

Trabajo de Fin de Grado
Grado en Farmacia

Departamento de Nutrición y Bromatología
Universidad de La Laguna

***PROS Y CONTRAS:
SUPLEMENTOS
VITAMÍNICOS***

Jorge J. Pérez Oramas

Tutora: Beatriz Rodríguez Galdón

Julio 2018

Índice

| | |
|---|----|
| ABSTRACT | 1 |
| RESUMEN | 2 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2. OBJETIVOS | 7 |
| 3. METODOLOGÍA | 7 |
| 4. RESULTADOS | 7 |
| a. Fatiga funcional y cognitiva | 7 |
| b. Vitamina D y la densidad ósea | 8 |
| c. Riesgo de diabetes tipo 2 y el consumo de complejos vitamínicos | 9 |
| d. Uso de suplementos vitamínicos como prevención primaria contra cáncer | 12 |
| 5. CONCLUSIONES | 15 |
| 6. BIBLIOGRAFIA | 16 |

ABSTRACT

Introduction and objectives: Vitamins, in correct concentration, are necessary nutrients for a good health and organism function. Deficiency or excess of vitamins could produce several diseases which has been studied and detailed, but the effects in prevention of diabetes, cancer or fatigue symptoms.

The object of this study is to find scientific evidences to prove or refuse the beneficial or preventive effects in these diseases whit the use of multivitamin complex which provide total micronutrients upper or closer to Reference Daily Intake.

Methods: For the elaboration of this study, it has been done a bibliographic revision of different studies published in scientific pages like Medline database by the Pubmed and Punto Q.

Results and discuss: the finding studies confirm that the use of multivitamin complex decrease the symptomatology of cognitive fatigue and physical tiredness. There are not a lot of studies where the antioxidant effects of multivitamin complex are analyzed against the risk of suffer cancer, but those studies confirm the diminution of the risk, mainly in men. Among them, hereditary colorectal cancer stands out. Besides, no evidences has been found about preventive properties in the risk of diabetes mellitus type 2, however, there are evidences about vitamin C or calcium supplements that improves the insulin organism sensibility. This is the reason why lower insulin levels are needed to obtain the same effect against glucose, which involve a less probability of suffering diabetes mellitus type 2. Finally, expose that the administration with only vitamin D didn't improve the bone density.

Conclusion: Multivitamin complex intake has got beneficial effects for health, specially in physical and mental fatigue. On the other hand, there are not enough evidences about preventive effect in diabetes or cancer. Vitamin D intake does not improve bone minerality if isn't administrate with calcium

Key words: vitamin complexes, vitamins, vitamin supplements, vitamins and minerals, vitamins and fatigue, vitamin D, vitamin D and bone density, diabetes, antioxidants and diabetes, vitamins and antioxidants and cancer and multivitamins and cancer.

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las vitaminas, a concentraciones correctas, son nutrientes necesarios para tener una buena salud y que el organismo tenga un correcto funcionamiento. Por ello las enfermedades producidas por su deficiencia o por su exceso han sido muy estudiadas y detalladas, pero aún no se conoce muy bien el efecto que tienen en la prevención de enfermedades como la diabetes, cáncer o sobre los síntomas de la fatiga.

El objetivo de este estudio es dar con evidencias científicas que avalen o desmientan los efectos beneficiosos o preventivos en las enfermedades mencionadas cuando se consume complejos multivitamínicos que aportan cantidades superiores o cercanas a la Ingesta Diaria Recomendada de estos micronutrientes.

Metodología: Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de diferentes estudios publicados en páginas de divulgación científica en la Medline database a través de Pubmed y completando la búsqueda a través del Punto Q.

Resultados y discusión: Los estudios encontrados confirman que el uso de complejos vitamínicos disminuye la sintomatología de la fatiga cognitiva y el cansancio físico. No se encontraron muchos estudios que analicen la capacidad antioxidante de los complejos multivitamínicos frente al riesgo de padecer cáncer, pero en ellos se confirma una disminución del riesgo, principalmente en hombres, entre ellos destaca el cáncer colorrectal hereditario. Por otro lado, no se han encontrado evidencias de que los complejos multivitamínicos tengan propiedades preventivas frente la diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, hay evidencias de que la suplementación de vitamina C o de calcio favorece la sensibilización del organismo a la insulina por lo que se necesitará menos niveles de insulina para realizar el mismo efecto frente a la glucosa, lo que conlleva una menor probabilidad de sufrir de diabetes mellitus tipo 2. Por último, se demuestra que la administración de únicamente vitamina D no produce una mejoría en la densidad ósea.

