

SUPLEMENTACIÓN EN VITAMINA C Y RENDIMIENTO DEPORTIVO (II)

VITAMIN C SUPPLEMENTATION AND SPORT PERFORMANCE (II)

VITAMINA C Y EJERCICIO FÍSICO

Hace ya tiempo que la vitamina C es utilizada en estrategias de suplementación, con el objetivo de mejorar el rendimiento y disminuir la fatiga del deportista. Sus posibilidades de aplicación como ayuda ergogénica son potencialmente muchas:

- El ejercicio con componente aerobio destacable, produce una fuerte carga de oxígeno, capaz de alterar el equilibrio de los sistemas celulares de óxido-reducción y desencadenar una importante formación de radicales libres, con riesgo de daño tisular.
- La vitamina C es necesaria para la síntesis de carnitina, que transporta al interior de la mitocondria los ácidos grasos, combustible mayoritario de la fibra muscular en ejercicios de larga duración.
- Por sus acciones sobre el metabolismo del hierro, se ha utilizado la vitamina C para contrarrestar el riesgo de anemia ferropénica, frecuente en la fatiga crónica y el sobreentrenamiento, en especial en mujeres.
- Es decisiva para una correcta estructuración de las fibras de colágeno y del resto de componentes del tejido conjuntivo. Estaría

así indicada en la reparación tisular durante y especialmente después del esfuerzo, especialmente en el ejercicio excéntrico.

- La vitamina C podría jugar un papel importante en el desarrollo de la fuerza con intervención directa en el proceso de la contracción.
- En ejercicios extenuantes y de larga duración puede postularse una acción anti-fatiga, relacionada con su acción como coenzima en el metabolismo del cortisol y diversos mediadores neuroquímicos (serotonina y adrenalina entre otros).
- Es útil su actividad inmunoestimulante para la prevención de las infecciones respiratorias o del tracto gastrointestinal, muy frecuentes después del esfuerzo intenso o en la condición de sobreentrenamiento.
- Un tema poco explorado, y frente al cual podría especularse en relación con una posible acción favorable de la vitamina C, es el de la recuperación lesional, a través de su actividad promotora de la cicatrización y de regeneración del componente conjuntivo.
- Finalmente, la vitamina C podría ser útil en las fases iniciales del ejercicio, facilitando los mecanismos de adaptación.

Joan R. Barbany

Casimiro Javierre

Departamento
Ciencias
Biomédicas
INEFC
Departamento
Ciencias
Fisiológicas II
Facultad de
Medicina
(U.D. Bellvitge)
Universidad
de Barcelona

CORRESPONDENCIA:

Joan R. Barbany Cairó
Campus Bellvitge. Feixa Llarga s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat
(Barcelona)
E-mail: jbarbany@ub.edu

Aceptado: 19-12-2005 / Revisión nº 187

En la segunda parte de este artículo, procedemos a efectuar una revisión actualizada de los principales avances producidos en los últimos años en relación a la suplementación con vitamina C en el deportista.

A modo de introducción, en la Figura 1 se representan de manera esquemática todas estas posibilidades de intervención.

Vitamina C en el ejercicio aeróbico. Prevención frente a exceso de radicales libres

Como ya se ha comentado, en el metabolismo aerobio celular se producen de forma continua sustancias oxígeno reactivas, generadoras de radicales libres. Se ha calculado que en la fibra muscular el 2-5% del oxígeno consumido se halla directamente implicado con la aparición de estas especies reactivas⁷⁷, frente a las cuales se hace imprescindible disponer de sistemas de defensa antioxidante. Son de dos tipos:

- Enzimáticos: superóxido dismutasa, peroxidasa de glutation y catalasas.
- No enzimáticos: las vitaminas (C, E y provitaminas A), algunos flavonoides, glutation y ubiquinona.

En el ejercicio intenso y de larga duración puede producirse un desequilibrio entre los mecanismos de producción y los sistemas de defensa, proceso denominado estrés oxidativo⁷⁸. Las causas que provocan este incremento de la formación de sustancias oxígeno reactivas pueden ser varias:

- Las de origen mitocondrial por el incremento exponencial del consumo de oxígeno y del metabolismo energético de la célula muscular.
- El incremento de catecolaminas circulantes, en respuesta al esfuerzo y puesta en marcha de la denominada "respuesta de alarma".

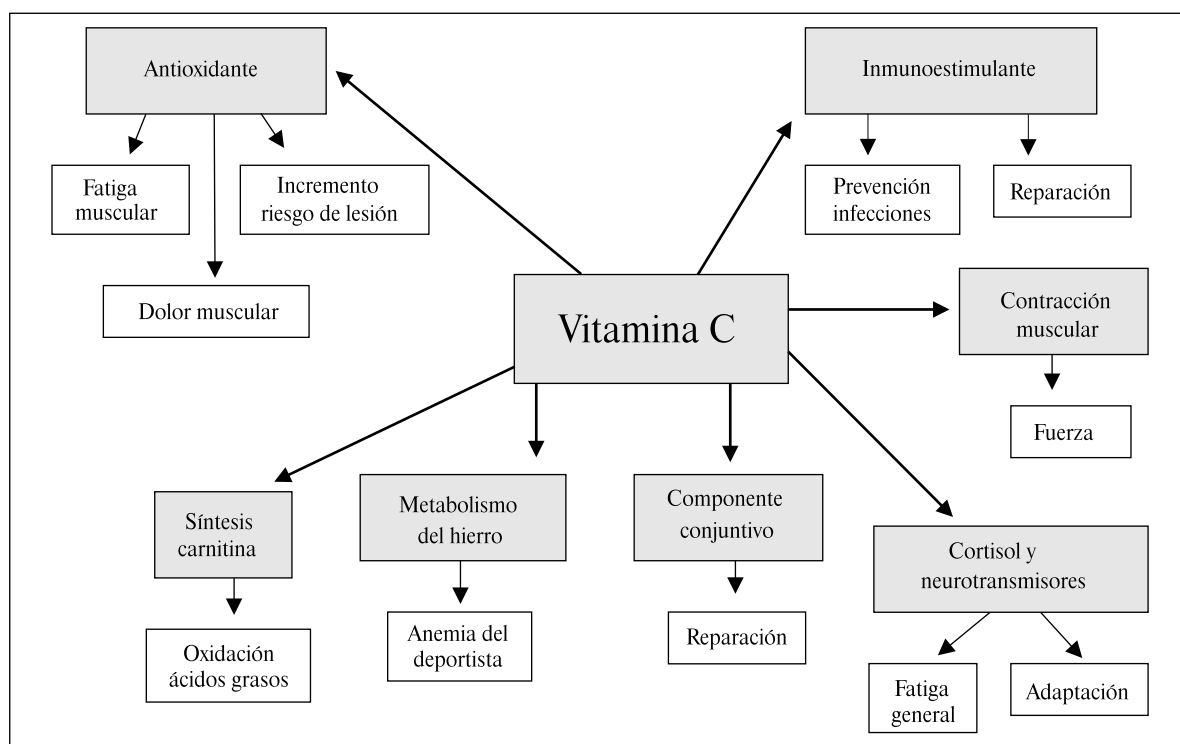


FIGURA 1.
Funciones de la
vitamina C de
posible aplicación
en ergogenia

- Otras causas que se relacionan con el incremento en la actividad de algunas rutas metabólicas en las que participan enzimas del sistema redox de la célula como la xantina oxidasa o la NAD(P)H oxidasa o por activación de los macrófagos destinados a la zona para procesar los tejidos alterados o dañados⁷⁹.

