

# Uso y abuso de los suplementos dietéticos

J. ÁLVAREZ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Las vitaminas y los minerales constituyen los micronutrientes esenciales en la nutrición del individuo para mantener un adecuado equilibrio en el metabolismo intermediario. Diversos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de micronutrientes como el ácido fólico, la vitamina E, el selenio y el calcio en la prevención y tratamiento de algunas enfermedades. Los criterios de la suplementación deben establecerse considerando los estudios de eficacia de los suplementos y las evidencias de seguridad de éstos. El establecimiento de programas de educación sanitaria que informen de estos aspectos a la población podría contribuir al uso racional de los suplementos nutricionales.

## USE AND ABUSE OF DIETARY SUPPLEMENTS

**Vitamins and minerals are essential micronutrients in human nutrition to maintain adequate intermediate metabolism. Several studies have demonstrated the benefits of micronutrients such as folic acid, vitamin E, selenium, and calcium in preventing or treating certain diseases. The criteria for supplementation should be established, based on safety and efficacy studies. Nutritional education programs aimed at the general public could contribute to the rational use of nutritional supplements.**

*Key words:* Nutritional supplements. Safety. Efficacy. Rational use.

## INTRODUCCIÓN

Los temas relacionados con la alimentación y la nutrición, y un estado de salud óptimo interesan cada día más a la opinión pública. Sin embargo, el “bombardeo” de información al que se ven sometidos los ciudadanos, en ocasiones contradictoria y habitualmente relacionada con intereses puramente comerciales, puede crear modas peligrosas e introducir una cultura con riesgos sanitarios por el abuso de determinadas sustancias.

Aunque no existe una clara definición de lo que son los suplementos dietéticos aceptada por toda la comunidad científica, en esta revisión nos referiremos a ellos como los preparados multivitaminicos y minerales. La utilización indiscriminada de algunos de estos productos es una de las medidas habituales que forma parte de “la cultura del cuerpo” desde hace ya algunos años.

Las vitaminas y los minerales constituyen los micronutrientes esenciales en la nutrición del individuo para mantener un adecuado equilibrio en el metabolismo intermediario<sup>1,2</sup>. Las vitaminas liposolubles A, D, E y K son absorbidas, transportadas y almacenadas de forma similar a la grasa. Las vitaminas C y el complejo B son hidrosolubles y sus depósitos corporales son mucho más limitados. En general, las vitaminas sirven de coenzimas en el metabolismo energético y proteico, además de participar de otras funciones celulares que incluyen la diferenciación y proliferación celular, la formación del esqueleto, la función inmunitaria, la actividad antioxidante y la coagulación de la sangre.

Los minerales son también elementos esenciales en la actividad celular y metabólica. Algunos autores los subdividen en macrominerales como el calcio, el magnesio, el fósforo, el sulfuro y los

Correspondencia: Dra. J. Álvarez Hernández.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Campus Universitario.  
Ctra Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid. España.

Manuscrito recibido el 16-10-2003; aceptado para su publicación el 24-11-2003.

*Palabras clave:* Suplementos nutricionales. Seguridad. Eficacia. Uso racional.

electrolitos mayores, y microminerales o los elementos traza que incluyen el hierro, el cinc, el cobre, el selenio, el yodo, el manganeso, el flúor, el molibdeno y el cromo. Los macrominerales constituyen el 0,001% del peso corporal total, mientras que los microminerales se encuentran en nuestro organismo en menos de una parte por millón del peso corporal total<sup>3,4</sup>.

En la actualidad, se considera que algunas vitaminas y minerales tienen un potencial papel en la curación de heridas, la respuesta inmunitaria celular y la modulación del estrés oxidativo por su actividad antioxidante.

