

THE ROLE OF VITAMIN A AND ITS TOXICITY

Drita Havziu

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia, drita.havziu@unite.edu.mk

Gjylaj Alija

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia, gjylaj.alija@unite.edu.mk

Meral Ferati

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia meral.ferati@unite.edu.mk

Abstract: Vitamin A plays a decisive role in the regulation of various physiological processes of the body, in maintaining the function of the eyesight and the immune system, and also plays an important role in the body to support the health of the skin and the growth of cells. Although vitamin A is essential for the body, taking too much can have various negative effects, disrupting the body's balance and overall well-being. The purpose of this paper describes the causes, types of toxicity, teratogenesis, evaluation, management, treatment and prevention of vitamin A toxicity. Vitamin A toxicity occurs in very rare cases, however, it is important to suggest a series of measures to the public, which can contribute to the prevention and management of cases of vitamin A toxicity. Ideally, vitamin A status should be monitored as part of public health programs to prevent subclinical deficiency and toxicity. The health effects of vitamin A deficiency are well known, but additional research is needed to determine if there is subclinical toxicity and, if so, what are its effects on overall health and well-being.

Keywords: vitamin A, role of vitamin A, vitamin A toxicity

ROLI I VITAMINËS A DHE TOKSICITETI I SAJ

Drita Havziu

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia, drita.havziu@unite.edu.mk

Gjylaj Alija

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia, gjylaj.alija@unite.edu.mk

Meral Ferati

Faculty of Medical Sciences-State University of Tetovo, N. Macedonia meral.ferati@unite.edu.mk

Abstract: Vitamina A luan një rol vendimtar në rregullimin e proceseve të ndryshme fiziologjike të trupit, në rruajtjen e funksionit të të pamurit dhe sistemit imunitar si dhe rol të rëndësishëm luan në organizëm edhe për të mbështetur shëndetin e lëkurës dhe rritjen e qelizave. Megjithëse vitamina A është thelbësore për organizmin, marrja e tepërt mund të sjellë efekte negative të ndryshme, duke prishur ekuilibrin e trupit dhe mirëqenien e përgjithëshme të tij. Qëllimi i këtij punimi përshkruan shkaqet, llojet e toksicitetit, teratogjeneza, vlerësimin, menaxhimin, trajtimin dhe parandalimin e toksicitetit të vitaminës A. Toksiciteti me vitaminën A ndodhë në raste shumë të ralla, mirëpo, e rëndësishme është shëndetësore sugjerimi i një sërë masave në public, të cilat mund të kontribuojnë në parandalimin dhe menaxhimin e rasteve të toksicitetit të vitaminës A. Në mënyrë ideale, statusi i vitaminës A monitorohet si pjesë e programeve të shëndetit publik për të parandaluar shfaqjen e mungesës subklinike dhe toksicitetit. Efektet e dëmshme të mungesës së vitaminës A janë të njohura, por nevojiten kërkime të mëtejshme për të përcaktuar nëse ekziston toksiciteti subklinik dhe nëse po, cilat janë efektet e tij në shëndetin dhe mirëqenien e përgjithëshme.

Fjalë kyqe: vitamina A, roli i vitaminës A, toksiciteti i vitaminës A

1. HYRJE

Vitamina A, ndryshe e njohur si retinol është thelbësore për rruajtjen e shikimit, riprodhimin dhe funksionin imunitar. I përket kategorisë së përbërjeve të tretshme në lipide, të quajtura acide retinoike. Në bimë gjendet në formë të beta-karotines, e cila më tutje në organizëm shndërrohet në vitaminë A. Për këtë arsye beta-karotina quhet edhe provitaminë A. Pasi që beta-karotina vetëm kur është nevojta shndërrohet në vitaminë A dhe për dallim prej kësaj nuk është helmuese edhe në doza të mëdha, duhet ti jepet përparësia në rast të përdorimit të substancave plotësuese ushqyese. Retinoli gjendet në prodhimet e qumështit, në të verdhën e vezës dhe në vajin e mëlçisë së peshkut. Beta-karoteni është forma më e njohur e dy formave klinikisht të rëndësishme të vitaminës A: **I.** Vitamina A e paraformuar dhe **II.** Karotenoidet e provitaminës A. Vitamina A e paraformuar përfshinë përbërës metabolikisht aktiv të tillë si : *retinoli, retina, acidi retinoik dhe estere retinil.* Edhe pse thelbësore për shëndetin e përgjithëshëm, konsumimi i tepërt i vitaminës A të paraformuar mund të çojë në toksicitet akut dhe kronik. Gjendja e karakterizuar

nga nivele të larta të vitaminës A në organizëm quhet “hipervitaminoz A”. Vitamina A, e njohur gjithashtu si teratogjen, është në gjendje të shkaktojë keqformime të rënda ¹.

