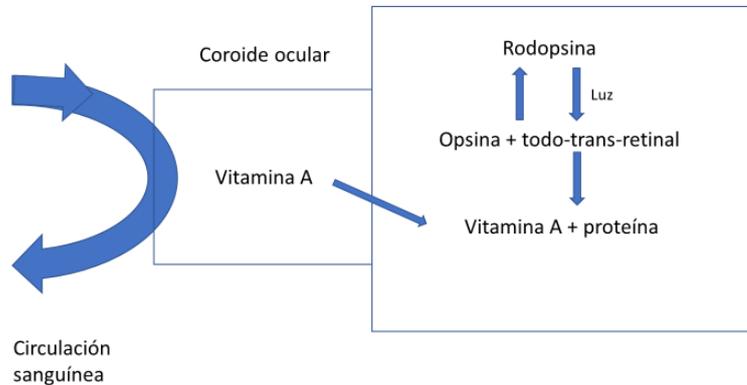


Figura 4. Ciclo Visual propuesto por Wald. En el bastón la rodopsina por acción de la luz se descompone en opsina y todo trans-retinol, que reconoce como vitamina A unida a una proteína, que posteriormente pasaría a la sangre como retinol y más tarde volvería al bastón para ser transformado en rodopsina.

Actualmente, se conoce que en las células del epitelio pigmentario retinal acumulan todo-trans retinol y aquí se esterifica para formar retinil ester, cuando este se necesita, se hidroliza e isomeriza para formar 11-cis-retinol que puede ser oxidado a 11-cis-retinal y transportado a través del espacio interfotoreceptor hacia el bastón, aquí se une a la opsina para formar la rodopsina (12).

Inicialmente la rodopsina absorbe un fotón de luz que da lugar a la isomerización del 11-cis-retinal a todo-trans-retinal. Esto desencadena una cascada de señales que se conoce como fototransducción (Figura 5) que finaliza con la generación de un impulso nervioso que se transmite por el nervio óptico hacia el cerebro. La opsina se separa del todo-trans-retinal y este pasa a todo-trans-retinol y se transporta a través del espacio intersticial hacia las células del del epitelio pigmentario retinal, completando el ciclo visual (12) (Figura 6)

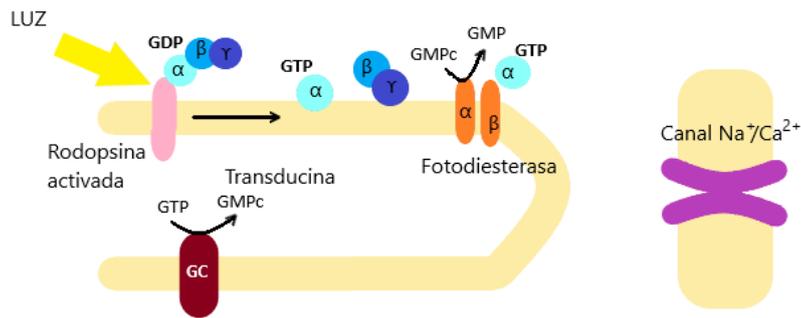


Figura 5 Fototransducción. Cuando la rodopsina es excitada por la luz promueve el intercambio de GDP por GTP en una proteína G que se conoce como transducina. El GTP activa la transducina. La transducina está formada por 3 subunidades (alfa, beta y gamma), una vez es activada la transducina, su subunidad alfa es la utilizada para la activación de una enzima conocida como fotodiesterasa, la cual cataliza la degradación de la GMPc (monofosfato cíclico de guanosina). Esto provoca el cierre de los canales de sodio/calcio de la membrana plasmática que finaliza con la formación de un impulso nervioso que se transmite a las células ganglionares y después al cerebro. Para que finalice la señal se debe inactivar la rodopsina y la transducina, y generar GMPc a partir de GTP, que se lleva a cabo por la enzima guanilato ciclasa (GC).

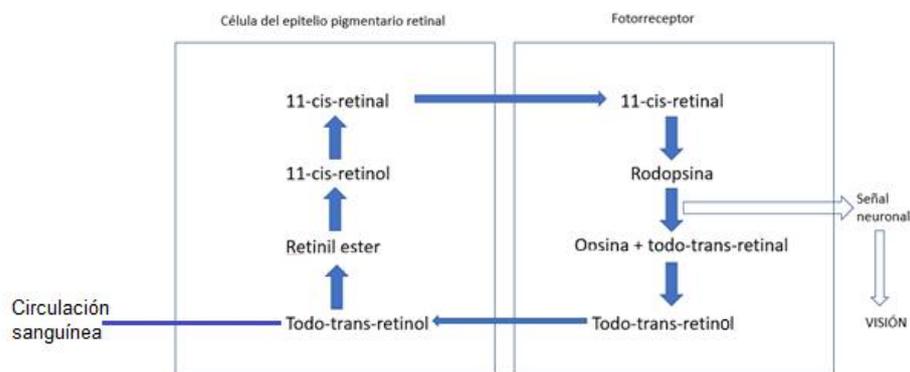


Figura 6 CICLO VISUAL ACTUAL. El todo trans- retinol proveniente de la circulación ingresa en la célula del epitelio pigmentario retinal, donde es esterificado para formar éster de retinol, que cuando es necesario se hidrolizan a 11-cis-retinol el cual se oxida a 11-cis-retinal. El 11-cis-retinal es transportado al bastón donde se une la opsina para formar la rodopsina, la cual absorbe un fotón, lo que desemboca en la isomerización del 11-cis-retinal a todo-trans-retinal que da lugar a una señal neuronal en el nervio óptico que se transmite al cerebro. El todo trans retinal resultante pasa a todo trans-retinol el cual se transporta a la célula del epitelio pigmentario retinal completando el ciclo

6.2 EXPRESIÓN GÉNICA

Los fenómenos epigenéticos se refieren a los cambios heredables en la expresión genética distintos a los de la secuencia de ADN, como la metilación del ADN o la modificación de las histonas. Las investigaciones de los últimos años han concluido que los factores ambientales como la dieta pueden influir en procesos fisiológicos y patológicos a través de modificaciones epigenéticas, a esta influencia se la conoce como epigenética nutricional. La vitamina A regula la transcripción génica a través de la interacción con su receptor nuclear (14) (Figura 7).

El ácido retinoico puede actuar bien de forma paracrina, se libera del citoplasma y es captado por las células receptoras, o bien de forma autocrina, el ácido retinoico ingresa en el núcleo ayudado por CRABP2 (proteína de unión a ácido retinoico celular 2) y se une a los heterodímeros RXR-RAR los cuales regulan la activación de la transcripción de genes diana (14).

Varios estudios establecen que el ácido retinoico influye sobre la modificación de las histonas, pues tras exponer a genes regulados por RAR (receptor de ácido retinoico) al ácido retinoico, las marcas represivas H3K27me3 disminuían mientras que las marcas de activación H3K4/9ac aumentaban, permitiendo la activación transcripcional de la expresión génica. Asimismo, se ha demostrado que la vitamina A influye en la metilación del ADN, que es la adición covalente de un grupo metilo (CH₃) en el carbono 5 del anillo de citosina. Debido a estos hallazgos se ha podido asociar el ácido retinoico a la inducción de la diferenciación de células madre embrionarias en humanos y a la supresión de las lesiones precancerosas y la prevención del desarrollo de cánceres secundarios (14).