El concepto de suplementación de micronutrientes está relacionado con la buena respuesta observada en los casos de determinadas carencias de vitaminas y minerales a la administración del nutriente escaso o ausente<sup>5</sup>. Desde mediados del siglo XX, estas evidencias han hecho cambiar las políticas sanitarias de los países en vías de desarrollo y desarrollados. En Estados Unidos, por ejemplo, fue Roosevelt quién estableció las normas legales para llevar a cabo el establecimiento del proceso de fortificación de algunos alimentos como los cereales con vitaminas del grupo B (tiamina, riboflavina y niacina), además de añadirles hierro y, opcionalmente, calcio. Esta práctica se extendió en otros 22 estados tras la Segunda Guerra Mundial<sup>6</sup>.

Durante los últimos años se han desarrollado programas de suplementación que han permitido observar mejoras sanitarias en relación al crecimiento y la salud en general<sup>7,8</sup>.

En las sociedades no industrializadas, donde las deficiencias de macro y micronutrientes son devastadoras, no es suficiente con mantener programas de fortificación de micronutrientes. Sin embargo, en las sociedades industrializadas, donde las situaciones de subcarencias más comunes pueden pasar inadvertidas, pueden ser corregidas y evitadas con campañas de suplementación.

## CONSUMO DE SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

Cuando se pretende informar a la población sobre la conveniencia o no de la toma de determinados suplementos nutricionales, hay que tener claras 2 cuestiones fundamentales. En primer lugar, cuáles son las ingestas recomendadas para cada grupo de población, y en segundo lugar, cuáles son los límites de eficacia y seguridad de los suplementos para la recomendación de su uso. En la actualidad, entre un 8 y un 10% de los españoles consume habitual o cíclicamente suplementos vitamínicos, en su mayoría por autoprescripción<sup>9</sup>. La frecuencia de utilización es claramente menor que en otros países de nuestro entorno como Alemania, Reino Unido e Italia, donde son utilizados por el 43, el 39 y el 37% de la población, respectivamente<sup>10</sup>.

Se han analizado factores étnicos, culturales y demográficos que pueden influir en el uso de los suplementos de vitaminas y minerales. Parece existir una

correlación positiva entre utilización de los servicios de salud, la conciencia de prevención y el cuidado de la salud y la utilización de suplementos<sup>11</sup>.

Las encuestas nutricionales y los estudios epidemiológicos ponen de relieve que existe una mayor preocupación por parte de la población por temas como el exceso en el consumo de grasa o de calorías y todo lo relacionado con el colesterol, que por las posibles deficiencias de micronutrientes relacionadas con una ingesta desequilibrada. Sin embargo, gran parte de la población preocupada por su salud tiene deficiencias educacionales importantes y desconoce, por ejemplo, que cuando se realizan dietas con importante restricción calórica es inevitable la insuficiencia o la carencia de algunas vitaminas y minerales. Por ello es muy importante transmitir una información veraz que ayude a realizar un uso racional de los suplementos dietéticos. Los profesionales de la salud debemos ser los mejor informados, ya que actuamos como educadores fundamentales para la población general y nuestro comportamiento en este sentido tiene una gran influencia en el cuidado de la salud de la población general<sup>12</sup>. Por otro lado, no podemos olvidar que éste es un negocio emergente en muchos países, probablemente con Estados Unidos a la cabeza, que supone un mercado que mueve 3 billones de dólares anuales<sup>13</sup>. En España, los preparados comerciales no son subvencionados por el sistema sanitario público y, aunque no se dispone de cifras completamente fidedignas, se observa que se trata de un negocio creciente.

## CRITERIOS DE SUPLEMENTACIÓN

Los criterios de suplementación parecen claros, considerando su objetivo fundamental, que es intentar cubrir la ingestas recomendadas (IR) para todos los individuos. Las recomendaciones dietéticas de los nutrientes buscan 3 objetivos: prevenir las deficiencias, conseguir la saturación de las reservas orgánicas y hacerlo todo con un margen de seguridad por encima de los requerimientos fisiológicos medios, que aseguren el mantenimiento de un estado biológico óptimo<sup>14</sup>.