Struktura kimike dhe sinteza e vitaminës a

Vitamina A apo beta-karoteni (Retinoli) është një vitaminë esenciale, që tretet në yndyrë dhe gjendet në ushqime me prejardhje bimore dhe shtazore. Kjo vitaminë ka një strukturë terpeni dhe ju takon terpeneve, por është edhe alkohol. Formula e plotë e retinolit është C₂₀H₃₀O. Është një substancë e fortë me ngjyrë të verdhë. Retinoli është një alkool primar njëvalent, pasi që një grup hidroksidi është i lidhur në një atom karboni, i cili në anën tjetër është i lidhur po ashtu vetëm me një atom karboni. Fiziologjia e dy metabolitëve të vitaminës A kuptohet në detaje të konsiderueshme: retinaldehidi funksionon si kromofori universal në syrin e vertebrorëve dhe jovertebrorëve; acidi retinoik rregullon një grup faktorësh të transkriptimit të vertebrorëve, mbifamiljen e receptorëve të acidit retinoik. Anëtari i tretë i këtij metaboliti retinoid është retinoli ². Ndërsa funksionon si pararendës i retinaldehidit dhe acidit retinoik, një numër në rritje provash sugjerojnë një rol shumë më themelor për retinolin në transduktimin e sinjalit. Këtu tregojmë se retinoli është thelbësor për përshtatshmërinë metabolike të mitokondrive. Kur qelizat u privuan nga retinoli, frymëmarrja dhe sinteza e ATP rezultuan në nivelet bazale. Ata u rikuperuan në prodhim shumë më të lartë të energjisë sapo retinoli u rikthye në përqendrim fiziologjik, pa pasur nevojë për shndërrim metabolik në retinoidë të tjerë. Retinoli u shfaq si një kofaktor thelbësor i protein kinazës delta (PKCdelta), pa të cilën kjo enzimë nuk mund të aktivizohet në mitokondri. Për më tepër, retinoli duhej të lidhte fizikisht PKCdelta, sepse mutacioni i vendit të lidhjes së retinolit e bëri PKCdelta të mos reagoje ndaj Rol-it, ndërsa ruante reagimin ndaj esterit të forbolit. Kompleksi PKCdelta/retinol sinjalizoi kompleksin e piruvat dehidrogjenazës për fluks të shtuar të piruvatit në ciklin e Krebsit. Përgjigja bazë u reduktua në minjtë me mungesë të vitaminës A, lecithin: retinol acyl transferase-knockout, por kjo u korrigjua brenda 3 orëve me injeksion intraperitoneal të vitaminës A; kjo sugjeron që vitamina A është fiziologjikisht e rëndësishme. Këto rezultate ndriçojnë një rol të padyshuar deri tani të vitaminës A në bioenergjetikën mitokondriale të gjitarëve, duke vepruar si një sensor ushqyes. Si i tillë, retinoli ka një rëndësi thelbësore për homeostazën e energjisë. Të dhënat ofrojnë një shpjegim mekanik për pyetjen gati 100-vjeçare se pse mungesa e vitaminës A shkakton kaq shumë patologji që janë të pavarura nga veprimi i acidit retinoik. The purpose of this paper describes the causes, evaluation, management, treatment and prevention of vitamin A toxicity²

2. MATERIALI DHE METODA

Hulumtimi i punimit është me karakter teorik dhe përfshinë një përmbledhje të literaturës në dispozicion me temën e propozuar. Në kërkim u përdorën libra dhe baza të të dhënave elektronike bibliografike të disponueshme të dhëna nga: Science Direct, Pub Med, Medline, etj. Të dhënat e mbledhura u studiuan dhe u paraqitën sistematikisht dhe përfshijnë origjinën, përbërjen, efektet farmakologjike, indikacionet dhe kundëringdikacionet, dhe efektet toksikologjike rreth preparateve apo suplementeve dietike të pasura me vitamin A. Për këtë qëllim janë përdorur burime nga kërkimet e dokumentacioneve nga institutet relevante siç është: Organizata Botërore e Shëndetësisë – OBSH ³.

