

ABUSO DE MEGADOSIS DE VITAMINAS

Guillermo Arroyave¹

San Diego, California
Estados Unidos de América

RESUMEN

No existe evidencia de beneficio nutricional alguno que pueda derivarse de suplementos vitamínicos en exceso de los aportes dietéticos diarios recomendados por los diversos comités de expertos internacionales y nacionales.

Es de advertir, además, que en el caso de ciertas vitaminas como la vitamina A, la vitamina D y, en menor grado, el ácido ascórbico y el ácido nicotínico, su abuso puede acarrear riesgos de toxicidad. En todo caso, el uso de suplementos o megadosis de vitaminas conlleva un desafortunado desvío de recursos económicos hacia un gasto inútil. Este reduce la capacidad de adquirir alimentos que redundarían en claro beneficio para la salud de la familia.

El uso de dosis altas de vitaminas debe ser restringido exclusivamente a situaciones clínicas bien definidas y bajo supervisión médica.

En este trabajo se formulan consideraciones sobre el uso de megadosis de vitaminas, especialmente en el caso de aquéllas cuyo uso excesivo conlleva riesgo de toxicidad.

Vitamina A

La vitamina A, particularmente en dosis grandes, ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de varios desórdenes dermatológicos. Una revisión completa de este tema fue publicada en *Acta Dermat. Venereológica* (1). Se ha aplicado con cierto grado de éxito en alteraciones escamosas o queratinizantes, así como en el acné vulgaris.

En los últimos años, la vitamina A, el ácido retinoico y otros de sus derivados, también han recibido atención en vista de su posible papel en la prevención de varias formas de cáncer (2, 3). Parece ser que los

Manuscrito original recibido: 31-5-88.

¹ Ex-Jefe de la División de Química Fisiológica, y posteriormente, Coordinador Institucional del Programa de Adiestramiento Tutorial Avanzado del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá/Universidad de las Naciones Unidas (INCAP/UNU). Su dirección actual es: 2520 Clairemont Drive, Apartment 113, San Diego, California 92117, EUA.

carotenos son efectivos en este sentido independientemente de su actividad de vitamina A (4). Al presente, sin embargo, los resultados no son aún conclusivos y las investigaciones continúan para determinar si los retinoides y los carotenoides en dosis fisiológicas o farmacológicas, son efectivos en la prevención de ciertas formas de cáncer.

Por último, la administración de cantidades farmacológicas de vitamina A ha tenido como resultado, un incremento de la respuesta inmune humoral, aumento en la celularidad de los nódulos linfáticos, y mayor resistencia a las infecciones (5).

Cabe señalar, sin embargo, que en los casos citados los efectos farmacológicos de la vitamina han sido demostrados con dosis masivas, lo que obliga a considerar cuidadosamente los posibles riesgos de intoxicación.

La vitamina A preformada (retinol) y varios de sus derivados son tóxicos en dosis excesivas. El infante de corta edad y el feto son especialmente susceptibles. En el infante, la forma aguda de toxicidad ha resultado ocasionalmente de la administración de dosis únicas de 50,000 a 100,000 μg de retinol (como palmitado) (6). No obstante, la susceptibilidad muestra gran variedad individual. Durante innumerables programas de campo con la intervención llamada dosis masiva periódica, miles de niños con edades comprendidas entre uno y seis años han recibido 200,000 UI de palmitato de retinol (60,000 μg de retinol) en solución aceitosa y solamente una mínima proporción (10/o) ha experimentado signos de intolerancia, los que desaparecen después de unas pocas horas. En vista de que la pronta recuperación es completa y sin secuelas, estos incidentes no han justificado la no aceptación de este tipo de intervención profiláctica (7).

La toxicidad crónica en el infante y niño de corta edad resulta usualmente con dosis diarias de 10,000 a 50,000 μg de retinol (como éster) durante varios meses (8). Esta forma de intoxicación es comúnmente debida a errores en prescripción o interpretación de la misma o a medicación inconsulta por parte de la madre, y definitivamente, debe poder evitarse con la educación. Al cesar la administración, los síntomas desaparecen lentamente y no se han descrito efectos permanentes.