El diseño de las IR es muy complejo. Se establecen considerando inicialmente cuáles son los requerimientos fisiológicos medios de un determinado nutriente, para un grupo fisiológico también específico, es decir, aquel que represente la mayoría de la población muestreada, siendo ésta una fracción representativa y sana de cada grupo de edad y sexo. Si la muestra de población escogida es adecuada, deberá seguir un modelo de distribución normal (gaussiana). Así, con los datos obtenidos y añadiendo 2 desviaciones estándar por encima y por debajo, cubriríamos las necesidades de la mayor parte de los individuos del grupo en cuestión. Sin embargo, estas estimaciones no son fáciles de establecer porque además de la variabilidad individual pueden interferir muchos factores. Hay que considerar que en el requerimiento fisiológico medio de un nu-

triente influyen todos aquellos que interfieren en la absorción y la eficacia metabólica con que es utilizado. Así, deben considerarse siempre las propias interacciones entre nutrientes, la absorción incompleta del nutriente, la existencia de precursores de nutrientes, la biodisponibilidad de un mismo nutriente según la fuente alimentaria, la tecnología culinaria doméstica y, cómo no, los hábitos alimentarios<sup>15</sup>. De todos los nutrientes, las vitaminas y los minerales son especialmente sensibles a estos factores, que evidentemente influyen directamente en la estimación de sus requerimientos fisiológicos para establecer sus recomendaciones dietéticas.

En cualquier caso, siempre debemos recordar que estas ingestas recomendadas han sido definidas por grupos de edad para una población en teoría "sana"<sup>16</sup>, y que las estimaciones se han definido sobre las concentraciones plasmáticas y tisulares, el grado de biodisponibilidad y el grado de excreción, así como por su potencial de toxicidad a dosis altas y de deficiencia a dosis bajas, según los conocimientos científicos de cada momento.

Hoy día sabemos que muchos de estos datos son incompletos, como ocurre con la vitamina C, cuya ingesta recomendada previamente de 60 mg/día en la actualidad se ha propuesto aumentarla hasta 200 mg/día, considerando nuevos estudios de biodisponibilidad<sup>17</sup>.

Otro ejemplo que cabe considerar es el de un porcentaje importante de nuestra población que es fumadora y consume bebidas alcohólicas, y aun considerándose "sanos" deberían modificar la ingesta de algunos micronutrientes, ya que sus hábitos compiten con el correcto consumo, absorción y utilización de algunas vitaminas y minerales. En Estados Unidos y en Canadá se han establecido unas ingestas recomendadas específicas para la vitamina C en fumadores, de 100 mg/día, y de igual manera existe consenso para considerar que también deberían incrementarse los valores recomendados en otros grupos de población como los ancianos<sup>5,18,19</sup>.

Los estudios epidemiológicos realizados en España en los últimos 10 años ponen de relieve la existencia de un elevado porcentaje de individuos con ingestas inferiores a las recomendadas, siendo especialmente destacables las de vitamina D, E, A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y C. De igual manera, se han comprobado deficiencias sanguíneas en relación con las vitaminas D, A, E, C, B<sub>12</sub>, riboflavina, piridoxina y ácido fólico<sup>8,20</sup>. Todas estas evidencias nos deben hacer replantear la necesidad de insistir en la política educativa de la población para el cumplimiento de una alimentación equilibrada.

Algunos autores opinan que aun cuando esté extendido el conocimiento de cómo debe ser una dieta adecuada, hace falta tiempo para que los hábitos alimentarios se puedan aproximar a lo recomendado. Pero incluso entre las personas más disciplinadas y dispuestas a seguir las guías correctas, existen individuos que no es fácil que alcancen las ingestas recomendadas sin acudir a la ayuda de los suplementos<sup>7</sup>. Un

ejemplo claro de esta afirmación lo encontramos en que son muy pocas las personas que pueden obtener los 400 mg/día de ácido fólico a partir de su alimentación habitual, ya que pocas toman la cantidad de verduras y cereales establecida como aconsejable.

## SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS SUPLEMENTOS DIETÉTICOS

Para poder analizar mejor cuál es el uso y el abuso que se hace de los suplementos dietéticos, en forma de producto fármaco o fortificando algunos alimentos, los aspectos más importantes son su eficacia y su seguridad. Entendemos por *eficacia* la capacidad de un determinado suplemento de proveer beneficios saludables relacionados con la prevención de la deficiencia o la reducción del riesgo de enfermedad crónica, y por *seguridad*, la certeza razonable de que no van a darse efectos adversos por incrementar la ingesta de un nutriente, estableciéndose este concepto a la luz de la evidencia científica.

Para ayudar a conseguir el equilibrio en el aporte de nutrientes y con la finalidad de evitar su aporte excesivo, se han definido los NOEL (*no observed adverse effect level*), es decir, los valores que no se asocian con ningún riesgo, para los que existe evidencia de seguridad, y los LOAEL (*lowest observed adverse effect level*), es decir, el valor más bajo de ingesta para el que se ha descrito algún efecto adverso<sup>21,22</sup> (tabla 1).

La evidencia de los estudios de eficacia de micronutrientes obliga a modificar algunas recomendaciones de las Recommended Dietary Allowances (RDA) para nutrientes, como el calcio, el ácido fólico, la vitamina E y el selenio<sup>21</sup> (tabla 1). En relación con la eficacia, es importante recordar que sólo algunos micronutrientes han demostrado beneficios saludables en algunas etapas fisiológicas, como la gestación, la infancia y la senectud. Asimismo, en los últimos 20 años, se han venido sucediendo estudios que muestran los beneficios de la suplementación de algún micronutriente concreto en las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la osteoporosis y la diabetes y sus complicaciones, fundamentalmente.

## SUPLEMENTOS NUTRICIONALES EN SITUACIONES FISOLÓGICAS

Como ya se ha comentado, las ingestas recomendadas se refieren a grupos de población concretos y sanos, ya que cada etapa de la vida tiene unas necesidades distintas. Es precisamente durante la infancia, la gestación y el envejecimiento cuando existen evidencias de mejoras saludables si se utiliza la suplementación de algunos micronutrientes.

### Infancia

Durante este período es fundamental el equilibrio, ya que por los procesos de crecimiento y desarrollo exis-

**TABLA 1. Seguridad y eficacia de los micronutrientes**

Micronutriente	NOEL	LOAEL	IRPE/RDA*	Eficacia
Vitamina A (U) (3.000 µ/ER)	10.000 (6.500 µ/ER)	21.600	800-1.000	NC
β-carotenos (mg)	25**	NE	NE	NC
Vitamina D (U)	800 (20 µg)	2.000 (50 µg)	5 mg	NC
Vitamina E (U)	1.200 (800 mg α-tocoferol)	NE	10	67-300 mg α-tocoferol
Vitamina K (mg)	30	NE	45-80	NC
Vitamina C (mg)	> 1.000	NE	60	NC
Vitamina B <sub>1</sub> (mg)	50	NE	0,7-1	NC
Vitamina B <sub>2</sub> (mg)	200	NE	1,3-1,7	NC
Ácido nicotínico (mg)	500	1.000	20	NC
Nicotinamida (mg)	1.500	3.000	14-20	NC
Vitamina B <sub>6</sub> (mg)	200	500	2	NC
Ácido fólico (µg)	1.000	5.000	180	400
Vitamina B <sub>12</sub> (µg)	3.000	NE	2.000	NC
Biotina (µg)	2.500	NE	30-100*	NC
Ácido pantoténico (mg)	1.000	NE	4-7*	NC
Calcio (mg)	1.500	> 2.500	800	1.000-2.000
Fósforo (mg)	1.500	> 2.500	800-1.200	NC
Magnesio (mg)	700	NE	300-400	NC
Cobre (mg)	9	NE	1,5-3*	NC
Cromo (µg)	1.000	NE	50-200*	NC
Yodo (µg)	1.000	NE	110-140	NC
Hierro (mg)	65	100	10-18	NC
Manganeso (mg)	10	NE	2-5*	NC
Molibdeno (µg)	350	NE	75-250*	NC
Selenio (µg)	200	910	40-70	200
Cinc (mg)	30	60	12-15	NC