Conclusión: El consumo de complejos multivitamínicos tiene efectos beneficiosos para la salud, en el caso de la fatiga, física y mental. En otros casos como la diabetes o el cáncer no se han hallado suficientes evidencias que indiquen que estos complejos previenen dichas enfermedades. El consumo de vitamina D por sí sola no mejora la mineralización ósea, si no se administra con calcio.

Palabras claves: Complejos vitamínicos, vitaminas, suplementos vitamínicos, vitaminas y minerales, vitaminas y fatiga, vitamina D, vitamina D y densidad ósea, antioxidantes y diabetes, diabetes y vitaminas, antioxidantes y cáncer y multivitáminas y cáncer.

1. INTRODUCCIÓN

Los complejos de vitaminas y minerales están clasificados como compuestos nutracéuticos, es decir que son complementos alimenticios, presentado en una matriz no alimenticia como píldoras, cápsulas o polvo. Estos complejos contienen cantidades de vitaminas y minerales muy superiores a las encontradas en los alimentos, es por ello que su consumo garantiza que se alcancen las ingestas recomendadas para estos micronutrientes y además podrían tener un efecto favorable sobre la salud¹.

El mercado global de productos de nutrición ha manifestado un aumento de ventas en estos últimos años dejando un crecimiento de casi 200 millones de dólares desde el 2005 al 2014 (472,7 millones en 2005 a los 608,3 millones en 2014). En España, los complejos vitamínicos y minerales ocupan una cuarta parte del mercado total nutracéutico. En la Tabla 1 viene recogido las unidades y el valor total en miles de euros de diferentes grupos nutracéuticos vendidos en España¹.

Tabla 1: Ventas de nutracéuticos en España en miles de euro.

| Grupo Nutracéutico | Unidades 2015 | Valores 2015 |
|---------------------------|---------------|----------------|
| Adelgazantes | 2.362.541 | 36.375.912,57 |
| Digestivos | 2.740.424 | 27.452.731,40 |
| Laxantes | 1.348.646 | 10.869.264,55 |
| Vitaminas/Minerales | 8.842.660 | 133.928.364,73 |
| Reguladores de Colesterol | 343.543 | 6.848.145,64 |
| Otros | 15.492.788 | 188.383.412,00 |

Isabel Santos y Javier Morán, 2017

Según se desprende de la Tabla 1 la población española tiene un elevado consumo de complementos vitamínicos, lo cual puede deberse a una ingesta deficiente en estos micronutrientes tal y como se muestra en la Tabla 2 sobre la adecuación de las ingestas a las recomendaciones diarias. A pesar de una ingesta deficiente, existen otros motivos para explicar este elevado consumo de complejos vitamínicos como podría ser la asociación que se hace entre el consumo de nutracéuticos y un mejor estado de salud, la búsqueda de potenciar las capacidades mentales como son la memoria y la concentración o en casos de deportistas que busquen un mayor rendimiento físico y favorecer la recuperación física postentrenamiento.

Tabla 2: Ingesta Diaria Recomendada (IDR) de vitaminas y minerales en la población española.

| | Hombres %IDR españolas | | | Mujeres %IDR españolas | | |
|---------------------|---------------------------------------|------------|------------|---------------------------------------|------------|------------|
| | 18-24 años | 25-44 años | 45-64 años | 18-24 años | 25-44 años | 45-64 años |
| Calcio | 74 | 90 | 70 | 79 | 73 | 70 |
| Potasio | 84 | 85 | 90 | 74 | 81 | 85 |
| Hierro | 106 | 161 | 162 | 70 | 78 | 77 |
| Yoduro | 68 | 71 | 73 | 68 | 79 | 79 |
| Tiamina | 90 | 90 | 93 | 86 | 97 | 102 |
| Vitamina B6 | 117 | 109 | 108 | 93 | 99 | 100 |
| Vitamina B12 | 393 | 387 | 401 | 261 | 293 | 272 |
| Vitamina C | 201 | 206 | 239 | 191 | 220 | 241 |
| Vitamina A | 75 | 74 | 75 | 81 | 92 | 92 |
| Vitamina E | 123 | 122 | 126 | 100 | 110 | 115 |
| Ácido Fólico | 72 | 72 | 77 | 59 | 66 | 70 |
| Vitamina D | 84 | 85 | 42 | 61 | 70 | 19 |