Los informes de intoxicación en el adulto coinciden con dosis diarias de más de 100,000 μg por períodos de tiempo. Sin embargo se ha visto toxicidad con dosis hasta de 15,000 μg por períodos muy prolongados (9). La mayoría de los casos son consecuencia de la automedicación o prescripción errónea. Han ocurrido incidentes de intoxicación aguda entre exploradores de las regiones árticas que ingirieron varios cientos de miles de microgramos de vitamina A en la comida, al consumir hígado de foca o de oso polar (10). De nuevo, los síntomas desaparecieron al cesar la administración.

El grupo que merece especial atención es el de las mujeres embarazadas. La ingestión de suplementos diarios entre 7,500 y 45,000 μg de retinol (en forma de ésteres), particularmente durante la fase temprana de gestación (organogénesis) ha mostrado estar asociada con malformaciones del riñón y del sistema nervioso central en recién nacidos (11, 12). Deben evitarse dosis terapéuticas elevadas de retinol o de sus análogos. Más aún, si se anticipa un embarazo, la ingestión de dosis excesivas debe suspenderse, por lo menos un mes antes (13). La Organización Mundial de la Salud y el International Vitamin A Consultative Group opinan que una dosis de 3,000 μg de retinol (10,000 UI) pueden ser administrados como suplemen-

to diario a mujeres embarazadas sin riesgo alguno. Sin embargo recomiendan que "este nivel conservador" todavía debe considerarse solamente en áreas geográficas, o bajo condiciones donde se sabe que el aporte dietético es inadecuado y existe poca oportunidad para mejorar el estado nutricional de vitamina A, a través de los alimentos (14, 15).

Para la población general, la American Academy of Pediatrics se manifestó en el sentido de que para infantes y niños de corta edad, los suplementos diarios de más de 3,000 μg de retinol deben utilizarse sólo bajo prescripción y supervisión médicas (16). El National Research Council de los EUA sugiere que la ingestión de más de 7,500 μg de retinol diarios (25,000 UI) "no es prudente" en el adulto, como rutina no médicamente supervisada (17).

El consumo de exceso de carotenos (ya sea como droga o en alimentos muy ricos en ellos) no es tóxico. Cuando más, resulta en hipercarotenosis, la que se manifiesta por coloración amarilla de la piel y niveles de caroteno en el plasma de 300 $\mu\text{g}/\text{dl}$ o más; estas alteraciones desaparecen al reducir el consumo (6).

Una excelente revisión analítica sobre la toxicidad de la vitamina A ha sido publicada por el International Vitamin A Consultative Group (IVACG) (5).

Vitamina D

Ingerida en cantidades excesivas, la vitamina D es tóxica. Los síntomas incluyen náusea, poliuria, pruritis, fallo renal y alteraciones cardiovasculares, con hipercalcemia, hipercalcinuria y calcificación anormal de tejidos blandos (18).

Ocasionalmente se ha descrito incidencia de toxicidad con ingestiones de 50 μg (2,000 UI), pero se cree que estos incidentes representan casos de hipersensibilidad. Por el contrario, es muy probable que las ingestiones repetidas de 125 μg (5,000 UI) o más resulten en síntomas de intoxicación, especialmente en niños de corta edad (17). Los casos de intoxicación franca se asocian con niveles séricos de 25-hidroxicolescalciferol de más de 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (19), por lo que se asume que la exposición abundante al sol no acarrea riesgo alguno en este sentido (19).

En vista del efecto tóxico potencial de dosis apenas unas cinco a 10 veces el aporte diario recomendado, y la falta de evidencia de que cantidades en exceso de los requerimientos produzcan beneficio alguno, se considera muy importante que la vitamina D ingerida de todas las fuentes combinadas (alimentos más suplementos) no sobrepase significativamente dichos aportes recomendados.

Vitamina K

Sin duda, la necesidad de vitamina K suplementaria es clara durante el período inmediato después del nacimiento, porque la transferencia placentaria al feto es muy limitada y la flora intestinal aún no se ha establecido (20). Se recomienda la administración parenteral de vitamina K-1 al recién nacido como medida profiláctica contra la enfermedad hemorrágica del neonato (21, 22).

No obstante, es importante tener en cuenta que el menadione y sus derivados hidrosolubles pueden ser tóxicos. El carbono 3 está libre en este compuesto y puede combinarse con los grupos sulfhidrilos de los tejidos. El resultado es anemia hemolítica y daño hepático, por lo que su uso debe ser cuidadosamente restringido a situaciones clínicas bien supervisadas (17, 23).

Vitamina E

Como en el caso de otras vitaminas, la especulación continúa sobre si la vitamina E en cantidades mayores que los niveles recomendados aporta algún beneficio para la salud.