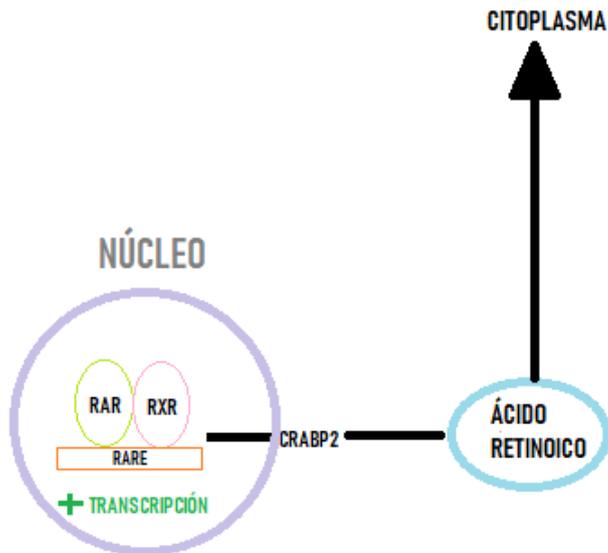


Figura 7. Doble actividad paracrina y autocrina del ácido retinoico. El ácido retinoico puede actuar de forma paracrina saliendo al citoplasma. Después, es captado por diferentes células receptoras. También puede actuar de forma autocrina al unirse a CRABP2 el cual transporta el ácido retinoico del citosol al núcleo, una vez en el núcleo el ácido retinoico se une al heterodímero RAR/RXR el cual se adhiere a elemento de respuesta al ácido retinoico (RARE) en las regiones promotoras de genes reguladores con lo que en presencia de este ácido retinoico se activa la transcripción (14,15).

6.3 INMUNIDAD

En el organismo la primera línea de defensa contra las infecciones la conforman la piel y las mucosas que recubren el tracto digestivo y urinario y las vías respiratorias. En las mucosas encontramos las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas) que producen ácido retinoico. Este ácido retinoico puede actuar en las células dendríticas regulando la diferenciación (figura 8) y migración de estas, así como su capacidad presentadora de antígenos. Además, el ácido todo-trans retinoico induce la diferenciación de monocitos y macrófagos (16,17).

El ácido retinoico, también se necesita para la diferenciación de linfocitos T CD4 vírgenes en los linfocitos T reguladores inducidos. Además, cuando hay una infección, la vía de señalización del ácido todo-trans-retinoico promueve la conversión de linfocitos T CD4 vírgenes a linfocitos T efectores e inicia la producción de citoquinas proinflamatorias durante el proceso de inflamación (16).

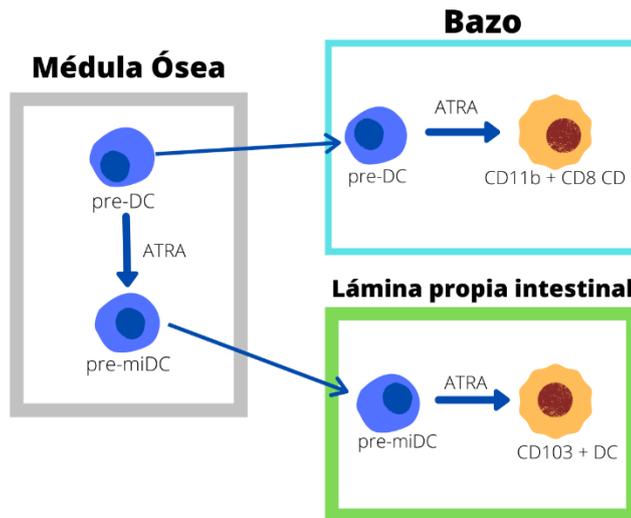


Figura 8. Papel de ácido todo trans retinoico (ATRA) en la diferenciación de células dendríticas (DC). En la médula ósea encontramos las pre-DC que tienen la capacidad de diferenciarse en DC premucosas o DC previas gracias a la acción de ATRA. Las pre-DC pueden migrar al bazo donde tras la llegada de ATRA se diferencian a CD11b+ CD8 DC. Las DC premucosa en el intestino se especializan en CD103+ DC por acción de ATRA.

6.4 HEMATOPOYESIS

Varios estudios realizados en ratones concluían que la señalización de ácido retinoico parece ser esencial para la expresión de genes involucrados en el desarrollo de la hematopoyesis, regulando el equilibrio endotelial y de células sanguíneas en el saco vitelino, promoviendo el programa hemogénico en el área de aorta-gónada-mesonefros y estimulando la eritropoyesis en el hígado fetal al activar la expresión de la eritropoyetina y además, regulando la apoptosis de las células progenitoras eritropoyéticas (16,18).

En adultos, los receptores RAR α y RAR γ se encuentran altamente expresados en el sistema hematopoyético. Cuando RAR α se encuentra libre se inhibe la diferenciación de neutrófilos, sin embargo; cuando se encuentra unido al ácido retinoico se induce la dicha diferenciación. De igual manera, la sobreexpresión de RAR α aumenta el número de granulocitos, mientras que la sobreexpresión de RAR γ aumenta el número de progenitores indiferenciados (18).

6.5 SALUD DE LA PIEL

Los carotenoides están involucrados en la protección de la piel contra el daño producido por el sol mediante la captación de energía del oxígeno singlete, que regresa a su estado fundamental, eliminando así los efectos nocivos del oxígeno singlete formado en la piel por la exposición de la luz.

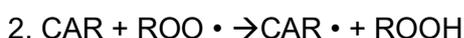
El ácido retinoico se reorganiza para ser un agente terapéutico contra las fotodermatosis. El principal carotenoide que se encuentra en la piel humana es el β -caroteno. Este se encuentra normalmente en la epidermis, y aumenta la reflexión y la dispersión de la luz. Otros carotenoides, como la luterina, la zeaxantina, la criptoxantina y la β -criptoxantina, también pueden acumularse en la piel (19).

Un estudio reciente demuestra la existencia de una molécula tipo resistina (RELM) que parece ser una proteína bactericida de la piel cuya expresión requiere de vitamina A. Este estudio realizado en ratones mostraba que una ingesta deficitaria de vitamina A reducía el número de RELM α (20).

6.6 ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

La estructura de los carotenoides, en concreto el sistema de dobles enlaces conjugados, les permite capturar radicales libres, principalmente el radical alquilperoxilo. Esta capacidad de capturar radicales sumado a la capacidad de capturar la energía del oxígeno singlete es lo que le confiere a los carotenoides la propiedad antioxidante (21).

In vitro, las reacciones antioxidantes del catión radical carotenoide (CAR) con el radical alquilperoxilo (ROO \cdot) ocurren al menos de estas 3 maneras:



In vivo, en entornos no polares como el tejido adiposo o el interior de las membranas plasmáticas, la separación de la carga es termodinámicamente desfavorable, y la reacción $CAR + ROO \cdot \rightarrow CAR \cdot + ROOH$ no se suele dar para el licopeno y el β -caroteno. Sin embargo, los dioles carotenoides, como por ejemplo la zeaxantina, tienen grupos polares, que pueden captar radicales en un medio acuoso y en la superficie de las membranas. Cuando se forma el catión radical carotenoide (CAR \cdot^+) es capaz de oxidar diferentes compuestos en un ambiente acuoso (21).

6.7 GAMETOGÉNESIS

Estudios recientes han demostrado que el ácido trans-retinoico y el ácido 9-cis-retinoico pueden actuar sobre las células de la granulosa para mejorar la maduración de los ovocitos en muchos mamíferos. Los receptores RAR (receptor de ácido retinoico) y RXR (receptor x retinoide) se expresan en las células de la granulosa que rodean los ovocitos adultos (22).

En el laboratorio, al suplementar un medio de cultivo con ácido trans-retinoico y ácido 9-cis-retinoico se induce la aparición de células de la granulosa que expresan genes que regulan la diferenciación y previenen la apoptosis, lo que sugiere que el ácido retinoico actúa sobre las células de la granulosa evitando una mala diferenciación y una apoptosis (22).

En hombres la diferenciación espermatogonial y la iniciación meiótica requieren ácido retinoico. El ácido retinoico estimula STRA8 el cual expresa una proteína citoplasmática que inicia el paso de mitosis a meiosis, iniciando de este modo la espermatogénesis. Asimismo, el ácido retinoico induce la expresión de KIT, un marcador de la diferenciación de las espermatogonias, y de Sall4. Cuando KIT se encuentra unido a PLZF su expresión se encuentra reprimida, Sall4 es un secuestrador de PLZF, por lo que aumenta la expresión de KIT (22).