\*RDA: Recommended Dietary Allowances. Ingestas recomendadas por la FDA que no han sido definidas para la población española. \*\*Ingesta segura para toda la población excepto para los grandes fumadores.  
 NOEL: nivel para el que no se observan efectos adversos; LOAEL: nivel más bajo para el que ha sido detectado algún efecto adverso; IRPE: ingestas recomendadas para la población española. Valores medios según edades y sexo; NE: no establecido; NC: no conocido; eficacia: nivel de ingesta que ha demostrado beneficios saludables.

ten necesidades de macro y micronutrientes muy altas, lo que aumenta el riesgo de padecer deficiencias con gran impacto que pueden afectar la función cognitiva<sup>6</sup>.

**Gestación**

Uno de los cambios conceptuales más importantes a la luz de la evidencia científica en suplementación es precisamente la relación existente entre el aporte de ácido fólico y el desarrollo de defectos del tubo neural (espina bífida, anencefalia, encefalocele) y otras malformaciones cardíacas en el feto. La ingesta adecuada de ácido fólico reduce entre un 50-75% la presencia de estas malformaciones<sup>23</sup>. Se estima que las necesidades se cubren con ingestas de 400 mg/día, por lo que se recomienda que las mujeres en edad fértil, además de aumentar el consumo de verduras y cereales fortificados, tomen suplementos específicos de ácido fólico.

Recientemente, grupos de expertos europeos y americanos reunidos en Estados Unidos han propuesto la recomendación de administrar un suplemento nutricional que contenga 15 micronutrientes, según las RDA americanas y canadienses, a todas las mujeres en cuanto sepan que están embarazadas. Este suplemento debería tomarse durante todo el embarazo hasta 3 meses después del parto y durante todo el período de lactancia, si ello es posible. El mismo suplemento lo deberían tomar las mujeres en edad fértil 1 o 2 veces por semana<sup>21</sup>. Según propone Gopalan, el cóctel útil sería

encapsulado en Dinamarca y distribuido por una agencia internacional (ni OMS ni FAO) en 10 países del sur de Asia, incluyendo India y África. Llama la atención que a la reunión realizada para tomar esta iniciativa no fueran invitados representantes de estos países implicados. A pesar de que este autor en sus comentarios hace ver que podrían existir intereses comerciales no desvelados, entiende que la recomendación de la suplementación debería aceptarse bajo un estricto criterio científico con la mejor evidencia actual<sup>24,25</sup>.

**Senectud**

También la alimentación y el estado nutricional de la población anciana son motivos de preocupación y estudio en los últimos años. El aumento de la expectativa de vida en la población obliga a desarrollar programas de prevención de enfermedades crónicas degenerativas en las que la nutrición puede tener una importancia clave, al retrasar los problemas relacionados con el envejecimiento.

Estudios recientes demuestran que los ancianos entre 60 y 69 años y los mayores de 70 tienen necesidades algo más elevadas de algunos micronutrientes, como las vitaminas B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, D y el ácido fólico, que las recomendaciones establecidas clásicamente<sup>26,27</sup>. Los estudios epidemiológicos demuestran que los micronutrientes con actividad antioxidante, ingeridos con las frutas y verduras, son los que realmente

tienen un carácter cardioprotector y resultan beneficiosos en todos los grupos de población. Sin embargo, estudios recientes llevados a cabo en poblaciones de ancianos (65-105 años) con suplementación con vitamina C y vitamina E han demostrado también ese carácter cardioprotector, reduciendo la mortalidad coronaria<sup>28</sup>.

También hay datos que vinculan un importante "efecto antienfermedad" a las vitaminas B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> y al ácido fólico en relación con las concentraciones de homocisteinemia y al deterioro del estado cognitivo<sup>29</sup>, aunque el uso de altas dosis de un multivitamínico durante un año no ha demostrado beneficios en este sentido en mujeres ancianas sin déficit vitamínicos<sup>30</sup>.