En el área clínica se citan condiciones que aparentemente mejoran con la administración de vitamina E en dosis farmacológicas (24). Por ejemplo, se ha propuesto que el tratamiento con 1,200 UI/día o más resulta en una disminución en la agregación de las plaquetas, reduciendo la tendencia a trombosis. Dosis de 15 mg de acetato de tocoferol por kg de peso en infantes prematuros sobrepuestos al oxígeno tienen como resultado menos disfunción respiratoria y menos displasia broncopulmonar (24).

Desde el punto de vista nutricional, sin embargo, no existe ninguna evidencia de que las personas normales de cualquier edad se beneficien ingiriendo suplementos por arriba de los aportes diarios recomendados. A pesar de que la vitamina E en megadosis es promovida como beneficiosa en la vejez, no hay evidencia científica con respecto a que los requerimientos sean más altos en la edad avanzada (25).

Miles de personas ingieren vitamina E diariamente en dosis 100 o más veces mayores de lo requerido, y la evidencia de efectos secundarios indeseables es insignificante (24), lo que indica una alta tolerancia. En un estudio evaluativo realizado en 28 sujetos que habían estado tomando de 100 a 800 mg de tocoferol por día durante un promedio de tres años, no se encontró ninguna anomalía en una batería de pruebas de función hepática, renal o tiroidea. Tampoco se revelaron alteraciones en los eritrocitos, los leucocitos o parámetros de coagulación (26).

A pesar de esta ausencia de toxicidad obvia, el consumo de megadosis de vitamina E se considera innecesario y, por ende, un desperdicio de recursos.

Vitamina C

El consumo de vitamina C en el orden de varios gramos diarios ha sido propuesto como medida terapéutica o profiláctica en una variedad de condiciones patológicas; el catarro común (27), el cáncer (28), la esquizofrenia (29), y la hipercolesterolemia y la aterosclerosis (30), entre otras. En años recientes se han publicado numerosas investigaciones adicionales, sobre todo en relación al catarro común. Citas pertinentes de dicha literatura figuran en un capítulo específico de *Present Knowledge in Nutrition* de 1984 (31). Esfuerzos por confirmar varios de estos supuestos beneficios por medio de diseños experimentales rigurosos han resultado ser negativos o no conclusivos (32-35).

En algunos casos, el ácido ascórbico en altas dosis parece tener un efecto farmacológico no relacionado con su papel nutricional como

vitamina C. Es necesario reconocer, por consiguiente, que el ingerirlo continuamente en cantidades grandes (en el orden de varios gramos por día) puede producir efectos adversos.

Se ha observado un incremento en la concentración urinaria de ácido úrico después de dosis altas de vitamina C. Hasta una sola dosis de 4 gramos resulta en una elevación de alrededor del 200% en la uricosuria (36). Dosis de 0.5 a 2 g no tienen efecto notorio. El ácido ascórbico también produce un descenso en el pH de la orina, lo que puede provocar la precipitación de ácido úrico y causar nefrolitiasis.

Otro efecto adverso de megadosis de vitamina C es la formación de cálculos de oxalato. La cantidad de ácido oxálico excretada aumenta porque éste es un catabolito principal del ascorbato y, de nuevo, al bajar el pH urinario los oxalatos se precipitan (37).

La tendencia de los eritrocitos a lisis parece también elevarse, lo que es particularmente serio en personas que padecen de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (38). Suplementos de 2 g diarios durante dos semanas reducen la capacidad bactericida de los leucocitos; al suspender las dosis, sin embargo, ésta retorna a niveles normales (39).

Es preciso mencionar el denominado fenómeno de dependencia (31). La ingestión crónica de altas dosis induce los mecanismos catabólicos del ascorbato, lo que puede precipitar la deficiencia aguda al regresar a dosis diarias normales. En este contexto, es interesante el informe de dos infantes alimentados al seno por madres que habían estado consumiendo más de 400 mg diarios de vitamina C durante el embarazo, y que desarrollaron una condición escorbútica aguda (31, 40). Los casos de dependencia al ácido ascórbico parecen muy esporádicos, lo que, considerando el extenso uso de megadosis, sugiere que la tendencia individual es rara.