3. LLOJET E TOKSICITETIT

Retinoli mund të rezultojë në toksicitet kur konsumohet në sasi të tepërta. Të dyja format akute dhe kronike të toksicitetit janë dokumentuar në literaturën mjekësore. Marrjet dietike dhe tiparet karakteristike janë përshkruar për secilën formë të toksicitetit.

- **Toksiciteti akut-** tmund të vijë nga marrja e sasive të mëdha të retinolit në periudha të shkurta. Për të prodhuar toksicitet tek të rriturit, nevojiten doza 100 herë më shumë se sasia e rekomanduar ditore (RDA), për këtë arsye toksiciteti akut është mjaft i rallë. Simptomat e toksicitetit akut përfshijnë shqetësime gastrointestinale dhe simptoma neurologjike të dhimbjes së kokës, shikim të paqartë, vertigo dhe moskordinim të muskujve. Në raste më të rënda përparimi i mëtejshëm i këtyre simptomave mund të ndodhë duke përfshirë: përgjumje, pasivitet, kruajtje, eksfolim të lëkurës dhe përkeqësim të të vjellave afërsisht një javë më vonë. Dozat vdekjeprurëse rezultojnë në vdekje nga dështimi i frymëmarrjes ose konvulsionet.
- **Toksiciteti kronik-** zakonisht lind nga doza më pak se 10 herë RDA e konsumuar për periudha të gjata, për muaj dhe në disa raste edhe në vite dhe zakonisht është i kthyeshmë pas ndërprerjes së përdorimit të suplementeve me shërim të plotë nga efektet toksike. Efektet më serioze të toksicitetit kronik janë në mëlçji, kocka dhe shikim, ku në disa raste mund të ndodhin dëmtime të përhershme. Dëmtimi i mëlçisë nga marrja kronike e vitaminës A rezulton në gjetje histologjike që ngjajnë me cirrozën e shkaktuar nga alkoolizmi kronik. Mund të shfaqen dhimbje kronike muskulare dhe skeletore si dhe efekte anësore psikiatrike, duke përfshirë depresionin e rëndë dhe shizofrenia ⁴

Përmbledhje e metabolizmit dhe farmakokinetikës së vitaminës a

Kuptimi i fundit i përfshirjes së acidit retinoik në mekanizmat e kontrollit rregullator gjenetik në indet embrionale sugjeron që acidi retinoik, në vend të estereve të retinolit dhe retinolit, mund të jenë përgjegjës për efektet teratogjene të vitaminës A. Metaboliti kryesor teratogjen i retinolit është acidi tërësisht trans-retinoik. Vetitë tjera farmakokinetike ndikojnë gjithashtu në nivelet serike të metabolitëve të vitaminës A, duke përfshirë vëllimet e tyre të shpërndarjes dhe gjysmëjetën e ndryshme të eliminimit. Gjatë një studimi shumëqendrorë të kryer në gjashtë vende, në të cilin nivelet serike të metabolitëve të ndryshëm teratogjenë u analizuan në 85 gra shtatzëna gjatë tremujorit të parë, duke ofruar vlera referente për përqendrime të sigurta. Përqendrimet më të larta të plazmës u gjetën për acidin 13-cis-4-okso-retinoik. Ky metabolit ka gjysmëjetë më të gjatë se acidi retinoik, i cili ka një gjysmëjetë relativisht të shkurtë. Efekti i bashkuar i një numri metabolitësh teratogjen dhe jo vetëm marrja e acidit retinoik, mund të jetë i rëndësishëm në përcaktimin e potencialit për zhvillimin e defekteve të lindjes. Retinoli dietik prodhoi një rritje më të vogël dhe më të vonuar të niveleve të retinolit në serum, sesa vitamina A e konsumuar si estere retinil. Kjo sugjeron që forma e fundit e vitaminës A mund të ketë një efekt më të theksuar në prodhimin e metabolitëve teratogjenë. Prandaj, duhet të merren parasysh jo vetëm vetitë farmakokinetike të metabolitëve të vitaminës A, por edhe forma dietike në të cilën konsumohet vitamina A. Në femrat vullnetare të shëndetshme jo shtatzëna, marrja e dietës prej 10 000 IU të vitaminës A rezultoi në nivele të acidit retinoik në serum dhe acidit 13-cis-retinoik të ngjashëm me diapazonin fiziologjik të këtyre metabolitëve të vërejtur tek gratë shtatzëna. Edhe në doza prej 30 000 IU, u zbuluan ndryshime minimale në nivelet fiziologjike me nivelet mesatare të serumit në kufirin e sipërm të diapazonit fiziologjik. Këto gjetje sugjerojnë se mbi baza fiziologjike, dozat e nevojshme për të prodhuar efekte teratogjene mund të priten të kalojnë 30 000 IU⁵.