6.8 DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO

Durante la embriogénesis el ácido retinoico está implicado en el desarrollo del sistema nervioso central, el sistema circulatorio embrionario, la asimetría cardíaca y la maduración pulmonar fetal (19). La señalización del ácido retinoico comienza durante la gastrulación, una de las primeras fases del desarrollo embrionario (16).

El ácido retinoico a través de la supresión de genes regula la vascularización y afecta a la asimetría cardíaca. Además, genera miocitos auriculares, promueve la proliferación celular y mejora la vía de la proteína morfogénica ósea 2 (BMP2) al afectar al factor de transcripción de la cardiogénesis GATA4 (23).

En embriones de ratón y rata se pudo comprobar que el ácido retinoico promovía la multiplicación alveolar en el período posnatal (24).

Los embriones de ratones con déficit o exceso de vitamina A presentaron malformaciones congénitas, como la ausencia de ojos y deficiencias en el sistema nervioso central, piel, pulmones y corazón (23).

6.9 SENTIDOS DEL OLFATO, OÍDO Y GUSTO

Las neuronas receptoras olfativas (ORN) se encuentran dentro del neuroepitelio de la hendidura olfatoria y, por tanto, se encuentran expuestos al entorno exterior y a los daños que factores exógenos, como las toxinas, les pueden ocasionar. Con el fin de evitar este daño y conservar la función, el sistema olfativo tiene la capacidad de regenerarse. La regeneración se lleva a cabo por las células precursoras multipotentes que producen neuronas receptoras olfatorias. La vitamina A regula la transcripción en los tejidos, e influye en el desarrollo y la regeneración, además, está implicado en la embriogénesis del sistema olfativo (25).

Un estudio retrospectivo realizado en pacientes con trastornos del olfato post infecciosos y postraumáticos demostraba que la vitamina A intranasal a una dosis de 10.000 UI por día durante 2 meses puede ser útil en el tratamiento de la pérdida olfativa (25).

Además, un estudio realizado en ratones demostraba que el déficit de vitamina A también influía sobre la audición, pues en aquellos ratones que se les hacía seguir una dieta pobre en vitamina A, se observaba cambios degenerativos en las células ciliadas externas y pérdida neuronal en el ganglio espiral (26).

La vitamina A también es necesaria para la percepción del sabor, pues juega un papel importante en la biosíntesis de los mucopolisacáridos de las papilas gustativas (27).

7. METABOLISMO DE LA VITAMINA A

7.1 ABSORCIÓN

La dieta nos aporta ésteres de retinol y carotenoides que se hidrolizan y posteriormente se absorben en los enterocitos gracias a un receptor captador de clase B tipo 1 (SCARB1). SCARB1 se encuentra en varios tejidos y también es el encargado del transporte bidireccional del colesterol y facilita la distribución sistémica específica en los tejidos de los carotenoides circulantes. Además, SCARB1 está sujeto a un mecanismo de retroalimentación negativa para evitar una toxicidad por β -caroteno, a través de un factor de transcripción que detecta el estado de la vitamina A en el organismo (Figura 9) (28).

7.2 TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Una vez absorbidos son convertidos en todo-trans-retinol. En el caso de los carotenoides para convertirse en todo trans- retinol es necesaria la escisión del caroteno por la enzima beta-caroteno 9',10'-dioxigenasa variante 2 (BCDO2) que

produce todo trans-retinal y tras una reducción enzimática pasa a todo-trans-retinol (28).

Más tarde el todo-trans-retinol se esterifica gracias a la lecitina: retinol aciltransferasa (LRAT) y a la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1) permitiendo el empaquetamiento y el posterior transporte efectivo a través de quilomicrones del ácido retinoico (Figura 9) (28).

Los quilomicrones son los encargados de llevar este ácido retinoico a los tejidos periféricos y al hígado. En el hígado el ácido retinoico se hidroliza a todo trans-retinol, el cual se transporta a las células estrelladas del hígado, se reesterifica, se almacena y se moviliza según las necesidades fisiológicas (Figura 9) (28).

El hígado es el órgano donde la vitamina A se almacena para evitar su déficit y todos los problemas que ello acarrea. Las reservas hepáticas suponen un suministro de vitamina A de aproximadamente un año (29).

El todo-trans-retinol, una vez liberado debe estar disponible para el resto de tejidos por lo que dentro del hepatocito forma un complejo con una proteína llamada proteína de unión al retinol 4 (RBP4), esta proteína posteriormente se libera a la circulación (Figura 7) (28).

Hay varios subtipos de proteínas de unión encargadas del transporte de la vitamina A, que se han clasificado como proteínas de unión a retinoides celulares (CRBP), la más expresada es la CRBP1 que es muy abundante y presenta la afinidad más alta, la podemos encontrar en el hígado, los riñones y los pulmones, mientras que CRBP2 solo se encuentra en los enterocitos del intestino delgado (28).

Una vez unido el todo-trans-retinol a RBP4, su absorción se vuelve efectiva una vez ha ocurrido la interacción de holo-RBP4 con su receptor de superficie celular STRA 6 (receptor celular de la proteína de unión a retinol). La concentración de Holo-RBP4 circulante permanece constante a no ser que haya una deficiencia importante de vitamina A o en ciertas anomalías fisiológicas (Figura 9) (28).

Algunos estudios muestran que mutaciones en STRA6 son las causantes del síndrome de Matthew-Wood, una enfermedad hereditaria que afecta a los ojos, el corazón y los pulmones, además, las personas que lo padecen suelen presentar anomalías cerebrales, retraso mental y malformaciones en los riñones (28).

Una vez dentro de los tejidos periféricos, el todo trans-retinol se puede oxidar de manera enzimática a todo-trans-retinal y a ácido todo-trans-retinoico (28).

Cada paso de las vías metabólicas de la vitamina A se acompaña de un conjunto de receptores especializados, enzimas y proteínas de unión (28).

Al igual que las otras vitaminas liposolubles la vitamina A se excreta a través de las heces junto con la bilis.

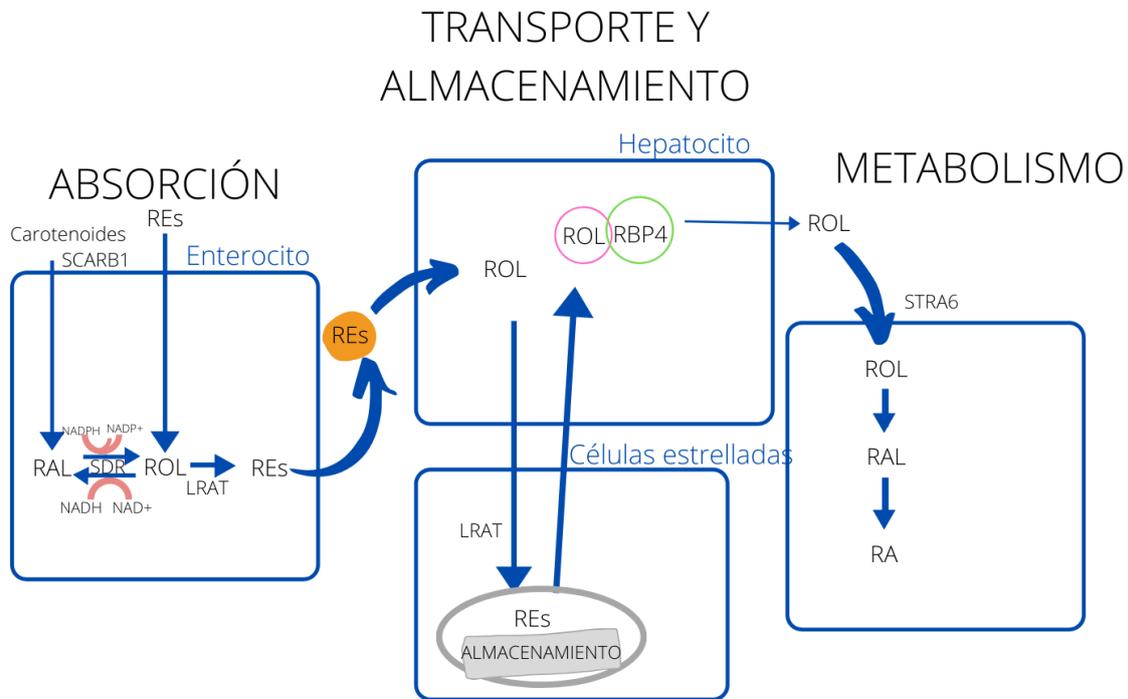


Figura 9. Absorción, transporte, almacenamiento y metabolismo de la Vitamina A. Los carotenoides y los ésteres de retinol (REs) provenientes de la dieta son absorbidos por el enterocito donde pasan a todo-trans-retinol (ROL) gracias a las deshidrogenasas/reductasas de cadena corta (SDR). Posteriormente el ROL se esterifica gracias a la lecitina retinol aciltransferasa (LRAT) y es transportado por los quilomicrones (esfera naranja) hacia los tejidos periféricos y hacia el hígado donde los REs pasan a ROL el cual se traslada a la célula estrellada hepática donde se reesterifica y se almacena. Para transportar los retinoides hepáticos se requiere que los REs se hidrolicen y vuelvan al hepatocito donde el ROL se une a RBP4 y pasa al torrente sanguíneo hasta pasar a los tejidos gracias a STRA6 donde puede ser oxidado enzimáticamente.