Cuando la generación de sustancias oxígeno-reactivas supera la capacidad de neutralización pueden dañarse diversos componentes de la fibra muscular, en especial algunas de sus estructuras lipídicas, produciéndose la peroxidación de las mismas. Como se ha comentado, las reacciones en cascada que se originan, alteran o dañan a su vez moléculas y estructuras vecinas. No obstante, aún a pesar de sus posibles efectos negativos, este aumento de la producción de radicales libres es, también, un estímulo importante para conseguir la adaptación muscular al esfuerzo⁸⁰, con sucesiva mejora de la capacidad defensiva frente a nuevas agresiones en situaciones análogas.

Efectos sobre la capacidad aerobia

Son muchos los estudios que se han ido sucediendo con el objetivo de evaluar los posibles efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina C con relación al ejercicio aerobio. Uno de los más clásicos es el de Buzina y Subotianec (1985)⁸¹ que encuentran una relación directa entre suplementación con vitamina C y capacidad aeróbica, sugiriendo que los efectos positivos sobre el rendimiento se producirían principalmente en situaciones en las que

el deportista presenta niveles plasmáticos de vitamina C bajos.

Vitamina C en el tratamiento dietético de la anemia ferropénica del deportista. Disminución de la tendencia a la hemólisis

Los eritrocitos son corpúsculos especialmente susceptibles al daño oxidativo:

- Su membrana tiene una destacada proporción de ácidos grasos poliinsaturados y por lo tanto un alto riesgo de sufrir los efectos de la peroxidación lipídica, en especial en ejercicios extenuantes⁸².
- Por su función, contienen elevadas concentraciones de oxígeno y de hemoglobina.
- Presenta importantes modificaciones estructurales, centradas en su función de transporte de oxígeno, de modo que no tiene ribosomas, núcleo, u otros organelos implicados, por ejemplo, en la síntesis proteica.

Por ello, están muy expuestos a la aparición de sustancias oxígeno-reactivas, tanto en reposo como durante el ejercicio. Para evitar este riesgo, disponen de una completa dotación de sistemas antioxidantes, de carácter enzimático (superóxido dismutasa y catalasa) y no enzimático (vitamina C, E y glutatión). Los esfuerzos máximos de larga duración y los sprints hasta la fatiga pueden provocar un estrés oxidativo, si superan la capacidad detoxicadora de los sistemas antioxidantes del

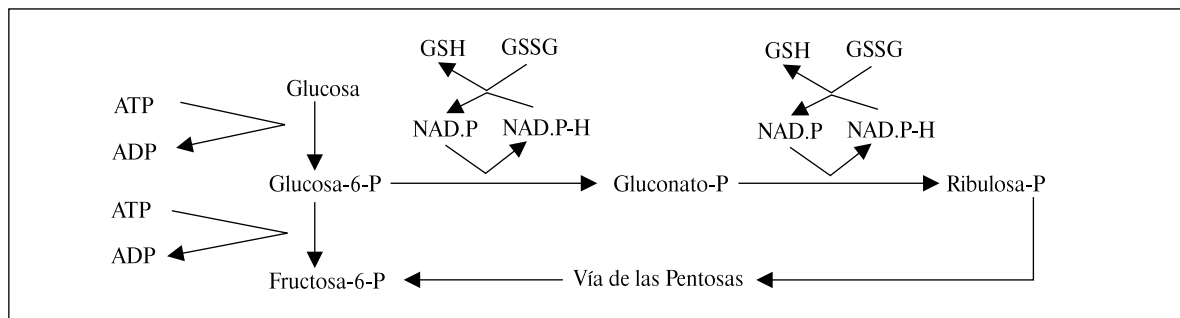


FIGURA 2. Ciclo de las pentosas. Constituye el consumo del 5-10 % de glucosa por parte del hematíe, produciendo 2 moles de NADPH por cada mol glucosa. Supone una importante defensa antioxidante al mantener reducido el glutatión, frente a las especies oxígeno reactivas que se vayan produciendo

hematíe⁸³, aunque Mena, *et al.*, 1991⁸⁴, han demostrado que con el entrenamiento aumenta la actividad de las principales enzimas antioxidantes. La inexistencia de organoides celulares en el hematíe maduro hace más difícil otros tipos de adaptación. El ciclo de las pentosas (Figura 2), aunque supone el consumo del 5-10% de la glucosa por el hematíe, permite la formación de 2 moles de NADPH por cada uno de glucosa. El NADPH mantiene reducido el glutatión, principal factor de defensa frente a las especies oxígeno reactivas que podrían irse generando.

Si a pesar de todo, la defensa anti-oxidativa se ve superada, se afecta la función del hematíe alterándose su deformabilidad, por cambios en la estructura normal de la membrana. En estas condiciones será secuestrado en los capilares sinusoides del bazo y rápidamente destruido por el sistema macrófago endotelial, lo que permite explicar la aparición de este tipo de anemia.

En estas condiciones la suplementación con vitamina C puede ser beneficiosa por sus efectos antioxidantes. Los posibles efectos positivos de un suplemento de vitamina C sobre la resistencia al estrés oxidativo de los eritrocitos dependerían más de un incremento sostenido y moderado de su concentración plasmática, manteniendo valores de alrededor de 17 mg/ μ l⁸⁴.

Vitamina C y músculo. Efectos sobre la fuerza muscular y el daño muscular en el trabajo excéntrico

Efectos sobre la fuerza y la integridad del músculo

En levantadores de peso se han observado concentraciones plasmáticas más bajas de glutatión peroxidasa y de vitamina C respecto a un grupo de no deportistas⁸⁵. Algunas sustancias oxígeno reactivas se han señalado como las causantes del daño muscular tras ejercicios con contracciones excéntricas, por lo que el suministro de sustancias que reducen la existencia de radicales libres podría mejorar la disminución de la

fuerza que se observa tras un esfuerzo extenuante⁸⁶. Aunque este tipo de determinaciones no son fáciles de efectuar en el ser humano, para algunos autores^{87,88} el uso de antioxidantes podría ser un factor de importancia para evitar el daño producido por los radicales libres en actividades físicas en las que se desarrolla un alto nivel de fuerza.

El ejercicio excéntrico puede provocar un considerable daño muscular; con el objetivo de contrarrestar estas alteraciones se han realizado diversos estudios suplementando con diferentes sustancias antioxidantes. Los resultados de estos estudios han sido diversos. Por ejemplo, el aporte diario de 500 mg de vitamina C y 400 mg de vitamina E durante los 14 días previos a una carrera en pendiente (ascensión) no redujo el daño sobre el músculo respecto a un grupo control⁸⁹. La vitamina C tampoco se mostró eficaz para reducir la afectación muscular tras una única dosis de 200 mg en el post-ejercicio o de 1000 mg tomada 2 h antes de la ejecución del test^{90,91}. Por el contrario, otros autores han demostrado efectos positivos, modificando las dosis utilizadas o el periodo del suplemento. Así, Kaminski y Boal (1992)⁹² refirieron una disminución en la sintomatología tras ingerir, durante 3 días, un suplemento de 3.000 mg de vitamina C. Algo parecido observaron Maxwell, *et al.* (1993)⁹³, observando una recuperación más rápida de la fuerza tras la ingesta diaria de 400 mg de vitamina C durante 21 días.

Las principales dificultades para evaluar los efectos de la suplementación con vitamina C derivan de las grandes diferencias en los tratamientos. En ocasiones se han empleado pautas de tipo agudo y otras suplementación a largo plazo. A veces se aplican antes del esfuerzo, otras después. La gama de dosis usadas también es diversa, así como los agentes antioxidantes usados. Shafat, *et al.* (2004)⁹⁴ realizaron una suplementación prolongada antes de un protocolo de ejercicio excéntrico con vitamina C asociada a vitamina E, observando que el suplemento antioxidante mejoraba la disminución funcional observada tras un ejercicio de tipo excéntrico.