Se ha postulado que la vitamina C en dosis altas puede interferir con la absorción de la vitamina B₁₂ y hay cierta evidencia al respecto, pero la significación epidemiológica de este hallazgo es dudosa (41). También se ha especulado sobre el riesgo de hemocromatosis que puede resultar de una sobrestimulación de la absorción del hierro no hemínico en personas que ya de por sí tienen altas reservas de hierro (42). De nuevo, la evidencia de que esto constituya un problema real de salud pública, no es del todo clara.

En conclusión, en vista de que muchos de los supuestos efectos beneficiosos de altas dosis de vitamina C no han podido ser satisfactoriamente confirmados y de que, por otra parte, los aportes excesivos pueden ser dañinos, el consumo de megadosis no es recomendable sin supervisión médica.

Niacina

El ácido nicotínico y la nicotinamida tienen idéntica actividad vitamínica preventiva de pelagra. Sus acciones farmacológicas en dosis altas, sin embargo, son diferentes.

Megadosis de ácido nicotínico reducen los niveles del colesterol sérico y de fracciones de lipoproteínas de muy baja (VLDL) a baja (LDL) densidad (43, 45). A ambas formas de la niacina se les ha atribuido una acción terapéutica en la esquizofrenia pero no ha sido posible confirmar

este efecto (44). El nivel de dosificación en las situaciones clínicas descritas oscila alrededor de 3 g diarios.

Los posibles beneficios de estas altas ingestiones de niacina, sin embargo, deben ser sopesados contra los efectos adversos de su uso prolongado.

En dosis de más de 2 g, el ácido nicotínico provoca la liberación de histamina y produce enrojecimiento de la piel, sensación de calor, y sudoración. Este efecto puede constituir un riesgo en pacientes con úlcera péptica (45). El consumo diario de 3 g de ácido nicotínico se ha asociado también con hepatotoxicidad (45, 46).

Otro efecto deletéreo es el incremento de los niveles de ácido úrico sérico, lo que se ha traducido en una incidencia elevada de gota artrítica (45).

Finalmente, existe cierta evidencia de que megadosis de 3 gramos por día se asocian con tendencia a arritmia cardíaca, así como con hiperglicemia, cetonuria y glucosuria, especialmente en pacientes diabéticos (43-45).

El uso de la niacina como droga terapéutica, sobre todo en forma de ácido nicotínico, debe ser estrictamente restringido a situaciones clínicas bajo supervisión médica.

Folatos

El ácido fólico se ha "salvado" de caer en la categoría de "droga milagrosa", a diferencia de varias otras vitaminas. En parte por esa razón la tendencia a su consumo en megadosis no es prevalente. Otra razón es que en muchos países, las regulaciones no permiten que se dispense sin prescripción médica dosis equivalentes a más de 0.4 mg/día.

Dos indicaciones serias contra el uso indiscriminado de suplementos de ácido fólico ameritan destacarse. En pacientes epilépticos bajo control con drogas del tipo feniltóina, las dosis altas de folato (5-15 mg/día) deprimen la concentración circulante de esta droga anticonvulsivante, reduciendo la efectividad de la medicación (43).

En segundo término, se sabe que las dosis de ácido fólico al nivel alto mencionado, corrigen la megaloblastosis en pacientes con anemia perniciosa. Esto causa un serio problema porque las lesiones neurológicas debidas a la falta de vitamina B₁₂ pueden seguir progresando "enmascaradas" por un hemograma normal, y las lesiones desmielinizantes hacerse irreversibles. El diagnóstico y tratamiento apropiados de la anemia perniciosa se ven así, afectados (47).

Por consiguiente, el uso de suplementos de ácido fólico no es recomendable, a no ser como parte de intervenciones nutricionales o clínicas específicas.

Vitamina B₁₂

Cuando la deficiencia de vitamina B₁₂ se debe a defecto de absorción intestinal (anemia perniciosa) la administración parenteral de 1 µg diario es un tratamiento adecuado. Esta rutina diaria es inconveniente y puede substituirse por una inyección mensual de 100 µg, con la cual se sostiene hematopoyesis normal (48). Esta es la intervención más justificable con dosis altas periódicas de esta vitamina.

Otra necesidad legítima de megadosis es en los casos de anemia metilmalónica del tipo que responde a la administración de vitamina B₁₂ (49). Por último, se han aplicado dosis altas de hidroxicobalamina, como antidoto en casos de intoxicación con cianuro (50).