7.3 INTERACCIÓN CON OTROS NUTRIENTES

La vitamina A interacciona tanto con el Hierro como con el Zinc.

El déficit de Zn da lugar a una disminución de la RBP y de la actividad de la enzima que libera el retinol del hígado. Además, el Zinc es necesario para la conversión de retinol en retinal (16).

La vitamina A es importante para la hematopoyesis, lo cual necesita grandes cantidades de hierro, pero además la vitamina A desempeña un importante papel como regulador de la expresión de genes implicados en el metabolismo del hierro. El

sistema proteína reguladora de hierro/elemento de respuesta al hierro (IRP/IRE) controla la estabilidad del ARNm, así como la traducción de las proteínas involucradas en la captación, exportación y transporte del hierro, en ausencia de este sistema, el hierro se almacena principalmente en los enterocitos en vez de salir al torrente sanguíneo. El gen ferroportin 1 (Fpn1) permite la salida del hierro al exterior de la célula y su incorporación al transportador circulatorio de transferrina. Algunos estudios han demostrado que la vitamina A es capaz de inducir la expresión del gen Fpn1 y el β -caroteno disminuye los niveles de ferritina y aumenta los de Fpn1 (27).

La vitamina A también tiene interacción con el ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso esencial implicado en multitud de funciones fisiológica incluidas las de crecimiento y desarrollo, puesto que la síntesis de DHA está regulado por el RXR (27).

8. DEFICIENCIA DE VITAMINA A

La deficiencia de vitamina A suele aparecer por la ingesta inadecuada pero también puede mostrarse en personas que presentan problemas en la absorción de lípidos debido a una alteración en la secreción pancreática o biliar, o en personas con enfermedades inflamatorias intestinales. En países subdesarrollados aparece sobre todo en niños y mujeres embarazadas o en edad fértil y es una de las causas de muerte prematura además de aumentar el riesgo de contraer infecciones (16).

La deficiencia de vitamina A se define por concentraciones de retinol en suero inferiores a 0,7 mmol/L o 20 μ g/dL, por debajo de 0,35 mmol/L o 10 μ g/dL se considera una deficiencia severa. En el caso de mujeres embarazadas se consideran concentraciones bajas cuando están por debajo de 1,05 mmol/L o 30 μ g/dL (16,30).

El Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) ha declarado que los programas de intervención para el déficit de vitamina A salvan alrededor de 350.000 niños al año, pero aun así el número de muertes sigue siendo alto. Varios estudios demuestran que la deficiencia de hierro da lugar a una alteración de los niveles de vitamina A en plasma e hígado (30).

8.1 VISIÓN

La primera vez que se relacionó el déficit de vitamina A con alteraciones en la visión se hizo a través de un estudio en corderos que evidenció que las crías de aquellas madres que sufrían un déficit de vitamina A nacían ciegas. En embriones de rata la deficiencia de vitamina A provocaba dismorfogénesis del segmento anterior del ojo, la retina y el disco óptico (27).

Dada la importancia de la vitamina A en el ciclo visual para la formación de rodopsina, su déficit daña la salud general de la retina, la calidad de la visión a color y la adaptación a la oscuridad. El trastorno más específico de vitamina A es la xeroftalmia, y la principal causa previsible de ceguera infantil. La xeroftalmia es una enfermedad producida por carencia de vitamina A que se caracteriza por una sequedad ocular (27,31).

Cuando el status de vitamina A empeora gradualmente el ojo comienza a sufrir una serie de cambios en la conjuntiva y en la córnea, primero presenta dificultades para ver en situaciones de baja luminosidad, posteriormente xerosis conjuntival que desemboca en manchas de Bitot (el primer signo visible de xeroftalmia) seguidamente se produce xerosis corneal, ulceración, queratomalacia; que finalmente acaba desembocando en xeroftalmia (31,32).

8.2 INFLAMACIÓN

La vitamina A tiene un papel importante en el sistema inmunitario y su deficiencia induce el proceso de inflamación y agrava la inflamación ya existente.

Estudios en animales muestran que un déficit de vitamina A causa cambios inflamatorios en el colon parecidos a los de una colitis que son reversibles con una suplementación de vitamina A. Otro estudio realizado en ratas demostraba que la deficiencia de vitamina A era pro-oxidante y producía una inflamación en la aorta de las ratas (27).

Un estudio más reciente también realizado en ratas descubría que aquellas ratas que padecían una deficiencia de vitamina A presentaban una superficie irregular en la capa íntima de la aorta, lo cual puede ser asociado con el estrés oxidativo y la inflamación, y presentaban pequeñas vesículas en la capa media. Además, estas ratas presentaban un aumento de la expresión de factores de inflamación, y bajos niveles de glutatión en la aorta (33).

Investigaciones recientes mostraban que unos niveles altos de RBP estaba asociado a un menor riesgo de esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune. Además, varios estudios realizados tanto en animales como humanos relacionaban la deficiencia de vitamina A con el asma, un trastorno fundamentalmente inflamatorio (27).

De igual manera, cabe destacar que un estado de inflamación está relacionado con una desnutrición, debido a que las condiciones inflamatorias requieren un mayor aporte de nutrientes y aumentan las pérdidas de estos. Una de las anomalías

inmunológicas asociadas con la desnutrición más frecuente es la alteración de la inmunidad celular (27).

8.3 ALTERACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Un déficit de vitamina A altera tanto la primera línea de defensa como el desarrollo y regulación adecuada de linfocitos.

La deficiencia de vitamina A empieza a acarrear consecuencias en los primeros años de vida, pues cuando existe un déficit de esta vitamina en la madre durante la gestación, provoca una disminución del número de células en el feto que puede conllevar una supresión de las actividades inmunitarias de la mucosa (16).

Un estudio realizado en niños brasileños mostraba una disminución de la prevalencia de infecciones parasitarias intestinales en niños tratados con vitamina A en comparación con los que recibían un placebo (34).

La OMS recomienda que en niños mayores de 1 año deben recibir 200,000 UI de vitamina A durante dos días consecutivos sumado al tratamiento estándar contra el virus cuando están infectados de sarampión y vivan en zonas con una dieta deficitaria en vitamina A (16).

Además, un déficit de vitamina A conlleva una pérdida de la respuesta inmunitaria, y sobre todo una falta de respuesta a los antígenos ingeridos por vía oral.

La vitamina A participa en la diferenciación de los linfocitos T, pero cuando hay una deficiencia de vitamina A la respuesta inmunitaria de los linfocitos T se vuelve inadecuada y se inhibe la diferenciación de linfocitos T helper 17 (Th17) y conduce a una menor expresión de ARN mensajero asociado con las interleucinas, además la dinámica de la mucina se ve alterada (35).

8.4 MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal está formada por miles de microorganismos que colonizan el tracto digestivo que actúan como barrera para los agentes externos, ayuda al mantenimiento de las funciones inmunológicas, metabólicas y motoras, y además asegura una buena digestión y absorción de nutrientes (36).