Adaptación de Isabel Santos y Javier Morán, 2017

Durante el desarrollo de esta revisión bibliográfica se reúne información de diversos estudios sobre el efecto que tienen diferentes complejos multivitamínicos tanto comerciales como no, que tal y como se desglosa en la tabla 3, en cuya composición poseen altas concentraciones vitamínicas que cubren los valores de referencia de nutrientes de la mayoría de las vitaminas y minerales que lo componen. En dicha tabla se recoge la composición de los complejos comerciales de los que se habla en esta revisión bibliográfica.

Tabla 3: Composición complejos multivitamínicos comerciales.

| | | Cantidad | VRN | | | Cantidad | VRN |
|------------------------------|--------------|----------|-----------|---------------------------|--------------|----------|-----|
| Berocca | Vitamina B1 | 1.4 mg | 127 | Supradyn | Vitamina A | 0.8 mg | 100 |
| | Vitamina B2 | 1.6 mg | 114 | | Vitamina B1 | 1.10 mg | 100 |
| | Vitamina B3 | 18 mg | 112 | | Vitamina B2 | 1.40 mg | 100 |
| | Vitamina B5 | 6 mg | 100 | | Vitamina B3 | 16 mg | 100 |
| | Vitamina B6 | 2 mg | 143 | | Vitamina B5 | 6 mg | 100 |
| | Vitamina B7 | 150 µg | 300 | | Vitamina B6 | 1.4 mg | 100 |
| | Vitamina B9 | 200 µg | 100 | | Vitamina B7 | 50µg | 100 |
| | Vitamina B12 | 1 µg | 40 | | Vitamina B9 | 200 µg | 100 |
| | Vitamina C | 60 mg | 75 | | Vitamina B12 | 2.5 µg | 100 |
| | Calcio | 100 mg | 12.5 | | Vitamina C | 80 mg | 100 |
| | Magnesio | 100 mg | 27 | | Vitamina D | 5 µg | 100 |
| | Zinc | 9.5 mg | 95 | | Vitamina E | 12 mg | 100 |
| | Guaraná | 222.2 mg | - | | Vitamina K | 25 µg | 33 |
| | | | | | Calcio | 120 mg | 15 |
| | | | Magnesio | 80 mg | 21 | | |
| | | | Hierro | 14 mg | 100 | | |
| | | | Cobre | 1 mg | 100 | | |
| | | | Yodo | 150µg | 100 | | |
| | | | Zinc | 10 mg | 100 | | |
| | | | Manganeso | 2 mg | 100 | | |
| | | | Selenio | 50µg | 91 | | |
| Pharmaton Complex | Vitamina A | 0.8 mg | 100 | Centrum Silver | Vitamina A | 0.6 mg | 75 |
| | Vitamina B1 | 1.1 mg | 100 | | Vitamina B1 | 1.2 mg | 100 |
| | Vitamina B2 | 1.4 mg | 100 | | Vitamina B2 | 1.3 mg | 100 |
| | Vitamina B3 | 16 mg | 100 | | Vitamina B3 | 16 mg | 100 |
| | Vitamina B6 | 1.4 mg | 100 | | Vitamina B6 | 1.3 mg | 100 |
| | Vitamina B7 | 50 µg | 100 | | Vitamina B7 | 30 µg | 60 |
| | Vitamina B9 | 200 µg | 100 | | Vitamina B9 | 240 µg | 120 |
| | Vitamina B12 | 2.5 µg | 100 | | Vitamina B12 | 2.4 µg | 100 |
| | Vitamina C | 60 mg | 75 | | Vitamina C | 45 mg | 55 |
| | Vitamina D | 5 µg | 100 | | Vitamina D | 5 µg | 100 |
| | Vitamina E | 12 mg | 100 | | Vitamina E | 15 mg | 125 |
| | Hierro | 10.5 mg | 75 | | Vitamina K | 65 µg | 85 |
| | Calcio | 120 mg | 15 | | Calcio | 250 µg | 30 |
| | Cobre | 1 mg | 100 | | Fósforo | 125 mg | 20 |
| | Selenio | 55 µg | 100 | | Yodo | 32.5 µg | 20 |
| | Manganeso | 2 mg | 100 | | Hierro | 3.5 mg | 25 |
| | Magnesio | 56.2 mg | 15 | | Magnesio | 100 mg | 30 |
| | Zinc | 1.5 mg | 15 | | Manganeso | 2.3 mg | 100 |
| | Gingseng | 40 mg | | | Selenio | 34 µg | 60 |
| G115 | | | Zinc | 7 mg | 60 | | |
| | | | Cobre | 900 µg | 100 | | |