Es típico que después de un esfuerzo intenso a base de contracciones excéntricas aparezcan molestias musculares y edema, con disminución aguda de la fuerza de hasta el 25-30% e incapacidad para asumir los niveles de rendimiento máximos anteriores⁹⁴⁻⁹⁶. Para explicar la disminución de la capacidad contráctil de la fibra muscular tras la realización de un esfuerzo máximo extenuante de tipo excéntrico se han expuesto diversas teorías:

- Por un lado, la posible distensión sufrida por los sarcómeros, aumentando su longitud y dificultando las posteriores interacciones. En el músculo "sobrestirado" se han observado cambios en la curva de longitud-tensión con un desplazamiento hacia la derecha y una mayor longitud del sarcómero para conseguir la contracción óptima^{97,98}. Lógicamente este fenómeno, estrictamente de tipo biomecánico, no será fácilmente corregido por la suplementación dietética con sustancias antioxidantes.
- Por otro, la afectación en la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático, dificultando el proceso excitación-contracción de la fibra muscular.

Algunos autores consideran a esta parte del proceso la responsable de hasta el 75% de la disminución en la funcionalidad muscular en los primeros tres días tras un esfuerzo extenuante excéntrico⁹⁹. En este caso sí podría ser interesante la suplementación. Cuando las fibras musculares son expuestas a sustancias oxígeno reactivas se puede observar una afectación en la liberación de calcio^{100,101}. Los radicales libres tienen efectos negativos sobre algunos canales iónicos, incluyendo los canales de liberación de calcio, bombas para el calcio e, incluso, para la bomba transportadora Na^+/K^+ ¹⁰². En las condiciones extremas en las que se realiza una actividad física extenuante, con un requerimiento excepcional de sustratos antioxidantes, la suplementación con vitamina C, por su carácter hidrosoluble, podría disminuir estos efectos negativos.

Otro aspecto interesante, en relación a los cambios observados con la suplementación con vitamina C, es la importante reducción en la concentración plasmática de la interleuquina 6 (IL-6) al finalizar un esfuerzo máximo¹⁰³. La IL-6 no está exclusivamente relacionada con el daño muscular producido por el ejercicio sino más bien con el mantenimiento del equilibrio metabólico. Por lo tanto, esta disminución de IL-6 tras un esfuerzo podría significar la afectación a los dos aspectos (el de control metabólico y el dependiente del daño tisular y el proceso inflamatorio del mismo), aunque parece tener una relación más estrecha con las demandas elevadas energéticas, sin que el mecanismo por el cual actúa este bien explicado todavía¹⁰⁴.

En conclusión, aunque los mecanismos fisiológicos por los que realiza su acción todavía deben ser explicados con mayor claridad, la suplementación mantenida por un tiempo suficientemente prolongado con antioxidantes, en concreto con vitamina C, parece disminuir la afectación funcional que se produce tras un trabajo físico intenso. Los efectos sobre las sensaciones de dolor y el edema propios del trabajo excéntrico son menos significativos.

Acciones sobre las "agujetas" y dolor muscular

Algunos investigadores han encontrado un efecto positivo sobre las molestias y/o "agujetas" musculares post-esfuerzo. En 1952, Staton¹⁰⁵, tras un suplemento de 100 mg durante 30 días, observó un menor grado de discomfort respecto a un grupo control. Kaminiski y Boal (1992)⁹² refieren resultados parecidos con una dosis mayor (3000mg) y un periodo más corto (3 días), respecto a un grupo al que se le administraba un placebo. A pesar de los diferentes estudios que se han ido publicando, resulta dificultoso afirmar de manera clara o incontrovertible acciones de la vitamina C sobre las molestias musculares ("muscular soreness"), que son una manifestación clínica del daño muscular secundario a un esfuerzo muy intenso. Los posibles efectos positivos, al menos en una parte, estarían vinculados al efecto

antioxidante de la vitamina C respecto al incremento de radicales libres dependientes de la infiltración y activación de macrófagos en la zona, como parte de la respuesta inflamatoria producida tras determinados ejercicios.

Vitamina C y sistemas de adaptación al ejercicio. Efectos sobre la respuesta hormonal

Ya desde hace tiempo se conoce que diversos factores son capaces de generar estrés físico, metabólico y psicológico en los que la activación del sistema endocrino juega un importante papel aunque los modelos de respuesta puedan ser diferentes¹⁰⁶. En general, la mayor parte de los trabajos publicados se refieren a la respuesta ante esfuerzos específicos como, por ejemplo, los aumentos en la concentración plasmática de hormonas hipofisarias y adrenales¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, que confirman estudios previos en ejercicios de larga duración en humanos, en los que se observaba un aumento inicial y una disminución posterior^{110,111} o en animales de experimentación¹¹². Esta respuesta es muy variable dependiendo de diferentes factores, como:

- El tipo de entrenamiento, ya que parece que el entrenamiento de resistencia no modificaría la respuesta de cortisol pero si la disminuiría en el de velocidad¹¹³.
- La modalidad del ejercicio estudiado, por ejemplo el ejercicio de resistencia provoca un incremento en las concentraciones plasmáticas de cortisol¹¹⁴ mientras que el de potencia y fuerza puede disminuirlo¹¹⁵.
- Las condiciones y el estado psicológico y la predictibilidad del ejercicio realizado^{116,117}.
- La fatiga acumulada¹¹⁹.
- El sexo¹²⁰.

En resumen, aunque hay que tener en cuenta múltiples factores en la evaluación de la respuesta hormonal, está suficientemente demostrado¹²¹⁻¹²³ un incremento en las concentracio-

nes circulantes de hormonas adrenales (cortisol, adrenalina y noradrenalina) con efectos inmunosupresores y antiinflamatorios en respuesta a los ejercicios de alta intensidad.

Peters, *et al.* (2001a)¹²⁴ demostraron que la ingesta de un suplemento de vitamina C (alrededor de 1300 mg/día) se asociaba con una menor disminución del cortisol en suero en la recuperación, tras un esfuerzo de muy larga duración (ultramaratón). En estudios realizados por otros autores¹²⁴⁻¹²⁶ se ha observado un incremento de la vitamina C en plasma al finalizar esfuerzos máximos de larga duración, con posterior disminución en las 24-48 horas. Estas modificaciones podrían traducir parte de la respuesta del organismo ante el estrés oxidativo que supone un esfuerzo de estas características. Comparando la respuesta, entre grupos suplementados respecto a otros que habían recibido un placebo, se observaron importantes diferencias en los momentos previos a la realización del esfuerzo, superior en algunos trabajos al 50%¹²⁷ y a las 24 y 48 horas pero no así en los datos inmediatos post-ejercicio. Al comparar diferentes dosis, 500 mg/día respecto a 1500 mg/día, se observó que la dosis superior no producía un aumento significativo tras el esfuerzo mientras que sí que se observaba un aumento del 13% con la dosis menor. Estos resultados sugieren que la dosis usada podría ser importante para disminuir la posible movilización de nuestras reservas de vitamina C en estas situaciones de estrés físico intenso y duradero.

Esta relación dosis-dependiente respecto a las modificaciones de la concentración plasmática de vitamina C también se manifiestan respecto a los valores observados en la concentración de cortisol. Así, a dosis de 1500 mg/día, se observó un aumento más moderado en el incremento del cortisol en suero. Por el contrario, este efecto no se observa con cifras inferiores como 500 mg/día. En un grupo estudiado de personas mayores sanas suplementadas con 1000mg al día de vitamina C junto con vitamina E, aparece una disminución significativa del cortisol sérico y una mejoría en la función inmunológica¹²⁸.

Algo parecido ocurriría con los valores de adrenalina, habiéndose observado, tras un suplemento de 1500 mg/día de vitamina C durante una semana, una disminución en la concentración de la adrenalina circulante durante una competición en aproximadamente el 40% con relación a los no suplementados¹²⁷.