En ratones la deficiencia de vitamina A provocaba una reducción de la microbiota intestinal así como de las bacterias filamentosas segmentadas (SFA) e inhibía la diferenciación de Th17, además se reducían las concentraciones de péptidos antimicrobianos (27).

Asimismo, el déficit de esta vitamina provoca un aumento de la translocación bacteriana lo que agrava las alteraciones del epitelio intestinal, que puede desembocar en una disbiosis, es decir, una pérdida de organismos beneficiosos que puede afectar negativamente al desarrollo de células inmunes, la tolerancia intestinal y la homeostasis (27).

Algunos estudios ponen en manifiesto que la deficiencia de vitamina A puede alterar la estructura de las glucoproteínas fucosiladas secretadas por las células calciformes lo que provoca una disminución de las citocinas y una alteración del proceso de fucosilación, el cual es esencial para el funcionamiento correcto de la microbiota. La fucosa que es liberada por las glucoproteínas fucosiladas es metabolizada por la microbiota y es utilizada como fuente de energía para ayudar a proteger al huésped de patógenos endógenos (27).

La interacción de la vitamina A con la microbiota es bidireccional, puesto que la microbiota participa en la biosíntesis y metabolismo de la vitamina A. La estimulación de las células dendríticas aumenta la expresión de genes participes en la producción de ácido retinoico. De igual manera, los subconjuntos de las células dendríticas especializadas que se encuentran en las células epiteliales intestinales son responsables de la producción de ácido retinoico a partir de vitamina A (27).

8.5 REPRODUCCIÓN

La deficiencia de vitamina A se manifiesta también en el proceso de reproducción, un estudio en ratas ponía en manifiesto que este déficit, cuando no era muy grave y las ratas recibían pequeñas cantidades de vitamina A al principio de la organogénesis, los embriones se llegaban a formar, pero manifestaban multitud de defectos; sin embargo, cuando el déficit era grave la reproducción fallaba antes de la implantación del embrión. Varias investigaciones ponen en manifiesto que el ácido todo-trans-retinoico es capaz de revertir los problemas reproductivos causados por la deficiencia de vitamina A, de tal forma que las ratas con déficit que aumentaban el ácido retinoico de su dieta eran capaces de generar una gran cantidad de embriones en las últimas etapas del desarrollo (27).

Dada la importancia de la vitamina A en la espermatogénesis masculina, los pacientes que presentan déficit de esta vitamina, manifiestan problemas en la espermatogénesis y una queratinización escamosa en los epitelios de la próstata, la vesícula seminal y el epidídimo. Si posteriormente se suplementa en vitamina A la espermatogénesis puede restaurarse (27).

8.6 CRECIMIENTO PRENATAL Y NEONATAL

El efecto que tiene el déficit de vitamina A en el crecimiento prenatal se mostró por primera vez en cerdos hembra que eran sometidos a una dieta baja en vitamina A durante el embarazo y en cuyos descendientes se observaba problemas en el desarrollo ocular o ausencia de ojos, paladar hendido y, en menor medida, desplazamiento renal. Además, muchos embarazos no llegaban a término. En estos embarazos que no llegaban a término se podía observar en los embriones malformaciones oculares, renales, diafragmáticas y cardíacas (37).

Otro estudio realizado en ratas mostró que el 100% de los embriones que llegaban a término tenían defectos en el sistema nervioso, cardiovascular y en el esqueleto axial, que podrían repararse total o parcialmente con una suplementación de ácido retinoico en periodos específicos del embarazo (37).

Los embriones de rata con carencias de vitamina A en fases más avanzadas de la embriogénesis mostraban huesos craneales hipoplásicos y defectos del cartílago tiroideo, cricoideo y traqueal, además de un déficit de desarrollo del arco neural de las vértebras cervicales. De igual manera, los embriones mostraban malformaciones en el esternón y las regiones pélvicas (27).

En humanos, una deficiencia de vitamina A durante el embarazo está relacionada con anemia tanto en la madre como en el bebé. Además, en mujeres con VIH, una deficiencia de vitamina A aumenta el riesgo de mortalidad infantil y de transmisión del VIH de la madre al bebé (38).

CRECIMIENTO EN NIÑOS Y ADULTOS

En niños endocrinológicamente normales y en condiciones de normalidad, se ha descubierto que una ingesta deficitaria de vitamina A está relacionada con una alteración de la secreción nocturna de la hormona del crecimiento (GH). De igual manera, una suplementación durante 3 meses de vitamina A aumentó la secreción nocturna de GH en estos mismos niños. Un estudio realizado en niños de primaria y de secundaria informó de que la suplementación en vitamina A podía prevenir problemas de crecimiento (27).

Además, una ingesta deficitaria de vitamina A está relacionada con una pubertad tardía. En niños con déficit de vitamina A y un retraso constitucional, la suplementación conjunta de vitamina A y hierro resulta ser más efectiva que la terapia hormonal de inducción del crecimiento y la pubertad. Asimismo, una suplementación durante 6 meses de vitamina A, hierro y zinc demostró ser capaz de acelerar el crecimiento en

niños de talla baja para su edad gestacional que presentaban una ingesta inadecuada de nutrientes (27).

Un estudio realizado en Gambia demostraba que en los meses donde los alimentos contenían más precursores de vitamina A, el crecimiento y la integridad intestinal se veían menos deteriorados (27). Además, el déficit de vitamina A reduce el nivel de DHA, el cual es necesario para el crecimiento y desarrollo funcional del cerebro en niños (39).

En adultos, existe evidencia de que los carotenoides son capaces de proteger la salud ósea a través de su efecto sobre el estrés oxidativo, un estado que puede aumentar la resorción ósea; es decir, la eliminación de tejido óseo. De igual modo, se ha demostrado que puede prevenir la osteoporosis (27).

8.7 EFECTO SOBRE LA INGESTA

Debido a que la vitamina A tiene efecto sobre los sentidos del gusto y del olfato, su déficit provoca una disminución de ambos sentidos. Si existe una pérdida del sentido del olfato, la captación de los sabores es menor. Cuando hay un deterioro en la capacidad para saborear los alimentos se vuelven menos palatables, lo cual crea rechazo y provoca una disminución de la ingesta (25,27,30).

Estudios tanto en animales como en humanos han demostrado que una dieta deficitaria en vitamina A provoca una disminución de la sensibilidad del gusto y del olfato que se traducía en una menor ingesta calórica. Además, esto se veía agravado cuando la deficiencia de vitamina A coexistía con problemas respiratorios o gastrointestinales (27).

8.8 ABSORCIÓN Y DIGESTIÓN

Cuando existe una deficiencia de vitamina A, la diferenciación celular se altera, aumenta la queratinización de las células y disminuye el número de las células secretoras de la mucosa del intestino (27).

Distintos estudios en animales mostraban que una dieta deficitaria en vitamina A provocaba un menor número de enterocitos, unas vellosidades más cortas y una menor actividad de las enzimas del borde del cepillo, como las disacaridasas y las peptidasas (27).

Varios estudios en humanos realizados en Gambia, India y África mostraban mayor integridad intestinal en dietas ricas en vitamina A y la mejoría cuando había menor integridad intestinal si se suplementaba con vitamina A (27).

8.9 DESNUTRICIÓN

La desnutrición es la asimilación deficiente de alimentos por el organismo que tiene distintos grados de severidad y distintas manifestaciones clínicas (40).

El déficit de vitamina A está relacionado con la desnutrición sobre todo en países subdesarrollados, pues un déficit de vitamina A como se ha mencionado anteriormente provoca una disminución de la ingesta, una alteración del sistema inmune y aumenta la inflamación lo que está asociado con la desnutrición. Asimismo, en los países subdesarrollados suelen tener poco acceso a los alimentos y las dietas tienen un bajo contenido lipídico, lo que puede afectar a la absorción de la vitamina A. De igual manera, en los niños que viven en países subdesarrollados se ha observado una asociación entre los bajos niveles de retinol y los bajos niveles de RBP (27).