Ajeno a esas aplicaciones muy específicas, no se conoce ningún otro beneficio del consumo de megadosis de vitamina B₁₂. Herbert (51) ha comentado, con muy buen tino, que su particular carencia de toxicidad y el atractivo color rojo de sus soluciones la convirtieron en el "placebo ideal" usado extensamente por muchos médicos. Aun cuando no se ha informado de efectos adversos a la salud, las megadosis —ya sea en tabletas o en inyecciones— son caras y su uso injustificado resulta en un desperdicio económico.

Vitamina B₆

El consumo de dosis diarias de 50 a 500 mg de vitamina B₆ no es poco común. En efecto, las tabletas de estas magnitudes pueden obtenerse libremente sin prescripción médica, atribuyéndoseles méritos en el tratamiento de estados de depresión, fatiga muscular, tensión premenstrual y parestesias. No existe evidencia conclusiva sobre su efectividad en estas condiciones.

No obstante, un reciente estudio sugiere que megadosis mayores pueden ejercer acción tóxica directa sobre los nervios periféricos (52). Siete sujetos desarrollaron neuropatía sensorial después de cuatro meses en 2 g diarios de piridoxina-HCl. Con dosis de 5 g/día, la alteración se observó en el término de dos meses. A pesar de haberse observado notable mejoría al suspender la administración, algunos de los pacientes aún mostraban cierta neuropatía residual al cabo de varios días.

Se han descrito casos de síndrome de dependencia de vitamina B₆. En infantes de edad lactante, se han descrito episodios de convulsiones y retraso mental y psicomotor que se atribuyen al síndrome de dependencia, y que responden solamente a dosis altas (10-25 mg/día) de piridoxina (53). Sujetos adultos que estuvieron ingiriendo 200 mg diarios por un poco más de un mes y luego regresaron a aportes dietéticos normales, mostraron alteraciones transitorias en el electroencefalograma, típicas del efecto de la deficiencia sobre el sistema nervioso central (54).

En conclusión no ha sido posible substanciar beneficios reales para la salud de cantidades de vitamina B₆ muy por encima de los aportes recomendados. Si a ello se suma el riesgo de desarrollar dependencia y, en casos más extremos, alteraciones neuropáticas, se cuenta con base suficiente para desaprobado el consumo de esta vitamina en megadosis rutinarias.

Tiamina y Riboflavina

No se dispone de informes serios de incidentes de toxicidad por tiamina o riboflavina sugerentes de un problema de significación clínica o epidemiológica. Tampoco se cuenta con evidencias de mérito respecto al consumo de megadosis de estas dos vitaminas del complejo B, que comprueban ningún efecto beneficioso.

SUMMARY

ABUSE OF MEGADOSES OF VITAMINS

There is no evidence of any nutritional benefit derived from the consumption of vitamin supplements in excess of the daily intakes recommended by the various international and national expert committees. Furthermore, in the case of certain of the vitamins such as vitamin A and vitamin D, excessive intakes result in toxic effects. To a lesser extent this is also the case for vitamin C and nicotinic acid. In addition, the use of high supplements or megadoses of any vitamin results in a wasteful misuse of economic resources. This reduces the capacity to acquire foods which would have clear nutritional benefits for the whole family.

Consequently, the indiscriminate use of these megadoses must be discouraged. Their application is exclusively justified in clinical situations under direct medical supervision.

BIBLIOGRAFIA

1. The therapeutic uses of vitamin A. *Acta Dermato-Venereologica*, **55** (Suppl. 74): 11-185, 1975.
2. Sporn, M. B. & D. L. Newton. Chemoprevention of cancer with retinoids. *Fed. Proc.*, **38**: 2528-2534, 1979.
3. Bollag, W. Retinoids and cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **3**: 207-215, 1979.
4. Peta, R., R. Doll, J. D. Buckley & M. B. Sporn. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature*, **290**: 201-208, 1981.
5. Wolf, G. Vitamin A. In: *Human Nutrition*, Vol. 3-B, *Nutrition and the Adult. Micronutrients*. R. B. Alfin-Slater and D. Kritchevsky (Eds.). New York, N. Y., Plenum Press, 1980, p. 192-208.
6. McLaren, D. S. Vitamin A deficiency and toxicity. In: *Present Knowledge in Nutrition*. 5th ed. Washington, D. C., The Nutrition Foundation, Inc., 1984, p. 192-208.
7. Arroyave, G., J. C. Bauernfeind, J. A. Olson & B. A. Underwood. Selection of intervention strategies. In: *Guidelines for the Eradication of Vitamin A Deficiency and Xerophthalmia*. A report of the International Vitamin A Consultative Group. Washington, D. C., The Nutrition Foundation, Inc., 1976, p. II/1 - II/8.
8. Jeghers, H. & H. Marraro. Hypervitaminosis A. Its broadening spectrum. *Am. J. Clin. Nutr.*, **6**: 335-339, 1958.
9. Korner, W. F. & J. Volm. New aspects of the tolerance of retinol in humans. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, **45**: 363-372, 1975.
10. Moore, T. *Vitamin A*. London, Elsevier Publ., 1957, p. 442-455.
11. Bernhardt, I.B. & D.J. Dorsey. Hypervitaminosis A and congenital renal anomalies in human infants. *Obstet. Gynecol.*, **43**: 750-755, 1974.
12. Strange, L., K. Carlstrom & M. Eriksson. Hypervitaminosis A in early human pregnancy and malformations of the central nervous system. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **57**: 289-291, 1978.
13. Underwood, B. A. The safe use of vitamin A by women during the reproductive years. In: *A Report Prepared for the International Vitamin A Consultative Group (IVACG)*. Washington, D. C., The Nutrition Foundation, Inc., 1986.