El menor incremento de los valores de cortisol y adrenalina en sangre, como consecuencia del esfuerzo, podría ser uno de los motivos por los cuales se ha descrito una menor incidencia en infecciones.

Vitamina C y respuesta inmunitaria

Efectos sobre la función defensiva

Según se ha comentado, la mayor parte de los radicales libres son responsabilidad de la función mitocondrial. En las células fagocíticas, sin embargo, pueden ser producidos adicionalmente por el sistema NADPH oxidasa. Se ha demostrado tanto en animales como en humanos, que muchas de las células se adaptan a la exposición aumentada de radicales libres para reducir el riesgo de daño tisular^{129,130}. Por ejemplo, en los linfocitos se incrementa la actividad de la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa en respuesta a agentes oxidantes endógenos.

La realización de una única sesión de actividad física y, también, de un programa de entrenamiento aumenta la actividad de estas enzimas. Además, frente al estrés oxidativo, se producen cambios en enzimas protectoras en los linfocitos y hematíes¹³¹. Según Khassaf, *et al.* (2003)¹³², con un suplemento con vitamina C de 500 mg/día durante 8 semanas, aumenta también la actividad basal de estos sistemas enzimáticos protectores contra el estrés. Los mecanismos por los que se produciría este incremento de actividad enzimática no se hallan del todo claros. Se ha planteado la hipótesis de que la vitamina C pudiera actuar como oxidante en ciertas condiciones, reduciendo hierro férrico a ferroso, el cual es capaz de catalizar reacciones que facilitan la producción

de moléculas oxígeno reactivas, aunque in vivo es difícil comprobar si la teoría es cierta. Por otro lado, Catani, *et al.* (2001)¹³³ han demostrado la posibilidad de que la suplementación con vitamina C y otros suplementos pueda estimular, indirectamente, los mecanismos de expresión de ciertas proteínas con una transcripción aumentada. Parecería que, por una vía o por otra, la suplementación con vitamina C podría favorecer una capacidad antioxidante aumentada y que se produciría, sobre la base de ello, una menor necesidad de la puesta en funcionamiento de mecanismos adaptativos ante la exposición de dichas células, linfocitos, a diferentes grados de estrés oxidativo.

Los polimorfonucleares neutrófilos son los leucocitos con una más rápida capacidad para responder ante una agresión inflamatoria inespecífica por agentes patógenos dentro de nuestro organismo. Los neutrófilos están elevados tras la realización de un ejercicio, asociándose a un defecto en su acción la mayor incidencia de infecciones en el tracto respiratorio alto en los deportistas¹³⁴. El incremento de leucocitos se ha atribuido al aumento de los valores plasmáticos de catecolaminas, habiéndose demostrado un empeoramiento en la función de los neutrófilos, *in vitro*, como consecuencia de los altos niveles de catecolaminas. Esta disfunción podría ser debida a un incremento de AMPc y/o una supresión en la liberación de TNF y IL-6, responsables de aumentar la fagocitosis en los neutrófilos. Evaluando la acción de la vitamina C en este campo, algunos autores han observado una mejora en las funciones defensivas del neutrófilo, tanto sobre forunculosis recurrente como en la prevención de infecciones del tracto respiratorio superior, después de ejercicio intensos^{135,136}. Otros autores no encuentran estas mejoras¹³⁷.

Vitamina C y su papel protector en el resfriado común del deportista

Hay evidencias, en diferentes especies animales, que la vitamina C afecta a la resistencia frente a infecciones víricas o bacterianas¹³⁸. Desde 1940, se han ido realizando un importante número de

trabajos controlados con el objetivo de evaluar los posibles efectos de la vitamina C sobre el catarro común o "resfriado". Estas investigaciones estaban justificadas por la trascendencia económica y social de esta patología⁵⁶.

Lo mismo puede aplicarse al mundo del deporte, en el cual procesos patológicos poco importantes, como un catarro, puede interferir de manera importante en un plan de entrenamiento o en el rendimiento si coincide con un periodo competitivo.

En 1971, Pauling³⁵ publicó un artículo, con una enorme trascendencia, en el cual presentó un metaanálisis que expresaba la evidencia de una disminución de la incidencia de catarro cuando se realizaba una prevención con un suplemento de vitamina C. El mismo autor³⁶ refería que la dieta habitual no aportaba suficiente vitamina C y propuso que un tratamiento con dosis elevadas de vitamina C influenciaba positivamente la incidencia y severidad de los cuadros de catarro común padecidos. Sin embargo, en los trabajos posteriores no se ha observado esa relación positiva tan directa entre el catarro común y el suplemento con vitamina C.

En la evaluación de los diferentes estudios hay elementos que podrían contribuir a la importante heterogeneidad en los resultados. Elementos como la dieta de la población (más o menos rica en vitamina C), la edad, las actividades que potencialmente tengan capacidad para generar un estrés oxidativo, etc. afectarán a la valoración de la efectividad de una intervención nutricional de esta índole. Aunque la suplementación con dosis de 1 g/día o superiores se asocia de manera bastante consistente con la disminución en la duración o alivio de los síntomas, los resultados tienen una dispersión muy importante que hay que tener en cuenta. Hemilä y Douglas (1999)¹¹⁸ concluían la existencia de una tendencia a que, en los estudios realizados, los efectos positivos en niños fueran más importantes que en los adultos y que una dosis de 2 de g/día ofrecía mayores ventajas que la realizada con 1 g/día.

Respecto a la posible capacidad para disminuir la incidencia del catarro común, en trabajos recientes se ha observado que no hay una reducción tan consistente cuando se excluyen del metaanálisis estudios realizados con poblaciones específicas como atletas de larga y muy larga distancia y personas expuestas a ambientes muy específicos como los esquadores o los participantes en expediciones polares. De hecho, en las evaluaciones más actualizadas se observa que aquellos participantes que se encuentran bajo un severo estrés físico presentan importantes disminuciones en la incidencia, después de la suplementación con vitamina C, pudiendo convertirse por ello en grupos diana para el uso preventivo de la vitamina C^{140, 141}.

Cuando se evalúa la dosis necesaria para conseguir una reducción significativa en la incidencia del catarro en la población general, puede pensarse que aquellos trabajos en los que se obtenían efectos positivos con dosis bajas podrían obedecer al hecho de ser efectuados sobre poblaciones con una ingesta deficitaria y que esta suplementación permitiría llegar a las dosis diarias requeridas. Es decir, en realidad se estaría equilibrando una deficiencia. En este sentido puede referirse el trabajo de Anderson, *et al.* (1972), realizado durante el invierno en la población de Toronto (Canadá), que mostró que la suplementación con vitamina C tenía un efecto positivo pero con menor incidencia en el grupo que tenía una ingesta mayor de vitamina en su dieta.

Ya se ha comentado que parece demostrado un efecto favorable de la vitamina C sobre la duración o la severidad de la sintomatología del resfriado común, especialmente en niños. Cuantificando las ventajas, Hemilä, *et al.* (2005)⁵⁶ las evalúan en la reducción de 1 día por año en la población adulta general, llegando en los niños hasta los 4 días aproximadamente. El beneficio no sería despreciable pero hay que tener en cuenta que para lograrlo se debería mantener una ingesta diaria de vitamina C a dosis bastante altas.

Cuando se utiliza como parte del tratamiento del resfriado común, la suplementación con

vitamina C parece no tener efectos positivos estadísticamente demostrables. Este tipo de estudios es todavía más difícil de llevar a cabo, sobre todo por la heterogeneidad en el momento del inicio del suplemento ya que depende de la detección del cuadro patológico. Los efectos podrían ser más evidentes cuando el tratamiento dura más de 3 días y con dosis muy altas (superiores a 4 g/día).