Los niños desnutridos frecuentemente tienen una mucosa inmunitaria defectuosa, que se observa en unos niveles de inmunoglobulina A secretora (sIgA) bajos y una alteración en el crecimiento (27).

Un seguimiento realizado en niños en países en vías de desarrollo mostró que los niños que tomaban un suplemento de vitamina A dos veces al año estaban más protegidos contra la desnutrición, la diarrea y la infección aguda respiratoria que aquellos niños que solo tomaban el suplemento una vez al año o ninguna (27).

8.10 DEFICIENCIA DE HIERRO

La deficiencia de vitamina A altera el metabolismo de hierro y en muchas ocasiones una deficiencia de vitamina A coexiste con una anemia.

Varios estudios realizados tanto en animales como en humanos mostraban que cuando existía una deficiencia de vitamina A las concentraciones de hierro en el hígado aumentaban, pero se reducía la incorporación de hierro a los eritrocitos, lo que sugería que cuando los niveles de vitamina A son bajos el hierro permanece en el hígado y no se libera para la eritropoyesis. Además, la anemia puede aparecer por infección, otra de las consecuencias del déficit de vitamina A. Asimismo, un estudio realizado en niños demostró que cuando se suplementaba en vitamina A el estatus de hierro mejoraba (41).

9. PREVENCIÓN DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA A

9.1 ORANGE-FLESHED SWEET POTATO (OFSP)

El OFSP es un tipo de batata biofortificada con altos niveles de β -caroteno de bajo precio y de cultivo sostenible que actualmente forma parte de la alimentación básica del África subsahariana. En esta zona el 40% de niños menores de cinco años tienen déficit de vitamina A (42,43).

La biofortificación mejora el valor nutricional de alimentos básicos, pues aumenta la densidad de vitaminas y minerales de un cultivo. El OFSP además de β -caroteno también es una fuente de numerosas vitaminas del grupo B, fósforo, potasio, vitamina C y K y fibra dietética (44).

Los investigadores demostraron el potencial de las variedades de OFSP como método para abordar la deficiencia de vitamina A desde un enfoque integrado de agricultura y nutrición y propusieron un total de 42 variedades de OFSP adaptadas a las necesidades de los agricultores y las preferencias de los consumidores. Actualmente las dos variedades de OFSP disponibles son UMUSPO1 localmente conocido como 'King J' y UMUSPO3 conocido como 'Mothers Delight', siendo este último la variedad más consumida.

El OFSP es un cultivo de seguridad alimentaria con mayor resistencia a las sequías que se produce en multitud de países, siendo China uno de los grandes productores. Este producto se suele consumir hervido o frito, a la hora del desayuno o en la comida y la cena en forma de bocadillo o mezclado con otros platos como los frijoles. De forma hervida el β -caroteno se retiene en un 80% mucho más que un vegetal convencional. Una pequeña raíz hervida de OFSP satisface al 100% las necesidades diarias de un niño, y una raíz mediana satisface las necesidades de la mayoría de las mujeres en edad reproductiva. El OFSP puede complementarse con las capsulas de retinol que se administran 2 veces al año. Este producto es fácil de cultivar, además de ser barato por lo que es ideal para la deficiencia de vitamina A que se produce en países pobres, y que actualmente es la que más preocupa. En un cultivo de 500 m² produciendo 10 toneladas por hectárea se obtiene la suficiente cantidad de vitamina A como para satisfacer las necesidades anuales de esta de una familia de 5 miembros (42,44).

En un principio, el OFSP fue rechazado en muchos países en vías de desarrollo debido a su color anaranjado. Cuando se intentó introducir en otros países subdesarrollados el resultado fue el mismo, pero esta vez no era por el color, era por

la textura. Fue en 1995, cuando El Centro Internacional de la Papa (CIP) y El Instituto de Investigación Agrícola de Kenia (KARI) iniciaron una investigación financiada por el Centro de Investigación sobre la Mujer (ICRW) en la cual un grupo de mujeres recibían educación nutricional y otro grupo recibía variedades de OFSP. Este estudio mostró que la educación nutricional era necesaria para el aumento de consumo de variedades ricas en vitamina A pero, además, puso de manifiesto que los niños preferían una textura de OFSP más húmeda mientras que los adultos se decantaban por la textura harinosa. Fue entonces cuando las instituciones comenzaron a invertir en este producto (42,44).

En 2001, un estudio estimó que el uso de OFSP podría reducir la deficiencia de vitamina A en 50 millones de niños africanos. Un año más tarde, un estudio realizado en niños mostró que el uso de OFSP aumentaba las reservas hepáticas de vitamina A. En Mozambique los científicos se dieron cuenta de que el OFSP era más resistente a la estación seca que los cultivos locales. En 2012 los agricultores de África Oriental han distribuido y plantado más de 10 millones de esquejes de OFSP (42).

Actualmente el CIP está trabajando para llevar el OFSP a casi 2 millones de hogares del África Subsahariana. Ahora mismo es un alimento principal en 14 países en África. Además, el CIP está intentando ampliar el mercado de OFSP con productos procesados como pan, galletas y zumos de OFSP, lo que ayudaría a que el OFSP entrara en los centros urbanos (42).

El doctor Robert Mwangi desarrolló una variedad de OFSP con altas concentraciones de retinol que, además, tenía una mayor productividad y era resistente al virus de la batata. Se enviaron 481.310 semillas de esta variedad a 11 países (Ghana, Nigeria, Burkina Faso, Etiopía, Burundi, Ruanda, Kenia, Tanzania, Madagascar, Malawi y Sudáfrica) (42–44).

9.2 GOLDEN RICE (ARROZ DORADO)

El arroz dorado es un tipo de arroz modificado mediante técnicas de ingeniería genética con un mayor contenido en β -caroteno, cuyo objetivo era aumentar el valor nutricional de los cultivos locales de arroz en aquellos países en los que se consumían grandes cantidades de arroz, pero tenían déficit de vitamina A, es decir, los países menos desarrollados de Asia (45,46).

En 1990, se comenzaron las investigaciones para el desarrollo de la vía de los carotenoides, pero no fue hasta 1999 donde se mostró que era posible reconstruir la vía de los carotenoides en el grano de arroz. Este hallazgo es capaz de transferirse a

cualquier variedad de arroz. Más tarde, en 2004 se informó que el arroz dorado una vez cultivado tenía un promedio de 6 µg/g de β-caroteno (46). La última generación de arroz dorado contiene 37 µg/g de carotenoides, cantidad suficiente para cubrir la mitad de los requerimientos de vitamina A solo con 60g de Arroz (47). Actualmente se está intentando aumentar también el hierro y el zinc en este arroz pues en estos países asiáticos también hay una gran parte de la población que presenta anemia (45). Pero, al igual que otros organismos modificados genéticamente (OMG), el arroz dorado cuenta con opositores que dudan sobre su efectividad a largo plazo y su adecuación como alimento y forraje. Es una solución potencialmente sostenible, pero se cuestiona tanto su seguridad alimentaria como la conservación de la biodiversidad (47). El arroz dorado además de prometer suplir esta deficiencia de vitamina A, también promete garantizar la independencia económica de los pequeños agricultores respecto de las grandes empresas (46).

Muchos científicos afirman que oponerse al arroz dorado es un crimen para la humanidad, que dejaría tras él la muerte de muchos niños y adjuntan pruebas de que no supone ningún riesgo ni para las personas ni para el medio ambiente. Muchos economistas por su parte argumentaban que era un modelo compatible con el modelo alimentario actual y que tenía gran rentabilidad (46).

En cuanto a la bioseguridad, el Arroz Dorado ha sido sometido a multitud de pruebas que determinaron que cumple los requisitos reglamentarios respecto a su estructura genética, y es capaz de explicar su color debido a la vía biosintética del carotenoide del endospermo. Además, se realizó un perfil de expresión génica de miles de genes, que no mostraba ningún cambio inesperado ni alteraciones graves en el perfil de expresión en comparación con el material original, se ha descartado potencial alérgico, y se ha demostrado su alta digestibilidad y que desvía solo una cantidad minúscula de carbono en carotenoides. Asimismo, se han realizado pruebas de sabor que no detectan diferencias con el sabor original y pruebas cuyo objetivo era establecer la biodisponibilidad y la bioconversión de β-caroteno a retinol que demostraron que el intestino humano es capaz de extraer de forma eficiente el β-caroteno del arroz dorado (46).