Parece razonable promover una alimentación adecuada en esta población, considerando todos los factores que la interfieren (psicológicos, económicos, sociales, institucionales, padecimiento de enfermedades crónicas, etc.), y cuidar de que los requerimientos de micronutrientes estén asegurados diariamente, lo que podría reducir el riesgo de padecer enfermedades crónicas asociadas<sup>31</sup>.

## SUPLEMENTOS EN SITUACIONES PATOLÓGICAS

Existen evidencias de que algunos micronutrientes han demostrado eficacia en la prevención y en el control de la evolución de la patología neoplásica, la enfermedad cardiovascular, la diabetes con complicaciones vasculares y fenómenos de glucosilación, y los procesos de deterioro del metabolismo óseo<sup>18,32-35</sup>. Muy recientemente, Barringer et al, en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, han demostrado que la administración diaria de un complejo vitamínico-mineral reduce de forma importante la aparición de infecciones en la población (el 73 frente al 43%;  $p < 0,001$ ), y en el subgrupo de población de pacientes diabéticos estos datos se alcanzan valores más relevantes (el 93 frente al 17%)<sup>36</sup>.

Uno de los campos más estudiados en la suplementación es el cáncer, y aunque la relación entre nutrición y cáncer es reconocida como compleja, parece que algunas vitaminas y minerales, como las vitaminas A, D, E, y C, y el selenio, tienen una clara relación con la respuesta del sistema inmunitario y la reducción del riesgo de aparición de neoplasia<sup>37</sup>. Sin embargo, hasta ahora los estudios epidemiológicos sólo permiten recomendar el aumento de la toma de estos micronutrientes mediante el aumento en la ingesta de frutas y verduras portadores de ellas. No todos los autores coinciden en determinar las dosis recomendadas, seguras y eficaces de estos antioxidantes de forma aislada o en conjunto para la prevención de distintos tipos de neoplasias<sup>38-41</sup>. El paciente neoplásico estable no precisa aportes extraordinarios de micronutrientes. Conviene recordar que no existe evidencia sustancial que avale el uso de dosis muy elevadas de vitaminas

en el tratamiento del cáncer, y sólo en los casos en que la ingesta sea insuficiente para los requerimientos diarios puede estar indicado un suplemento multivitamínico<sup>42</sup>.

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado los beneficios de las vitaminas E y C en la reducción del riesgo cardiovascular por su capacidad antioxidante de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>43,44</sup>. También pueden verse modulados los fenómenos de glucosilación en los pacientes diabéticos por la interacción de estas vitaminas antioxidantes y de otros 2 microminerales, el cinc y el cromo. Los estudios realizados con estos micronutrientes, tanto en animales de experimentación como en humanos, demuestran los beneficios de la suplementación en los sujetos deficientes, haciendo evidente una mejora en los parámetros del control metabólico<sup>45-51</sup>.

Ha quedado claramente establecido que la ingesta recomendada de calcio en mujeres en período de lactancia debe ser de 800 mg/día. Las ingestas de 1.000-2.000 mg han demostrado reducciones en el riesgo de osteoporosis por frenar el deterioro óseo<sup>52</sup>.