En resumen, parece que el efecto de un suplemento de vitamina C sobre la incidencia del catarro común en la población general podría tener una cierta relevancia en el campo experimental pero menos trascendencia en la práctica. Sin embargo, si la población es especial, como en el caso de los deportistas o cuando se efectúa una actividad física intensa, especialmente en ambiente frío, los beneficios podrían ser más importantes, hasta el punto de plantear la posible necesidad de una suplementación en esta situación.

En la Figura 3, se reflejan los posibles efectos de la suplementación con vitamina C de la dieta, con el objetivo de aumentar la capacidad de

respuesta a las demandas correspondientes a las situaciones de estrés repetido como puede ser la práctica deportiva.

Analizando la ingesta de vitamina C y la concentración plasmática de ascorbato en 16 atletas, Tauler, *et al.* (2003)⁸⁴ observaron que los deportistas que realizaban una dieta suplementada con vitamina C tenían valores plasmáticos de ascorbato 1.3 veces más altos que los controles. Ya se ha comentado que suplementaciones excesivas en su cuantía, podrían tener efectos negativos, por ejemplo, interfiriendo sobre ciertas reacciones inmunes.

RESUMEN

La posibilidad que la suplementación con vitamina C a dosis altas, pueda ser útil en la prevención de diversos trastornos de salud fue establecida hace ya tiempo por Pauling. Actualmente, con el descubrimiento de los radicales libres y su importancia como factor patológico, el fuerte carácter antioxidante del ácido ascórbico ha acrecentado y puesto de actualidad este interés. Sus efectos

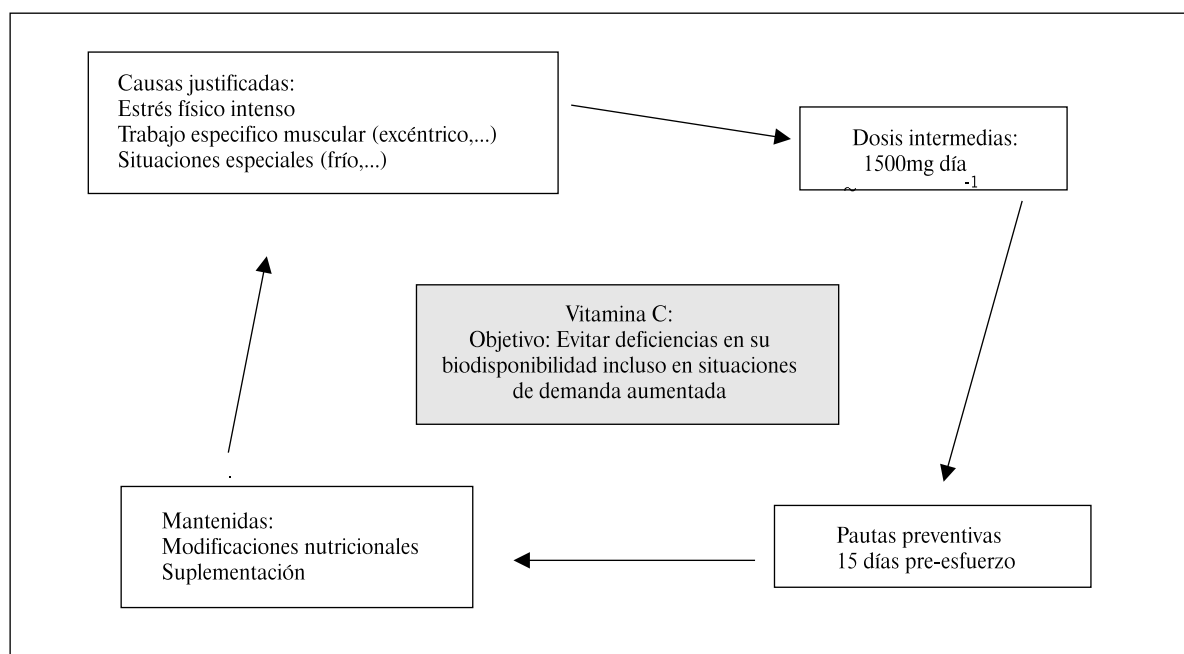


FIGURA 3. La suplementación con vitamina C de la dieta debe corresponder al objetivo de mantener la capacidad de responder al aumento de las demandas ante situaciones de estrés repetido como puede ser la práctica deportiva

podrían ser especialmente destacables en el ámbito deportivo, por el mayor riesgo de oxidación en especial en el deporte aerobio de larga duración. El flujo de información no cesa de crecer y por ello hemos creído oportuno proceder a una revisión de los aspectos más relevantes en este campo, aportando nuevos datos relativos a la suplementación con vitamina C y sus posibles efectos favorables sobre diversas afecciones de índole cardiovascular, trastornos oculares, enfermedades e infecciones respiratorias, etc. Con relación a su uso como ayuda ergogénica, se discuten los posibles efectos favorables sobre la capacidad aerobia y la fuerza muscular, el daño muscular en el ejercicio excéntrico, el tratamiento de algunas de las manifestaciones de la fatiga y el sobreentrenamiento y una posible mejora en la adaptación hormonal al ejercicio. Por la abundancia de datos y la importancia del tema este trabajo de revisión, se estructura en dos partes, en la primera se revisan las acciones y efectos generales de la vitamina C y la segunda se destina específicamente a valorar los efectos de la suplementación y los distintos esquemas seguidos, sobre el rendimiento deportivo.

Palabras clave: Vitamina C. Ácido ascórbico. Efectos suplementación. Ayudas ergogénicas. Rendimiento deportivo.

SUMMARY

From Pauling researches several authors have argued potentially favourable actions of

supplementation with high doses of vitamin C on health problems. Nowadays, after discovering of free radicals as an important pathological agent, interest has been pointed on ascorbic acid, considering its strong antioxidant effect. This effect could be especially relevant in sport activities, subject to a bigger oxidation risk, mainly in aerobic and endurance sports. Information flux is daily increasing on these aspects and for this reason we think is now seasonable to review the more relevant aspects on this field, considering the new published data relative to vitamin C supplementation and their actions on different health problems as cardiovascular illness, ocular and respiratory disorders, infections, etc. We discuss also its importance and use as an ergogenic aid, with possible positive effects on aerobic capacity and muscular strength, muscular nuisance and pain in the eccentric contraction, management of some problems related to fatigue and over training and, as a new concept, better hormonal adaptation to exercise. As data are very relevant and abundant, we have structured this review in two different parts. In this first part, we review general actions and effects of vitamin C, being second part specifically focused on supplementation results and strategies in sports performance.

Key words: Vitamin C. Ascorbic acid. Effects. Supplementation effects. Ergogenic aids. Sport performance.