Actualmente, Filipinas Australia, Canadá, Nueva Zelanda y los Estados Unidos afirman que el arroz dorado es un producto seguro. En octubre de 2019, el arroz dorado se convirtió en uno de los principales proyectos de biotecnología y uno de los más influyentes de los últimos 50 años según Project Management Institute (PMI). Desde diciembre de 2019, el Gobierno de Filipinas autorizó el uso de arroz dorado en

alimentos y piensos, convirtiéndose en el primer país asiático en aprobar el arroz dorado para uso directo. En este país la deficiencia de vitamina A es un problema de salud pública y el arroz es un alimento básico (46).

9.3 PROBIÓTICOS

Tras estudiar la microflora se concluyó que esta influía tanto en la absorción de carotenoides como en la actividad biológica de carotenoides y retinoides. Investigaciones recientes informaron que las enzimas de *Escherichia coli* son capaces de convertir el retinal en retinol o ésteres de retinol (48)(48)(48)(48)(48)(49).

En 2016, Hong et al descubrieron que la enzima aldehído deshidrogenasa del *Bacillus Cereus* tenía capacidad de biotransformar el retinal en ácido retinoico. Además, investigaciones más antiguas informaron de la existencia de unos genes de tolerancia a la sal que codificaban una supuesta enzima metabolizadora de carotenoide que, además, comparte similitudes con una monooxigenasa de *Prevotella marshii* y con la *Bifidobacterium bifidum* BGN4. En el caso de la bacteria *Staphylococcus aureus*, es capaz de sintetizar caroteno mediante enzimas de acetil transferasas. El *Staphylococcus sp.* PCC6803 codifica la enzima sintetizadora de retinal. En estudios de biosíntesis de carotenoides se identificaron sitios de unión al ADP en la porción N-terminal de las enzimas carotenoide deshidrogenasas que puso en manifiesto unas enzimas que imitan el metabolismo de los carotenoides (49).

Asimismo, varios investigadores desarrollaron bacterias a través de ingeniería genética capaces de biosintetizar carotenoides. La *Escherichia coli* modificada genéticamente es capaz de producir niveles altos de β -caroteno (49).

Los probióticos productores de retinoides son, por tanto, una fuente de vitamina A que evitaría una posible deficiencia suplementándose en forma de suplemento vivo (49).

10. HIPERVITAMINOSIS Y TOXICIDAD

La hipervitaminosis se produce cuando se consume o administra una cantidad de vitamina A que excede la capacidad de unión de la RBP. La hipervitaminosis se puede presentar de forma aguda o crónica. La toxicidad aguda aparece a las pocas horas de ser consumida o administrada, cuando coexiste una rápida absorción de vitamina A con una depuración plasmática baja. La toxicidad crónica, por su parte, tarda de meses a años en aparecer y sucede cuando se administra pequeñas dosis de vitamina A durante un periodo largo de tiempo (50). La toxicidad varía de unas personas a otras, y de niños a adultos o a ancianos (51).

En la hipervitaminosis, la capacidad de la RBP como transportador se sobrepasa y los ésteres de retinol se unen inespecíficamente a lipoproteínas plasmáticas que llegan a los tejidos donde actúan de forma directa sobre la permeabilidad de las membranas lisosomales y mitocondriales. Estos lisosomas alterados liberan enzimas hidrolíticas ácidas en el citoplasma produciendo daño celular y tisular (50).

La toxicidad aguda se determina con pruebas de laboratorio y por la presencia de síntomas mucocutáneos como son la sequedad de labios, quelitis, sequedad de la mucosa oral, oftálmica y nasal. Esta sequedad mucolítica se produce porque hay una alteración de barrera epidérmica y una disminución de la producción de sebo y del grosor de la epidermis. Además, también tiene síntomas cutáneos como la sequedad generalizada de la piel, picor, descamación, fisuras en las puntas de los dedos, caída capilar y otros efectos secundarios importantes como la hipo e hiperpigmentación, ectropión y dermatitis alérgica (51).

La toxicidad crónica produce espolones óseos y reabsorción ósea que conduce a calcio-cianosis e hipercalcemia. El consumo excesivo durante periodos muy largos de tiempos produce osteoporosis y fracturas de cadera (51).

Asimismo, una toxicidad crónica tiene efectos sobre el sistema nervioso central como son el dolor de cabeza, náuseas y vómitos, y de manera menos frecuente se ha visto que produce la aparición de un síndrome de pseudo-tumor cerebral secundario (51).

Actualmente, el efecto secundario más importante y que más preocupación causa es la teratogénesis. Algunos estudios han demostrado que un consumo superior a 10.000 UI/día de vitamina A en embarazadas a través de suplementos daba lugar a malformaciones genitales. Además, se ha informado de anomalías craneofaciales, cardíacas, tímicas y del sistema nervioso central. De igual manera, el exceso de vitamina A podría estar relacionado con una alteración de la regulación del patrón axial en el embrión mediante la expresión del gen homeobox Hoxb1, relacionado con enfermedades importantes como la parálisis facial (51,52).

En el laboratorio, cuando hay una hipervitaminosis A, se observan niveles altos de triglicéridos y colesterol que pueden provocar pancreatitis hemorrágica aguda y xantoma eruptivo (51).

Asimismo, cabe destacar que varios estudios han demostrado que los sujetos con hipotiroidismo, diabetes mellitus y anorexia nerviosa tienden a desarrollar toxicidad de vitamina A incluso con ingesta normales de la misma (48).

Como tratamiento a la hipervitaminosis A, en el caso de desarrollar síndrome pseudo-tumor cerebral se debe retirar la administración de vitamina A y se propone un tratamiento con acetazolamida. Cuando el paciente muestra irritación de la piel debe reducirse la administración de vitamina A, pero no eliminarla y utilizar emolientes. Las gotas para los ojos suelen ser útiles para eliminar la sequedad ocular. En caso de que los niveles de triglicéridos estén altos se debe reducir la dosis o eliminarla para evitar la aparición de pancreatitis y xantoma (51).

11. CONCLUSIONES

La vitamina A es un nutriente de gran importancia durante toda la vida del ser humano ya que desempeña un papel esencial en muchos procesos fisiológicos.

Las funciones de la vitamina A han sido objeto de una intensa investigación aunque algunas de las funciones que se le atribuyen se basan en experimentos con animales.

El déficit de vitamina A es un problema de salud pública que afecta a numerosos países, sobre todo a mujeres embarazadas y a niños en edad preescolar que viven en países subdesarrollados.

El arroz dorado y el OFSP han demostrado ser eficaces y seguros cuando se han utilizado en países que presentan una alta prevalencia de déficit de vitamina A.