14. WHO/UNICEF/USAID/Helen Keller International/IVACG. **Meeting Report: Control of Vitamin A Deficiency and Xerophthalmia.** Geneva, World Health Organization, 1982. (Technical Report Series No. 672).
15. Bauernfeind, J. C. **The Safe Use of Vitamin A. A Report of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG).** Washington, D. C., The Nutrition Foundation, Inc., 1982.
16. American Academy of Pediatrics. The use and abuse of vitamin A. *Pediatrics*, **48**: 655-656, 1971.
17. National Research Council. **Recommended Dietary Allowances.** 9th ed. Washington, D. C., NAS, 1980.
18. DeLuca, H. F. Vitamin D. In: **Human Nutrition, Vol. 3-B, Nutrition and the Adult. Micronutrients.** R. B. Alfin-Slater and D. Kritchevsky (Eds.). New York, N. Y., Plenum Press, 1980, p. 205-244.
19. Davie, M. & D. E. M. Lawson. Assessment of plasma 25-hydroxyvitamin D response to ultraviolet irradiation over a controlled area in young and elderly subjects. *Clin. Sci.*, **58**: 235-242, 1980.
20. Olson, J. A. Vitamin K. In: **Human Nutrition, Vol. 3-B, Nutrition of the Adults Micronutrients.** R. B. Alfin-Slater and D. Kritchevsky (Eds.). New York, Plenum Press, 1980, p. 267-286.
21. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Vitamin K supplementation for infants receiving milk substitute formulas and for those with fat malabsorption. *Pediatrics*, **48**: 483-487, 1971.
22. Anonimo. Vitamin K and the newborn. *Nutr. Revs.*, **30**: 131-133, 1972.
23. Owen, C. A. Vitamin K pharmacology and toxicology. In: **The Vitamins, Vol. 3.** W. H. Sebrell and R. S. Harris (Eds.). New York, N. Y., Academic Press, 1971, p. 492-509.
24. Machlin, L. J. & M. Brin. Vitamin E. In: **Human Nutrition, Vol. 3-B, Nutrition of the Adult. Micronutrients.** R. B. Alfin-Slater and D. Kritchevsky (Eds.). New York, N. Y., Plenum Press, 1980, p. 245-266.
25. Gabriel, E., L. J. Machlin, R. Filipiski & J. Nelson. Influence of age on the vitamin E requirement for resolution of necrotizing myopathy. *J. Nutr.*, **110**: 1372-1379, 1980.
26. Farrell, P. M. & J. G. Bieri. Megavitamin supplementation in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**: 1381-1386, 1975.
27. Pauling, L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **68**: 2678-2681, 1971.
28. Cameron, E. & L. Pauling. Ascorbic acid and cancer. *Proc. Am. Philos. Soc.*, **223**: 117-123, 1979.
29. Milner, G. Ascorbic acid in chronic psychiatric patients: Controlled trial. *Brit. J. Psychiat.*, **109**: 294-299, 1963.
30. Ginter, E., O. Cerna, J. Budlovsky, V. Balaz, F. Hubra, V. Roch & E. Sasko. Effect of long-term ascorbic acid on plasma cholesterol in humans in a long-term experiment. *Int. J. Vitam. Nutr., Res.*, **47**: 12-133, 1977.
31. Sauberlich, H. E. Ascorbic acid. In: **Present Knowledge in Nutrition.** 5th ed. Washington, D. C., The Nutrition Foundation, Inc., 1984, p. 260-272.
32. Anderson, T. W. Large-scale trial of vitamin C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **258**: 498-504, 1975.
33. Coulehan, J. L., S. Eberhard, L. Kapner, F. Taylor, K. Rogers & P. Garry. Vitamin C and acute illness in Navajo school children. *New Engl. J. Med.*, **295**: 973-977, 1976.
34. Hodges, R. E., J. Hood, J. E. Canham, H. E. Sauberlich & E. M. Baker. Clinical

- manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **24**: 432-443, 1971.
35. Paterson, V.E., P.A. Crapo, J. Weininger, H. Ginsberg & J. Olefsky. Quantification of plasma cholesterol and triglyceride levels in hypercholesterol subjects receiving ascorbic acid supplements. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**: 584-587, 1975.
 36. Stein, H.B., A. Hasan & I.H. Fox. Ascorbic acid-induced uricosuria. *Ann. Intern. Med.*, **84**: 385-388, 1976.
 37. Briggs, M.H., P. García-Webb & P. Davies. Urinary oxalate and vitamin C supplements. *Lancet*, **2**: 201, 1973.
 38. Campbell, G.D., M.H. Steinberg & J.D. Bower. Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency. *Ann. Intern. Med.*, **82**: 810, 1975.
 39. Shilotri, P.G. & K.S. Bhat. Effect of megadosis of vitamin C on bactericidal activity of leukocytes. *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**: 1077-1081, 1977.
 40. Cochrane, W. Overnutrition in prenatal and neonatal life. *Can. Med. Assoc. J.*, **93**: 893-899, 1965.
 41. Hines, J.D. Ascorbic acid and vitamin B₁₂ deficiency. *J. Am. Med. Assoc.*, **234**: 24, 1975.
 42. Cook, J.D. & E.R. Monsen. Vitamin C, the common cold, and iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**: 235-241, 1977.
 43. Alhadeff, L., T.C. Gualtieri & M. Lipton. Toxic effects of water-soluble vitamins. *Nutr. Revs.*, **42**: 33-40, 1984.
 44. American Psychiatric Association -- Task Force on Vitamin Therapy in Psychiatry. **Megavitamin and Orthomolecular Therapy in Psychiatry.**
 45. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary artery disease. *J. Am. Med. Assoc.*, **231**: 360-381, 1975.
 46. Einstein, N., A. Baker, J. Galper & H. Wolfe. Jaundice due to nicotinic acid therapy. *Am. J. Digest Dis.*, **20**: 282-286, 1975.
 47. The Pharmacological Basis of Therapeutics. A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman (Eds.). New York, N.Y., McMillan Publishers Co., 1980, p. 1331-1346.
 48. Herbert, V., N. Coleman & E. Jacob. In: **Modern Nutrition in Health and Disease.** R.S. Goodman and M.E. Shils (Eds.). Philadelphia, Lea and Febiger, 1980. p. 229-259.
 49. Mahoney, M.J. & L.E. Rosenberg. Inherited defects of B-12 metabolism. *Am. J. Med.*, **48**: 584-593, 1980.
 50. Cottrell, J.E., P. Casthelly, J.D. Brodie, A. Klein & H. Turndorf. Prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity with hydroxycobalamine. *New Engl. J. Med.*, **298**: 809, 1978.
 51. Herbert, V. Vitamin B-12. In: **Present Knowledge in Nutrition.** 5th ed. Washington, D.C., The Nutrition Foundation, Inc., 1984, p. 347-364.
 52. Schaumburg, H., J. Kaplan, A. Winderbank, N. Vick, S. Rasmus, D. Pleasure & M.J. Brown. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *New Eng. J. Med.*, **309**: 445-448, 1983.
 53. Hunt (Jr.), A.D., J. Stokes (Jr.), W.W. McCrory & H.H. Stroud. Pyridoxine dependency: Report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics*, **13**: 140-145, 1954.
 54. Canham, J.E., W.T. Nunes & E.W. Eberlin. Electroenceelographic and central nervous system manifestations of vitamin B-6 dependency in normal human adults. In: **Proceedings of the VI International Congress of Nutrition.** Edinburgh, E. and S. Livingston, 1964, p. 537.