Efektet teratogjene të vitaminës a në shtatzëni

Çështja për sigurinë e përdorimit të vitaminës A në shtatzëni mbetet çështje komplekse dhe e pazgjidhur, edhe pse pranohet se vitamina A luan një rol të rëndësishëm në rritjen dhe zhvillimin normal të embrionit. Detyrës së përcaktimit të niveleve të sigurta të marrjes së vitaminës A gjatë shtatzënisë i është kushtuar shumë vëmendje që nga zbulimi se agjentët farmaceutik etretinate dhe isotretinoin, që të dyja janë analoge të vitaminës A, janë teratogjene të fuqishme tek njerëzit. Studimet e kafshëve kanë treguar se marrja e vitaminës A mund të rezultojë gjithashtu në defekte të lindjes, të ngjajshme me ato të prodhuara nga analogët e vitaminës A te njerëzit. Këto gjetje kanë nxitur një rivlerësim të konsiderueshëm të sigurisë së konsumimit të vitaminës A tek njerëzit gjatë shtatzënisë. Një konsideratë e mëtejshme në përcaktimin e potencialit për teratogjenitet është shkalla në të cilën ndryshimet në nivelet serike të nënës të këtyre metabolitëve të vitaminës A rezultojnë në ndryshime në ekspozimin e fetusit. Aftësia e retinolit për tu transformuar nëpër placentë në qarkullimi i fetusit është diskutuar më parë. E rëndësishmja, është zbuluar se placenta mund të transferojë komponimet teratogjene dhe vazhdojë të prodhojë teratogjenë përmes metabolizmit të vazhdueshëm oksidativ dhe izomerizimit. Prandaj, duke marrë parasysh efektet e mundshme teratogjene të vitaminës A, duhet të merret parasysh kontributi i placentës në prodhimin e teratogjenëve, si dhe kontributi i niveleve të serumit të nënës. Provat sugjerojnë se transferimi i vitaminës A është i rregulluar për të mbajtur nivele të qëndrueshme fetale të retinolit. Transferimi i retinolit nëpër placentë mendohet të jetë një proces i ngopshëm në doza të larta. Besohet se acidi retinoik i nënës vepron si teratogjeni mbizotërues tek njerëzit. Forma e preferuar e plotësimit të vitaminës A gjatë shtatzënisë është beta-karoteni, pasi që nuk prodhon efekte teratogjene gjatë shtatzënisë. Fakti që beta-karoteni luan një rol të rëndësishëm si burim i vitaminës A të placentës ofron dëshmi të mëtejshme se plotësimi i vitaminës A tek gratë shtatzëna duhet të jetë në këtë formë⁷.

Trajtimi dhe menaxhimi i toksicitetit të vitaminës a

Trajtimi i toksicitetit sistematik të vitaminës A përfshinë ndërprerjen e marrjes së vitaminës A, ofrimin e kujdesit mbështetës dhe menaxhimin e simptomave të pacientit. Menaxhimi i acarimit të lëkurës të shkaktuar nga retinoidet aktuale përfshinë zvogëlimin e volumit dhe shpeshtësisë së aplikimeve duke rritur përdorimin e zbutësve. Pacientët mund të sigurohen se ky efekt negativ ka të ngjarë të përmirësohet me përdorimin e vazhdueshëm të produkteve për kujdesin e lëkurës. Toksiciteti akut i retinoideve është i rrallë, por në raste të dokumentuara, shërimi zakonisht është i shpejtë pas ndërprerjes së mjekimit. Burimet e marrjes së tepërt të vitaminës A, duke përfshirë suplementet dietike dhe medikamentet, duhet të identifikohen si hap parësor. Për më tepër, profesionistët e kujdesit shëndetësor duhet të rekomandojnë shmangien e ushqimeve të pasura me vitaminë A të paraformuar për pacientët, të tilla si mëlçia dhe produktet e fortifikuara, derisa toksiciteti të zhduket. Kujdesi mbështetës përfshinë monitorimin nga afër të gjendjes së pacientit, duke përfshirë shenjat vitale dhe gjendjen e përgjithshme shëndetësore. Rastet e rënda mund të kërkojnë shtrimin në spital. Hipotensioni mund të menaxhohet me administrimin e lëngjeve dhe hiperkalcemia mund të trajtohet me kalcitonin dhe kortikosteroide. Kur ka dëshmi të dëmtimit të mëlçisë, testet e funksionit të mëlçisë mund të vlerësojnë shkallën e dëmtimit dhe të udhëheqin vendimet e mëtejshme të menaxhimit. Pacientët me lëkurë të thatë ose të qëruar këshillohen të përdorin hidratues ose zbutës për të lehtësuar shërimin e lëkurës. Për pacientët që përjetojnë sy të thatë, lotët artificialë dhe pikat lubrifikuese të syve, duke përfshirë ato që përmbajnë