El exceso de vitamina A también tienen consecuencias graves sobre la salud, por lo que hay que mantener la ingesta de vitamina A dentro de los límites recomendados.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Base de datos sobre la carencia de vitamina A [Internet] [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.who.int/vmnis/database/vitamina/es/>
2. Wolf G. The Discovery of the Visual Function of Vitamin A. *J Nutr.* 2001;131(6):1647–50.
3. Saari JC. Vitamin A and Vision. In: Asson-Batres MA, Rochette-Egly C, editors. *The Biochemistry of Retinoid Signaling II, Subcellular Biochemistry 81.* Netherlands: Springer, 2016. 231–259 p.
4. Rodriguez-Amaya DBJ. *La Retención de los Carotenoides Provitamina A en Alimentos Preparados, Procesados y Almacenados.* Campinas: Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos; 1999.
5. Latham M. *Nutricion Humana En El Mundo En Desarrollo* [Internet]. Roma: FAO, 2002 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <http://www.fao.org/3/w0073s/w0073s00.htm>
6. Melse-Boonstra A, Vossenaar M, Van Loo-Bouwman CA, Kraemer K, De Pee S, West KP, et al. Dietary Vitamin A intake recommendations revisited: Global confusion requires alignment of the units of conversion and expression. *Public Health Nutr.* 2017;20(11):1903–6.
7. USDA. USDA Nutrient Data Laboratory [Internet]. [cited 2020 Mar 29] Available from: <https://www.nal.usda.gov/fnic/usda-nutrient-data-laboratory>
8. GREP/AED-N. Ingestas Dietéticas de Referencia (DRI) - Definiciones. 2007;(1):1–7.
9. Wirth JP, Petry N, Tanumihardjo SA, Rogers LM, McLean E, Greig A, et al. Vitamin a supplementation programs and country-level evidence of vitamin A deficiency. *Nutrients.* 2017;9(3):1–18.
10. FAO. Vitaminas [Internet]. [cited 2020 Mar 29] Available from: <http://www.fao.org/nutrition/requisitos-nutricionales/vitaminas/es/>
11. EFSA. Ingestas dietéticas de referencia (IDR) para la UE [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/interactive-pages/drvs?lang=esp>
12. Lozano P, Iborra JL. *Bioquímica de la visión.* Murcia: Editum; 1996. 80 p.
13. Serrano AP, Benítez JTC, Fonseca RDCS. Fototransducción visual. *Rev Mex Oftalmol.* 2006;80(6):340–6.
14. Bar-EI Dadon S, Reifen R. Vitamin A and the epigenome. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017;57(11):2404–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2015.1060940>
15. Meisenberg G, Simmons WH. *Principios de la bioquímica médica.* Elsevier. 2018. 524 p.
16. Higdon J. Vitamina A [Internet]. 2000. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-A>
17. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng S. Role of Vitamin A in the Immune System. *J Clin Med.* 2018;7(9):258.
18. Cañete A, Cano E, Muñoz-Chápuli R, Carmona R. Role of vitamin a/retinoic acid in regulation of embryonic and adult hematopoiesis. *Nutrients.* 2017;9(2):1–18.

19. Maoka T. Carotenoids as natural functional pigments. *J Nat Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30];74(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x>
20. Schröder JM. Seeing Is Believing: Vitamin A Promotes Skin Health through a Host-Derived Antibiotic. *Cell Host Microbe*. 2019;25(6):769–70.
21. Cerqueira FM, De Medeiros MHG, Augusto O. Antioxidantes dietéticos: Controvérsias e perspectivas. *Quim Nova*. 2007;30(2):441–9.
22. Endo T, Mikedis MM, Nicholls PK, Page DC, de Rooij DG. Retinoic acid and germ cell development in the ovary and testis. *Biomolecules*. 2019;9(12):1–20.
23. Godoy-Parejo C, Deng C, Zhang Y, Liu W, Chen G. Roles of vitamins in stem cells. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 1];(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03352-6>
24. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 266–270 p.
25. Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(7):2819–25.
26. Gi M, Shim DB, Wu L, Bok J, Song MH, Choi JY. Progressive hearing loss in vitamin A-deficient mice which may be protected by the activation of cochlear melanocyte. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 1];8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-34653-8>
27. Wiseman EM, Bar-El Dadon S, Reifen R. The vicious cycle of vitamin a deficiency: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2020 May 1];57(17):3703–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1160362>
28. Widjaja-Adhi MAK, Golczak M. The molecular aspects of absorption and metabolism of carotenoids and retinoids in vertebrates. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 1]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.158571>
29. Baynes J, Dominiczak M. *Medical Biochemistry*. 5th ed. Edinburgh: Elsevier, editor; 2018. 712 p.
30. Fleeta J, Sarría A, Fleeta J, Domingo C. Aspectos psicológicos y fisiológicos de la ingesta de alimentos. *D Med* [Internet]. 2012 [cited 2020 May 1];42(1):13–21. Available from: <http://spars.es/wp-content/uploads/2017/02/vol42-n1-3.pdf>
31. Sommer A. Vitamin A Deficiency and Clinical Disease: An Historical Overview. *J Nutr*. 2008;138(10):1835–9.
32. Sherwin JC, Reacher MH, Dean WH, Ngondi J. Epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia in at-risk populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2012 [cited 2020 May 1];106(4):205–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.01.004>
33. Gatica L V., Oliveros LB, Pérez Díaz MF, Domínguez NS, Fornes MW, Gimenez MS. Implication of vitamin A deficiency on vascular injury related to inflammation and oxidative stress. Effects on the ultrastructure of rat aorta. *Eur J Nutr*. 2012;51(1):97–106.
34. Lima AAM, Soares AM, Lima NL, Mota RMS, Maclell BLL, Kvalsund MP, et al. Effects of vitamin A supplementation on intestinal barrier function, growth, total parasitic, and specific giardia spp infections in Brazilian children: A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(3):309–15.

35. Cha H-R, Chang S-Y, Chang J-H, Kim J-O, Yang J-Y, Kim C-H, et al. Downregulation of Th17 Cells in the Small Intestine by Disruption of Gut Flora in the Absence of Retinoic Acid. *J Immunol*. 2010;184(12):6799–806.
36. Passos M do CF, Moraes- Filho JP. Intestinal microbiota In digestive diseases. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2020 May 2];54(3):255–62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032017000300255&lng=en&tlng=en
37. Clagett-Dame M, Knutson D. Vitamin a in reproduction and development. *Nutrients*. MDPI AG. 2011;3(4): 385–428.
38. Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jul;26(SUPPL. 1):36–54.
39. Horrocks L, Yeo Y. Health benefits of docosahexaenoic acid (DHA). *Pharmacol Res*. 1999;40(3):211–25.
40. Gómez F. Causas que producen la desnutrición. *Scielo* [Internet]. 2003 [cited 2020 May 16];45:576–82. Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v45s4/a14v45s4.pdf>
41. Semba RD, Bloem MW. The anemia of vitamin a deficiency: Epidemiology and pathogenesis. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(4):271–81.
42. International Potato Center. Orange fleshed sweetpotato [Internet]. 2020 [cited 2020 May 17]. Available from: <https://cipotato.org/impact/photostories/orange-fleshed-sweetpotato/>
43. Gurmu F, Hussein S, Laing M. The potential of orange-fleshed sweet potato to prevent vitamin A deficiency in Africa. *Int J Vitam Nutr Res*. 2014;84(1–2):65–78.
44. Low JW, Mwanga ROM, Andrade M, Carey E, Ball AM. Tackling vitamin A deficiency with biofortified sweetpotato in sub-Saharan Africa. *Glob Food Sec*. 2017;14(January):23–30.
45. Datta SK, Datta K, Parkhi V, Rai M, Baisakh N, Sahoo G, et al. Golden rice: Introgression, breeding, and field evaluation. *Euphytica*. 2007;154(3):271–8.
46. Golden Rice Humanitarian Board. Golden Rice [Internet]. 2020 [cited 2020 May 20]. Available from: <http://www.goldenrice.org/>
47. Kettenburg AJ, Hanspach J, Abson DJ, Fischer J. From disagreements to dialogue: unpacking the Golden Rice debate. *Sustain Sci* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 30];13(5):1469–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11625-018-0577-y>
48. Priyadarshani AMB. Insights of hypercarotenaemia: A brief review. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 30];23:19–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.12.002>
49. Srinivasan K, Buys EM. Insights into the role of bacteria in vitamin A biosynthesis: Future research opportunities. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 30];59(19):3211–26. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546670>
50. Alarcón-corredor OM. La Hipervitaminosis A : una enfermedad multisistémica. *Rev La Fac Farm* [Internet]. 2007 [cited 2020 May 30];48(2):13–20. Available from: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/23890/1/articulo3.pdf>
51. Sari HK. Hypervitaminosis A. *Eurasian J Toxicol* [Internet]. 2019 Nov 28 [cited 2020 May 30];1(3):85–90. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/ejtox/issue/50322/642279>

52. Genecards.org. Database G. HOXB1 Gene - GeneCards | HXB1 Protein | HXB1 Antibody [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HOXB1>