Se necesitan más estudios bien diseñados y con amplios grupos de población para poder establecer los beneficios de la suplementación en la población general, así como los criterios de ésta en enfermedades crónicas o en la prevención de otras<sup>52,53</sup>. En la actualidad, la comunidad científica ha aceptado que el ácido fólico, el calcio, la vitamina E y el selenio ya han demostrado su eficacia. La investigación que actualmente está en marcha en el campo de la suplementación con otros micronutrientes desvelará datos alentadores en un futuro no muy lejano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Entrala A. Vitaminas. En: SENC, editor. Guías alimentarias para la población española. Madrid: IM&C, 2001; p. 249-65.
2. Entrala A. Minerales. En: SENC, editor. Guías alimentarias para la población española. Madrid: IM&C, 2001; p. 266-75.
3. NRC (National Research Council). Recommended dietary allowances: report of the Food and Nutrition Board. Commission on Life Sciences. Washington, DC: National Academy Press, 1989; p. 195.
4. Micronutrient supplementation in the critically ill patient. Strategies for clinical practice. *J Trauma* 2001;51:601-20.
5. Lachance PA. Overview of Key nutrients: micronutrients aspects. *Nutr Rev* 1998;56:S34-9.
6. Bidlack WR. Interrelationships of Food, Nutrition, Diet and Health. The National Association of State Universities and Land Grant Colleges White Paper. *J Am Coll Nutr* 1996;15: 422-33.
7. Ortega RM. Suplementos nutricionales. En: SENC, editor. Guías alimentarias para la población española. Madrid: IM&C, 2001; p. 313-20.
8. Berner LA, Clydesdale FM, Douglass JS. Fortification contributed greatly to vitamin and mineral intakes in the United States, 1989-1991. *J Nutr* 2001;131:2177-83.
9. Serra L, Ribas L, Saiz de Bustamante P, López F, Barbachano M. Consumo de suplementos vitamínico-minerales en la población española (1996). *Nutr Clin* 1996;16:7-15.