metilcelulozë, mund të jenë të dobishme. Trajtimi i toksicitetit kronik të shkaktuar nga mjekimi varet nga ilaçi specifik dhe efektet e tij negative. Në rastet kur retinoidet orale mund të çojnë në një rritje të nivelit të triglicerideve në 800 mcg/dL ose më të lartë, opsione të tilla si ndërprerja, ulja e dozës ose shtimi i ilaçeve për uljen e lipideve mund të merren parasysh për të parandaluar pankreatitin. Ngritjet më të lehta mund të monitorohen ose trajtohen në mënyrë të ngjashme. Pacientët e diagnostikuar me sindromën pseudotumor cerebri duhet të ndërpresin përdorimin e vitaminës A dhe mund të kenë nevojë për acetazolamide për të ulur presionin intrakranial. Keqformimet teratogjene rezultojnë në dëmtime të përhershme dhe kujdesi i nevojshëm mbështetës ose kirurgjik ndryshon në varësi të sistemit të organeve të prekura.

4. DISKUTIMI

- Sipas *Ross et al 2020* raportojnë përgjigjen okulare ndaj mungesës së vitaminës A, ne përfituam nga fakti se *Drosophila melanogaster* kryesisht kërkon vitaminë A për shikim, por jo për zhvillim ose mbijetesë. U analizuan ndikimet e mungesës së vitaminës A në morfologjinë, lipidomën dhe proteomën e syrit *Drosophila* dhe u zbulua se privimi kronik i vitaminës A dëmtoi ndarjet e ndjeshmërisë së dritës dhe shkaktoi një humbje dramatike të pigmenteve vizuale, por gjithashtu uli bollëkun molar të shumicës së proteinave të fototransduksionit që përforcojnë dhe transdukojnë sinjalin vizual. Papritur, mungesa e vitaminës A uli gjithashtu bollëkun e nën-njësie specifike të ciklit TCA (trichloroacetic acid) mitokondrial dhe përbërësve të zinxhirit të frymëmarrjes, por rriti nivelet e proteinave të lidhura me kutikulat dhe lentet. Në të kundërt, nuk u gjetën efekte të dukshme të mungesës së vitaminës A në lipidomën e syrit. Në përmbledhje, mungesa kronike e vitaminës A ul nivelet e shumicës së komponentëve të rrugës së sinjalizimit vizual, por gjithashtu ndikon në rrugët molekulare që nuk janë specifike për shikimin dhe lidhja mekanike e të cilave me vitaminën A mbetet për t'u sqaruar. Kurse nga ana tjetër *Penniston et al*⁸ kanë vërtetuar se kanretinoli ka një rëndësi thelbësore për homeostazën e energjisë. Të dhënat ofrojnë një shpjegim mekanik për pyetjen gati 100-vjeçare se pse mungesa e vitaminës A shkaktonte kaq shumë patologji që janë të pavarura nga veprimi i acidit retinoik. Nga ana tjetër *autorë* të tjerë raportojnë se pacientëve u ofrohet informacion në lidhje me burimet dietike të vitaminës A, si mëlçia, peshku, vezët, produktet e qumështit, frutat dhe perimet shumëngjyrëshe. Klinikët duhet t'i këshillojnë pacientët për marrjen e rekomanduar ditore të vitaminës A sipas moshës, gjinisë dhe shëndetit të përgjithshëm. Farmacistët japin informacion si për barnat pa recetë ashtu edhe për ato me recetë që përmbajnë vitaminë A ose derivatet e saj, duke përfshirë retinoidet. Ato mund të sqarojnë përdorimin e duhur dhe efektet e mundshme negative të këtyre barnave, duke nënvizuar rëndësinë e respektimit të dozës së rekomanduar dhe kohëzgjatjes së trajtimit. Por sipas *autorëve* tjerë⁸ toksiciteti akut i retinoideve është i rrallë, por në raste të dokumentuara, Efektet më serioze të toksicitetit kronik janë në mëlçi, kocka dhe shikim, ku në disa raste mund të ndodhin dëmtime të përhershme. Dëmtimi i mëlçisë nga marrja kronike e vitaminës A rezulton në gjetje histologjike që ngjajnë me cirrozën e shkaktuar nga alkoolizmi kronik. Mund të shfaqen dhimbje kronike muskulare dhe skeletore si dhe efekte anësore psikiatrike, duke përfshirë depresionin e rëndë dhe shizofrenia⁴ shërimi zakonisht është i shpejtë pas ndërprerjes së mjekimit. Burimet e marrjes së tepërt të vitaminës A, duke përfshirë suplementet dietike dhe medikamentet, duhet të identifikohen si hap parësor. Për më tepër, profesionistët e kujdesit shëndetësor duhet të rekomandojnë shmangien e ushqimeve të pasura me vitaminë A të paraformuar për pacientët, të tilla si mëlçia dhe produktet e fortifikuara, derisa toksiciteti të zhduket, të cilët sugjerojnë nëse mjekët dyshojnë për toksicitet, ata duhet tu tregojnë pacientëve komplikimet e mundshme dhe të rekomandojnë ndërprerjen e burimeve të vitaminës A. Kjo mund të përfshijë modifikime dietike dhe rregullime në përdorimin e barnave dhe suplementeve.