En esta revisión, se exponen estudios que evidencian el efecto de los complejos multivitamínicos en el desarrollo de la fatiga física o mental, entendiendo como fatiga física a la fatiga funcional no asociada a un trastorno somático o físico. Y entendiendo como fatiga mental a la aparición de dificultades a la hora de razonar y concentrarse en tareas que exijan un alto rendimiento intelectual continuado.

También se recopilan estudios sobre la capacidad antioxidante de los complejos multivitamínicos como posible prevención de diabetes mellitus tipo II y el cáncer. Ambas

enfermedades tienen en común que uno de los principales factores de riesgo es el estrés oxidativo, lo que favorecería la aparición de estas enfermedades, por ello se ha revisado trabajos en el que se evaluó el efecto antioxidante de las vitaminas frente al desarrollo de estas enfermedades^{21, 26, 15, 16}.

La mineralización ósea se entiende como la cantidad de calcio y fósforo que hay en un volumen de hueso determinado³⁷. Niveles bajos en la mineralización ósea aumenta el riesgo de sufrir fracturas óseas o que pueda desarrollarse una osteoporosis, por ello una correcta mineralización es fundamental para prevenir estos problemas. Entre las medidas más usadas para mantener una mineralización correcta se encuentra la ingesta de vitamina D junto con calcio. En esta revisión bibliográfica se revelan estudios sobre la eficacia de la administración de solo vitamina D en la mineralización ósea, y si es necesaria la administración conjunta con calcio.

2. OBJETIVOS

- Realizar una revisión bibliográfica sobre las evidencias científicas sobre la efectividad de los complejos multivitamínicos frente a la fatiga cognitiva y el cansancio físico.
- Realizar una revisión bibliográfica sobre el efecto del consumo de suplementos exclusivos de vitamina D como terapia en la mineralización ósea.
- Revisar las pruebas científicas que hay en la bibliografía sobre la prevención que los complejos vitamínicos tienen en cáncer y diabetes tipo 2.

3. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en la base de datos Pubmed junto con la base de datos de la Universidad de La Laguna a través del “punto Q”.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

<http://puntoq.greendata.es.accedys2.bbt.ull.es/primolibrary/libweb/action/search.do>

De todos los artículos resultantes en función de su accesibilidad en texto completo, se hizo una selección para finalmente abarcar 32 artículos incluyendo trabajos originales, estudios analíticos, revisiones y ensayos clínicos.

Por otra parte, se han consultado otras fuentes que no se incluyen en los criterios anteriormente descritos, pero que aportan información para definir diferentes conceptos que se abordan e información importante para la descripción de los complejos multivitamínicos estudiados como son los prospectos de los nutraceúticos estudiados.

4. RESULTADOS

a. Fatiga funcional y cognitiva

Los estudios consultados han confirmado la disminución de los efectos negativos de la fatiga funcional en pacientes que han tomado los complejos multivitamínicos Pharmaton y Supradyn. Por otra parte, estudios sobre Pharmaton, Supradyn y Berocca han demostrado que estos complejos tienen capacidad de producir mejorías a nivel de fatiga cognitiva^{3, 30, 31,32}.

En el caso del uso de Pharmaton, el estudio realizado por *Le Gal, 1996*, corroboró el efecto beneficioso en aquellos pacientes con estados de fatiga funcional independientes de un trastorno somático o físico. La toma de Pharmaton redujo los signos y síntomas del cansancio físico, como son sensación de cansancio, dificultad a la hora de levantarse de la cama por las mañanas, problemas para concentrarse, entre otros, al poco tiempo de empezar a tomar Pharmaton³. Como queda reflejado en la Tabla 4, el número de signos de fatiga expresados por los pacientes que tomaron Pharmaton contrastó con los del grupo placebo, confirmándose una mejoría en aquellos pacientes tratados³. Además, el estudio hecho por *Wesnes, 2003*

confirmó esta mejoría física, incluso asoció una mejoría a nivel cognitivo, ya que encontró correlaciones positivas entre los niveles de concentración, calma subjetiva y memoria, y el consumo Pharmaton³².