10. Aranceta J, Serra L, Pérez C, Llopis J, Mataix J, Ribas L, et al. Las vitaminas en la alimentación de los españoles. Estudio eVe. Análisis en población general. En: Aranceta J, Serra L, Ortega RM, Entrala A, Gila A editores. Libro blanco. Madrid: Panamericana, 2000; p. 49-93.
11. Jasti S, Siega-Riz AM, Bentley ME. Dietary supplement use in the context of health disparities: cultural, ethnic and demographic determinants of use. *J Nutr* 2003;133:S2010-3.
12. Frank E, Bendich A, Denniston M. Use of vitamin-mineral supplements by female physicians in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;72:969-75.
13. Chernoff R. Nutrition and Health Promotion in Older Adults [series A]. *J Gerontol* 2001;56A:47-53.
14. Entrala A. Malnutrición en los países desarrollados. Carencias subclínicas de vitaminas. En: Hernández M, Sastre A, editores. Tratado de nutrición. Madrid: Díaz de Santos, 1999; p. 771-84.
15. Mataix J. Requerimientos nutricionales e ingestas recomendadas de nutrientes. En: Hernández M, Sastre A, editores. Tratado de nutrición. Madrid: Díaz de Santos, 1999; p. 575-87.
16. Food and Nutrition Board. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
17. Weber P, Bendich A, Schalch W. Vitamin C and human health. A review of recent data relevant to human requirements. *Intern J Vit Nutr Res* 1995;66:19-30.
18. Zondervan KT, Ocke MC, Smit HA, Seidell JC. Do dietary and supplementary intakes of antioxidants differ with smoking status? *Int J Epidemiol* 1996;25:70-9.
19. Cross CE, Traber M, Eiserich J, Van der Vliet A. Micronutrient antioxidants and smoking. *Br Med Bull* 1999;55:691-704.
20. Ortega RM, Mena MC, Faci M, Santana JF, Serra L. Situación en vitaminas de la población española. Metaanálisis de los estudios realizados en España en el periodo 1990-1999. En: Aranceta J, Serra L, Ortega RM, Entrala A, Gila A, editores. Libro blanco. Las vitaminas en la alimentación de los españoles. Estudio eVe. Madrid: Panamericana, 2000; p. 95-142.
21. Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 1997;66:427-37.
22. Committee on Nutrition and Foods for Special Dietary Uses, Codex Alimentarius Commission. Draft guidelines for dietary supplements (vitamins and minerals) [ALINORM 95/26]. Roma: FAO/UNU/WHO, 1995.
23. Food and Drug Administration. Food Labeling: health claims and label statements; folate and neural tube defects. *Fed Regist* 1996;61:8752-81.
24. Sharma A, Prasad K, Rao KV. Identification of an appropriate strategy to control anemia in adolescent girls of poor communities. *Indian Pediatr* 2000;37:261-7.
25. Gopalan C. Multiple Micronutrient Supplementation in Pregnancy. *Nutr Rev* 2002;60:S2-6.
26. Blumberg J. Nutritional Needs of Senior. *J Am Coll Nutr* 1997;16:517-23.
27. Moreiras O, Beltrán B, Cuadrado C. Guías dietéticas en la vejez. En: SENC, editor. Guías alimentarias para la población española. Madrid: IM&C, 2001; p. 379-98.
28. Losonezy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the established populations for epidemiologic studies of elderly. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:190-6.
29. Ward JA. Should antioxidants vitamins be routinely recommended for older people? *Drugs Aging* 1998;12:169-75.
30. Baker H, De Angelis B, Baker ER, Frank O, Jaslow SP. Lack of effect of 1 year intake of high-dose vitamin and mineral supplement on cognitive function of elderly woman. *Gerontology* 1999;45:195-9.
31. McKay DL, Perrone G, Rasmussen H, Dallal G, Hartman W, Cao G, et al. The effects of a multivitamin/mineral supplement on micronutrient status, antioxidant capacity and cytokine production in healthy older adults consuming a fortified diet. *J Am Coll Nutr* 2000;19:613-21.
32. Little J. Problems and approaches in investigating the role of micronutrients in the aetiology of cancer in humans. *Br Med Bull* 1999;55:600-18.
33. Stampfer MJ, Rimm EB. Epidemiologic evidence for vitamin E in prevention of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1995;62(Suppl):S1365-9.
34. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993;328:1450-6.
35. Fletcher RH, Fairfield KM. Vitamins for chronic disease prevention in adults. Clinical applications. *JAMA* 2002;287:3127-9.
36. Barringer TA, Kirk JK, Santaniello AC, Foley KL, Michielutte R. Effect of a Multivitamin and mineral supplement on infection and quality of life. *Ann Intern Med* 2003;138:365-71.
37. Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K, Patterson RE. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:887-92.
38. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
39. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, et al. Vitamin E and cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1991;53:S283-6.
40. Tannebaum SR, Wishnok JS, Leaf CD. Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 1991;53:S287S-93.
41. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994;331:141-7.
42. Mijan A, Pérez A. Cálculo de necesidades en el paciente oncológico. En: Soporte nutricional en el paciente oncológico. Madrid: BMS, 2002; p. 57-76.
43. Fuller CJ, Chandalia M, Grag A, Grundy SM, Jialal I. RRR alfa-tocopheryl acetate supplementation at pharmacologic doses decreases low-density-lipoprotein oxidative susceptibility but not protein glycation in patients with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1996;63:753-9.
44. Adams AK, Wermuth EO, McBride PE. Antioxidant vitamins and the prevention of coronary heart disease. *Am Family Physician* 1999;60:895-9.
45. Vincent JB. Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes. *Nutr Rev* 2000;58:67-72.
46. Mezzetti A, Cipollone F, Cucurullo F. Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes: isoprostanes as new markers on an old paradigm. *Cardiovasc Res* 2000;47:475-88.
47. Salgueiro MJ, Krebs N, Zubillaga MB, Weill R, Postaire E, Lysionez AE, et al. Zinc and diabetes mellitus. Is there a need of zinc supplementation in diabetes mellitus patients? *Biol Trace Elem Res* 2001;81:215-28.
48. Faure P, Benhamou PY, Perard A, Halimi S, Roussel AM. Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:282-8.
49. Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17:548-55.
50. DiSilvestro RA. Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. *J Nutr* 2000;130:S1509-11.
51. Food and Drug Administration. Food labeling: health claims calcium and osteoporosis. *Fed Regist* 1996;61:8752-81.
52. Troppmann L, Gray-Donald K, John T. Supplement use: is there any nutritional benefit? *J Am Diet Assoc* 2002;102:818-25.
53. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Faure H, Arnaud J, Dupont N, et al. The SU. VI. MAX STUDY: a primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular disease and cancers. *Food Chem Toxicol* 1999;37:925-30.