5. KONKLUZIONI

Efektet e dëmshme të mungesës së vitaminës A janë të njohura, por nevojiten kërkime të mëtejshme për të përcaktuar nëse ekziston toksiciteti subklinik dhe nëse po, cilat janë efektet e tij në shëndetin dhe mirëqenien e përgjithëshme.

Duke u bazuar dhe mbi shkaqet e toksicitetit të vitaminës A, më poshtë kemi listuar një sërë pikash që duhen patur në vëmendje me qëllim që të shmangët mbidozimi dhe si rrjedhojë toksiciteti:

- Duhet të ketë komunikim të qartë mjek-pacient ku duhen shpjeguar gjatë përshkrimit të vitaminës në recetë formulimet që përmbajnë vitaminë A dhe rreziqet lidhur me administrimin e tepërt. profilin e sigurisë dhe rreziqet që lidhen me dozimin mbi vlerat terapeutike.

- Edukimi i duhur i profesionistëve të shëndetësisë do të ndihmojë në parandalimin e përshkrimit ose dhënies së papërshtatshme.

REFERENCAT

- Blomhoff, R. (1991). Vitamin A metabolism: New perspectives on absorption, transport, and storage. *Physiological Reviews*, 71(4), 951–990.
- Christian, P., West, K. P. Jr., Khatry, S. K., et al. (2000). Vitamin A or β -carotene supplementation reduces symptoms of illness in pregnant and lactating Nepali women. *The Journal of Nutrition*, 130(11), 2675–2682.
- Kumar, N., & Srivastava, S. (2020). Vitamin A and its impact on human health: A review. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*, 90(5), 373–384. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000645>
- Li, Z., Zhao, Y., Sun, X., & Zhang, T. (2021). Vitamin A deficiency and its impact on immune function. *Frontiers in Immunology*, 12, 774858. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.774858>
- Markell, M., & Siddiqi, H. A. (2022). Vitamins and trace elements. In R. A. McPherson & M. R. Pincus (Eds.), *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* (24th ed., chap. 27). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Mason, J. B., & Booth, S. L. (2020). Vitamins, trace minerals, and other micronutrients. In L. Goldman & A. I. Schafer (Eds.), *Goldman-Cecil Medicine* (26th ed., chap. 205). Philadelphia, PA: Elsevier.
- National Institutes of Health. (2022, June 15). Vitamin A and carotenoids: Fact sheet for health professionals. Retrieved February 7, 2023, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/>
- Parker, R. S. (2000). Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB Journal*, 10(6), 542–551.
- Penniston, K. L., & Tanumihardjo, S. A. (2006). The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), 191–201.
- Ross, C. A. (2020). Vitamin A deficiencies and excess. In R. M. Kliegman, J. W. St. Geme, N. J. Blum, S. S. Shah, R. C. Tasker, & K. M. Wilson (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics* (21st ed., chap. 61). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Zeng, X., Liu, L., & Liu, X. (2022). The role of vitamin A in skin immune responses: Insights into cutaneous immunology. *Nutrients*, 14(6), 1344. <https://doi.org/10.3390/nu14061344>