B I B L I O G R A F Í A

1. Kubler W, Gehler J. On the kinetics of the intestinal absorption of ascorbic acid: a contribution to the calculation of an absorption process that is not proportional to the dose. *Int J Vitam Nutr Res* 1970;40:442-53.
2. Kallner A, Hartmann D, Hornig D. On the absorption of ascorbic acid in man. *Int J Vitam Nutr Res* 1977;47:383-8.
3. Welch RW, Wang YH, Crossman A. Accumulation of vitamin C (ascorbate) and its oxidized metabolite dehydroascorbic acid occurs by separate mechanisms. *J Biol Chem* 1995;270:12584-92.
4. Levine M, Conry-Catilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended

- dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3704-9.
5. **Sacharin R, Taylor T, Chasseaud LF.** Blood levels and bioavailability of ascorbic acid after administration of a sustained-release formulation to humans. *Int J Vitam Nutr Res* 1977;47:78-84
 6. **Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y.** Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 1999;281(15):1415-23.
 7. **Mangels AR, Block G, Frey CM, Patterson BH, Taylor PR, Norkus EP, Levander OA.** The bioavailability to humans of ascorbic acid from oranges, orange juice and cooked broccoli is similar to that of synthetic ascorbic acid. *J Nutr* 1993;123:1054-61.
 8. **Johnston CS, Luo B.** Comparison of the absorption and excretion of three commercially available sources of vitamin C. *J Am Diet Assoc* 1994;94:779-81.
 9. **Johnston CS.** Biomarkers for establishing a tolerable upper intake level for vitamin C. *Nutr Rev* 1999;57:71-7.
 10. **Blanchard J.** Depletion and repletion kinetics of vitamin C in humans. *J Nutr* 1991;121:170-6.
 11. **Baker EM, Hodges RE, Hood J, Sauberlich HE, March SC, Canham JE.** Metabolism of 14C- and 3H-labeled L-ascorbic acid in human scurvy. *Am J Clin Nutr* 1971;24:444-54.
 12. **Hornig DH.** Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. *Ann NY Acad Sci* 1975;258:103-18.
 13. **Koskela TK, Reiss GR, Brubacher RF, Ellefson RD.** Is the high concentration of ascorbic acid in the eye an adaptation to intense solar irradiation ?. *Inv Ophthal Visual Sci* 1989;30:2265-7.
 14. **Schorah CJ.** The transport of vitamin C and effects of disease. *Proc Nutr Soc* 1992;51:189-98.
 15. **Patel M, McIntosh L, Bliss T, Ho D, Sapolsky R.** Interactions among ascorbate, dehydroascorbate and glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. *Brain Res* 2001;916:127-35.
 16. **Olson JA, Hodges RE.** Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin C in humans. *Am J Clin Nutr* 1987;45:693-703.
 17. **Sies H, Stahl W.** Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1315S-21S.
 18. **Rojas Hidalgo E.** *Vitaminas y acción antioxidante.* Pub por Merck, S.A. Madrid, 1996.
 19. **Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC.** *Modern Nutrition on Health and Disease.* 9th edition. Lippincot, Williams and Wilkins Pub. Philadelphia, 1999.
 20. **Bates CJ.** The function and metabolism of vitamin C in man. En *Vitamin C-ascorbic acid.* Counsell JN, Hornig DH. (ed) Applied Sciences Pub, London, 1981;1-22.
 21. **Levin M.** New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. *New England J Med* 1986;31:892-902.
 22. **Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN.** Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11003-6.
 23. **Henning SM, Zhang JZ, McKee RW, Swendseid ME, Jacob RA.** Glutathione blood levels and other oxidant defense indices in men fed diets low in vitamin C *J Nutr* 1991;121:1969-75.
 24. **Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N.** Interaction among vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1322S-26S .
 25. **Jacob RA, Kutnink MA, Csallany AS, Daroszewska M, Burton GW.** Vitamin C nutriture has little short-term effect on vitamin E concentrations in healthy women. *J Nutr* 1996;126:2268-77.
 26. **Johnson IT.** Micronutrients and cancer. *Proc Nutr Soc* 2004;63:587-95.
 27. **Peake JM. Vitamin C.** Effects of exercise and requirements with training. *Nt J Sport Nutr Exerc Metab* 2003;13(2):125-51.
 28. **Basabe B.** Funciones de la vitamina C en el metabolismo del colágeno. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2000;14:46-54.
 29. **Hulse JD, Ellis SR, Henderson LM.** Carnitine biosynthesis-beta hydroxylation of trimethyllysine by an a-keto glutarate dependent mitochondrial dioxygenase. *J Biol Chem* 1978;253:1654-9.
 30. **Hallberg L.** Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1981;1:123-7.
 31. **Bendich A, Cohen M.** Ascorbic acid safety: analysis of factors affecting iron absorption. *Toxicol Lett* 1990;51:189-201.
 32. **Katsuki H.** Vitamin C and nervous tissue: In vivo and in vitro aspects. En: Harris JR. (Ed.) *Subcellular Biochemistry*, vol 25. Ascorbic acid: biochemistry and biomedical cell biology. New York: *Plenum Press* 1996;293-311.
 33. **Albers R, Bol M, Bleumink R, Willems AA, Pieters RH.** Effects of supplementation with vitamins A, C, and E, selenium, and zinc on immune function in a murine sensitization model. *Nutrition* 2003;19:940-6.

34. Pauling L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. *Proc Natl Acad Sci USA* (1971a);68:2678-81.
35. Pauling L. Ascorbic acid and the common cold. *Am J Clin Nutr* (1971b);24:1294-9.
36. Pauling L. *Vitamin C, Common Cold, and the Flu*. San Francisco: Freeman, 1976.
37. Manson JE, Stampfer MJ, Willet MC. A prospective study of vitamin C and incidence of coronary heart disease in women. *Circulation* 1982;85:865-75.
38. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M A, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994;139:1180-9.
39. Schutte AE, Huisman HW, Oosthuizen W, van Rooyen JM, Jerling JC. Cardiovascular effects of oral supplementation of vitamin C, E and folic acid in young healthy males. *Int J Vitam Nutr Res* 2004;74:285-93.
40. Frei B, England, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6377-81.
41. Frei B. Vitamin C as an antiatherogen: mechanism of action. En: *Vitamin in Health and diseases*. Ed. Packer, L, Fuchs J, Marcelo and Dekker, Inc New York, 1997;163-82.
42. Horrobin DR. Ascorbic acid and prostaglandin synthesis. En: Harris JR, (Ed.) *Subcellular biochemistry*, vol 25. Ascorbic acid: biochemistry and biomedical cell biology. New York: Plenum Press 1996;109-15.
43. Lynch SM, Gaziano JM, Frei. Ascorbic acid and atherosclerotic cardiovascular disease. *Natural antioxidants in health and disease*. San Diego: Academic Press 1994;331-67.
44. Ghosh SK, Ekpo EB, Shah IU, Girling AJ, Jenkins C, Sinclair AJ. A double-blind, placebo-controlled parallel trial of vitamin C treatment in elderly patients with hypertension. *Gerontology* 1994;40:268-72.
45. Wilkinson IB, Megson IL, MacCallum H, Sogo N, Cockcroft JR, Webb DJ. Oral vitamin C reduces arterial stiffness and platelet aggregation in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:690-3.
46. Kaneko T, Kaji K, Matsuo M. Protective effect of lipophilic derivatives of ascorbic acid on lipid peroxide-induced endothelial injury. *Arch Biochem Biophys* 1993;304:176-80.
47. Lehr HA, Frei B, Arfors KE. Vitamin C prevents cigarette smoke-induced leukocyte aggregation and adhesion to endothelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;86:6377-81.
48. Ness AR, Chee D, Elliot P. Vitamin C and blood pressure—an overview. *J Hum Hypertens* 1997;11:343-50.
49. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:2222-9.
50. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Tam C, Kovacs CM, Salit IE, Walmsley SL. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS* 1998;12:1653-9.
51. Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr* 1992;11:172-6.
52. Pierson BA, McGlave PB, Hu WS, Miller JS. Natural killer cell proliferation is dependent on human serum and markedly increased utilizing an enriched supplemented basal medium. *J Hematother* 1995;4(3):149-58.
53. Harakeh S, Jariwalla RJ, Pauling L. Suppression of human immunodeficiency virus replication by ascorbate in chronically and acutely infected cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7245-9.
54. Rivas CI, Vera JC, Guaiquil VH, Velasquez FV, Borquez-Ojeda OA, Carcamo JG. Increased uptake and accumulation of Vitamin C in human immunodeficiency virus 1-infected hematopoietic cell lines. *J Biol Chem* 1997;272:5814-20.
55. Gerster H. Antioxidant protection of the ageing macula. *Age and aging* 1991;20:60-9.
56. Hemilä H, Chalker E, D'Souza RRD, Douglas RM, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold (Review). *The Cochrane Library* 2005;3:1-43.
57. Hu G, Cassano PA. Antioxidant nutrients and pulmonary function: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol* 2000;151:975-81.
58. Ip C. Interaction of vitamin C and selenium supplementation in the modification of mammary carcinogenesis in rats. *J Nat Cancer Inst* 1986;77:299-303.
59. Drake IM, Davies MJ, Mapstone NP, Dixon MF, Schorah CJ, White KL, et al. Ascorbic acid may protect against human gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals. *Carcinogenesis* 1996;17:559-62.
60. Chen LH, Boissonneault GA, Glauert HP. Vitamin C, vitamin E and cancer. *Anticancer Res* 1988;8:739-48.
61. Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B, Andreotti PE, Krebs D, Bruckner HW. Ascorbic acid (vitamin C) improves the

- antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Letters* 1996;103:183-9.
62. **Jarosz M, Dzieniszewski J, Dabrowska-Ufniarz E.** Effects of high dose vitamin C treatment on *Helicobacter pylori* ingestion and total vitamin C concentration in gastric juice. *Eur J Cancer Prev* 1998;7:449-54.
63. **Simon JA, Hudes ES.** Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med* 2000;160:931-6.
64. **Hsu PC, Guo YL.** Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology* 2002;180:33-44.
65. **Birmingham B, Shultz JA, Edlefsen M.** Evaluation of a Five-A-Day recipe booklet for enhancing the use of fruits and vegetables in low-income households. *J Community Health* 2004;29:45-62.
66. **Carlson BL, Tabacchi MH.** Loss of vitamin C in vegetables during the foodservice cycle. *J Am Diet Assoc* 1988;88:65-7.
67. **Preston AM.** Cigarette smoking-nutritional implications. *Prog Food Nutr Sci* 1991;15:183-217.
68. **Taylor A, Jacques PF, Nadler D, Morrow F, Sulsky SI, Shepard D.** Relationship in humans between ascorbic acid consumption and levels of total and reduced ascorbic acid in lens, aqueous humor, and plasma. *Curr Eye Res* 1991;10:751-9.
69. **Ausman LM.** Criteria and recommendations for vitamin C intake. *Nutr Rev* 1999;57:222-4.
70. **Carr AC, Frei B.** Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1086-107.
71. **Young VR.** Evidence for a recommended dietary allowance for vitamin C from pharmacokinetics: a comment and analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14344-8.
72. **Schechtman G.** Estimating ascorbic acid requirements for cigarette smokers. *Ann N Y Acad Sci* 1993;686:335-45.
73. **Gerster H.** High-dose vitamin C: a risk for persons with high iron stores? *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:67-82.
74. **Lee SH, Oe T, Blair IA.** Vitamin C-induced decomposition of lipidhydroperoxides to endogenous genotoxins. *Science* 2001;292(5524):2083-6.
75. **Bendich A, Langseth L.** The health effects of vitamin C supplementation: a review. *J Am Coll Nutr* 1995;14:124-36.
76. **Walta DC, Giddens JD, Johnson LF, Kelley JL, Waugh DF.** Localized proximal esophagitis secondary to ascorbic acid ingestion and esophageal motor disorder. *Gastroenterology* 1976;70:766-9.
77. **Clarkson PM, Thompson HS.** Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr* 2000;72:637S-46S.
78. **Urso ML, Clarkson PM.** Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003;189:41-54.
79. **Jackson MJ.** En: Hanninen O, Packer L, Sen Ck (Eds), *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Elsevier, Amsterdam, 2000;57-68
80. **Jackson MJ.** Free radicals in skin and muscle: damaging agents or signals for adaptation? *Proc Nutr Soc* 1999;58(3):673-6.
81. **Buzina R, Suboticane K.** Vitamin C and physical working capacity. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1985;27:157-66.
82. **Alessio H.** Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:218-22.
83. **Kanter MM, Lesmes GR, Kamisky LA, Laham-Saeger J, Nequin ND.** Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase changes following an eighty kilometre race. *Eur J Appl Physiol* 1988;57:60-3.
84. **Mena P, Maynar M, Gutierrez JM, Maynar J, Timon J, Campillo JE.** Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med* 1991;12:563-6.
85. **Liu JF, Chang WY, Chan KH, Tsa WY, Lin CL, Hsu MC.** Blood lipid peroxides and muscle damage increased following intensive resistance training of female weightlifters. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1004:255-61.
86. **Zerba E, Komorowski TE, Faulkner JA.** Free radical injury to skeletal muscles of young, adult, and old mice. *Am J Physiol* 1990;258:C429-35.
87. **Saxton JM, Donnelly AE, Roper HP.** Indices of free-radicalmediated damage following maximum voluntary eccentric and concentric muscular work. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994;68:189-93.
88. **Child R, Brown S, Day S, Donnelly A, Roper H, Saxton J.** Changes in indices of antioxidant status, lipid peroxidation and inflammation in human skeletal muscle after eccentric muscle actions. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:105-15.
89. **Petersen EW, Ostrowski K, Ibfelt T, Richelle M, Oord E, Halkjaer- Kristensen J, Pederson BT.** Effect of vitamin supplementation on cytokine response and on muscle

- damage after strenuous exercise. *Am J Physiol* 2001;280:C1570-5.
90. **Thompson D, Williams C, Kingsley M, Nicholas CW, Lakomy HKA, McArdle F, Jackson MJ.** Muscle soreness and damage parameters after prolonged intermittent shuttle-running following acute vitamin C supplementation. *Int J Sports Med* (2001a);22:68-75.
 91. **Thompson D, Williams C, Garcia-Roves P, McGregor SJ, McArdle F, Jackson MJ.** Post-exercise vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. *Eur J Appl Physiol* 2003;89:393-400.
 92. **Kaminski M, Boal R.** An effect of ascorbic acid on delayed onset muscle soreness. *Pain* 1992;50:317-21.
 93. **Maxwell SR, Jakeman P, Thomason H, Leguen C, Thorpe GH.** Changes in plasma antioxidant status during eccentric exercise and the effect of vitamin supplementation. *Free Radic Res Commun* 1993;19:191-202.
 94. **Shafat A, Butler P, Jensen RL, Donnelly AE.** Effects of dietary supplementation with vitamins C and E on muscle function during and after eccentric contractions in humans. *Eur J Appl Physiol* 2004;93:196-202.
 95. **Jones DA, Newham DJ, Round JM, Tolfree SE.** Experimental human muscle damage: morphological changes in relation to other indices of damage. *J Physiol (London)* 1986;275:C1-24.
 96. **Brown SJ, Child RB, Day Sh, Donnelly AE.** Exercise-induced skeletal muscle damage and adaptation following repeated bouts of eccentric muscle contractions. *J Sports Sci* 1997;15:215-22.
 97. **Morgan DL.** New insights into the behavior of muscle during active lengthening. *Biophys J* 1990;57:209-21.
 98. **Lynn R, Morgan DL.** Decline running produces more sarcomeres in rat vastus intermedius muscle fibers than does incline running. *J Appl Physiol* 1994;77:1439-44.
 99. **Warren GL, Ingalls CP, Lowe DA, Armstrong RB.** Excitation-contraction uncoupling: major role in contraction-induced muscle injury. *Exerc Sport Sci Rev* 2001;29:82-7.
 100. **Brotto MA, Nosek TM.** Hydrogen peroxide disrupts Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum of rat skeletal muscle fibers. *J Appl Physiol* 1996;81:71-737.
 101. **Posterino GS, Lamb GD.** Effects of reducing agents and oxidants on excitation-contraction coupling in skeletal muscle fibres of rat and toad. *J Physiol (Lond)* 1996;496:809-25.
 102. **Kourie JL.** Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. *Am J Physiol* 1998;275:C1-24.
 103. **Thompson D, Williams C, McGregor SJ, Nichlas CW, McArdle F, Jackson MJ, Powell JR.** Prolonged vitamin C supplementation and recovery from demanding exercise. *Int J Sport Nutr Exerc metab* (2001b);11:466-81.
 104. **Thompson D, Bailey DM, Hill J, Hurst T, Powell JR, Williams C.** Prolonged vitamin C supplementation and recovery from eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol* 2004;92:133-8.
 105. **Staton, WM.** The influence of ascorbic acid in minimizing post-exercise muscle soreness in young men. *Res Q* 1952;23:356-60.
 106. **Delitala G, Tomasi P, Viridis R.** Baillieres. Prolacin, growth hormone and thyrotropin-thyroid hormone secretion during stress states in man. *Clin Endocrinol Metab* 1987;1(2):391-414.
 107. **Fry AC, Kraemer WJ, Ramsey LT.** Pituitary-adrenal-goadal responses to high-intensity resistance exercise overtraining. *J Appl Physiol* 1998;85:2352-9.
 108. **Schmid P, Push HH, Wolf W, Pilger E, Pessenhofer H, Schwabeger G, Pristautz H, Prüstner P.** Serum FSH, LH, and testosterone in humans after physical exercise. *Int J Sports Med* 1982;3:84-9.
 109. **Viru A, Karelson K, Smirnova T.** Stability and variability in hormone responses to prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1992;13:230-5.
 110. **Viru A, Kõrge P, Viru E.** Interrelations between glucocorticoid activity of adrenals, cardiovascular system and electrolytemetabolism during prolonged work. *Sechenov Physiol J USSR* 1973;59:105-10.
 111. **Stehelin D, Labhart A, Froesch R, Kägi HR.** The effect of muscular exercise and hypoglycemia on the plasma level of 17-hydroxysteroids in normal adults and in patients with the adrenogenital syndrome. *Acta Endocrinol* 1955;18:521-9.
 112. **Körge P, Roosson S, Oks M.** Heart adaptation to physical exertion in relation to work duration. *Acta Cardiol* 1974;29:303-20.
 113. **Kraemer WJ, Fleck SJ, Callister R, Shealy M, Dudley GA, Maresh CM, et al.** Training responses of plasma beta-endorphin, adrenocorticotropin, and cortisol. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21(2):146-53.
 114. **Piacentini MF, Meeusen R, Buyse L, De Schutter G, Kempnaers F, Van Nijvel J, De Meirleir K.** No effect of a noradrenergic reuptake inhibitor on performance in trained cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(7):1189-93.
 115. **Bosco C, Iacovelli M, Tarpela O, Cardinale M, Bonifazi M, Tihanyi J, et al.** Hormonal responses to whole-body vibration in men. *Eur J Appl Physiol* 2000;81(6):449-54.

116. Hyppä MT, Aunola S, Kuusela V. Psychoendocrine responses to bicycle exercise in healthy men in good physical condition. *Int J Sports Med* 1986;7(2):89-93.
117. Kirschbaum C, Wüst S, Faig H-G, Hellhammer DH. Heritability of cortisol responses to human corticotropin-releasing hormone, ergometry, and psychological stress in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1526-30.
118. Hemilä H, Douglas RM. Vitamin C and acute respiratory infections. *Int J Tuberculosis Lung Disease* 1999;3:756-61.
119. Fernandez-Garcia B, Lucia A, Hoyos J, Chicharro JL, Rodriguez-Alonso, Bandres F, Terrados N. The response of sexual and stress hormones of male pro-cyclists during continuous intense competition. *Int J Sports Med* 2002;23(8):555-60.
120. Tauler P, Aguiló A, Gimeno I, Fuentespina E, Tur JA, Pons A. Influence of vitamin C diet supplementation on endogenous antioxidant defences during exhaustive exercise. *Eur J Physiol* 2003;446:658-64.
121. Keast D, Cameron K, Morton AR. Exercise and the immune response. *Sports Med* 1988;5:248-67.
122. Skinkai S, Watanabe S, Asai H, Shek PN. Cortisol response to exercise and postexercise suppression of blood lymphocyte subset counts. *Int J Sports Med* 1996;17:597-603.
123. Suzuki K, Totsuka M, Nakaji S, Yamada M, Kudoh S, Liu Q, et al. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *J Appl Physiol* 1999;87:1360-7.
124. Peters EM, Anderson R, Theron AJ. Attenuation of the increase in circulating cortisol and enhancement of the acute phase response in vitamin S-supplemented ultramarathon runners. *Int J Sports Med* (2001a);22:120-6.
125. Brites FD, Evelsoon PA, Christiansen MG, Nicol MF, Basilico MJ, Wikinski RW. Soccer players under regular training show oxidative stress but an improved plasma antioxidant status. *Clin Sci* 1999;96:381-5.
126. Gleeson M, Robertson JD, Maughan RJ. Influence of exercise on ascorbic acid status in man. *Clin Sci* 1987;73:501-5.
127. Peters EM, Anderson R, Nieman DC, Fickl H, Jogessar V. Vitamin C supplementation attenuates the increases in circulating cortisol, adrenaline and anti-inflammatory polypeptides following ultramarathon running. *Int J Sports Med* (2001b);22:537-43.
128. De la Fuente M, Fernandez MD, Buegos MS, Soler A, Prieto A, Miquel J. Immune function in aged women is improved by ingestion of vitamins C and E. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76(4):373-80.
129. Jones SA, McArdle F, Jack CIA, Jackson MJ. Effect of antioxidant supplementation on the adaptive responses of human skin fibroblasts to UV-induced oxidative stress. *Redox Rep* 1999;4:291-9.
130. McArdle A, Pattwell D, Vasilaki A, Griffiths RD, Jackson MJ. Contractile activity-induced oxidative stress. Cellular origin and adaptive responses. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C621-7.
131. Marini M, Frabetti F, Musiani D, Franceschi C. Oxygen radicals induce stress proteins and tolerance to oxidative stress in human lymphocytes. *Int J Radiat Biol* 1996;70:337-50.
132. Khassaf M, McArdle A, Esanu C, Vasilaki A, McArdle F, Griffiths RD, et al. Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle. *J Physiol* 2003;549:645-52.
133. Catani MV, Rossi A, Costanzo A, Sabatini S, Levrero M, Melino G, Avigliano L. Induction of gene expression via activator protein-1 in the ascorbate protection against UV-induced damage. *Biochem J* 2001;356:77-85.
134. Niemann DC. Immune response to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997;82:1385-94.
135. Peters EM, Goetzsche JM, Joseph LE, Noakes TD. Vitamin C supplementation reduces the incidence of post-race symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *Am J Clin Nutr* 1993;57:170-4.
136. Levy R, Shriker O, Porath A, Riesenberk K, Schlaeffer F. Vitamin C for treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. *J Infect Dis* 1996;173:1502-10.
137. Krause R, Patruta S, Daxböck F, Fladerer P, Biegelmayr C, Wenisch C. *Eur J Clin Invest* 2001;31:258-63.
138. Hemilä H. Vitamin C and infectious diseases. En: (Ed.) Packer L, Fuchs J. *Vitamin C in Health and Disease*. NY: Marcel Dekker, 1997:471-503.
139. Himmelstein SA, Robergs RA, Koehler KM, Lewis SL, Qualls CR. Vitamin C supplementation and upper respiratory tract infections in marathon runners. *J Exerc Physiol Online* 1998;1(2):1-21.
140. Peters EM, Goetzsche JM, Joseph LE, Noakes TD. Vitamin C as effective as combination of antioxidants nutrients in reducing symptoms of upper respiratory tract infection in ultramarathon runners. *South African J Sports Med* 1996;11:23-7.