Tabla 4: Comparación de signos y síntomas causados por la fatiga en grupo tratado frente al grupo placebo

| | Visita 1 | | Visita 2 | | Visita 3 | |
|--|-----------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
| | Pharmaton | Placebo | Pharmaton | Placebo | Pharmaton | Placebo |
| Número total de signos y síntomas | 46 | 52 | 10 | 20 | 4 | 14 |
| Total pacientes en el estudio | 110 | 109 | 110 | 109 | 106 | 105 |

Le Gal, 1996

Se verificó gracias al estudio realizado por *Haskell 2010*, que tras periodos en el cual se necesita un mayor rendimiento intelectual, el Supradyn favoreció un mayor rendimiento cognitivo aumentando la rapidez y dando resultados más precisos a la hora de resolver estos problemas. Se vio que mujeres que tomaron Supradyn realizaron múltiples tareas, como; solucionar problemas matemáticos, comprensión lectora o ejercicios de memoria con mayor facilidad y mejores resultados que aquellas que no lo toman. Además, una vez realizada estas tareas, mostraron menor cansancio tanto físico como intelectual³¹. Datos similares reportaron *Kennedy, 2008* en su trabajo sobre el Berocca Boost. En este trabajo confirmaron que en pacientes jóvenes que consumieron Berocca Boost tuvieron un mayor rendimiento cognitivo y una menor fatiga mental subjetiva durante la realización de una serie de tareas intelectualmente exigentes, que al igual que con el Supradyn, aumentado la velocidad y la exactitud a la hora de dar con la resolución de las tareas³⁰.

b. Vitamina D y la densidad ósea

El efecto que causa en la densidad ósea en un individuo cuando se administra vitamina D junto con Calcio han sido claramente definidos y estudiados, reportando resultados positivos, pero el efecto que tiene la administración de vitamina D sola no ha dado resultados tan alentadores.

Jorde, 2010 demostró que la administración de únicamente vitamina D en adultos sanos no produjo una mejoría en la mineralización ósea ni en la prevención de osteoporosis⁴. Sin embargo, otros estudios sí reportaron efectos beneficiosos cuando se administró únicamente vitamina D en personas con alguna patología o carencia. La investigación realizada por *Islam, 2010* y el estudio de *Rastelli, 2011* detectaron una mejoría en la densidad ósea cuando

se administró vitamina D, por vía oral a personas que cursan una hipovitaminosis D⁵ y en mujeres con cáncer de mama⁶, respectivamente. A pesar de que el metaanálisis realizado por *Reid, 2014* demostró que la administración de vitamina D puede aumentar, aunque sea en poca medida, la densidad ósea en el cuello femoral, cuando se contrastó con la densidad de la cadera total o de huesos corticales como el antebrazo, se vio que estas no aumentaron, lo que reveló que la suplementación de vitamina D no tuvo objeto ni efecto general ni cortico-específico en la mineralización ósea⁸.

En el estudio de *Tanaka, 2004* con personas que tuvieron una dieta deficitaria en calcio y con niveles altos de vitamina D, indicó que la homeostasis del calcio sérico se mantiene constante mediante la resorción ósea estimulada por la vitamina D. La resorción ósea consiste en la eliminación de tejido óseo con la finalidad de la movilización del calcio y otros compuestos presentes en el hueso actuando como reservorio para regular los niveles séricos de calcio. Por consiguiente, este mecanismo comprometerá la mineralización ósea normal del individuo en casos deficitarios de calcio y altos de vitamina D¹¹. Por contraparte, el estudio de *Hausler, 2010* vio como la deficiencia de vitamina D produjo un hiperparatiroidismo secundario, que aumentó los niveles de hormona paratiroidea (PTH). Uno de los efectos de la PTH es la activación y maduración de los osteoclastos que intervienen en la resorción ósea¹². Este efecto se confirmó con el estudio de *Hardwood, 2004* en el que tras la administración de vitamina D inyectada en mujeres de edad avanzada después de sufrir una fractura de cadera, los niveles de PTH disminuyeron y con ello hubo una mejoría en la mineralización ósea⁷.

Por lo tanto, la vitamina D tiene un efecto bifásico que interfiere en la resorción ósea tanto cuando se encuentra en concentraciones bajas o altas, siendo especialmente perjudicial en casos en los que cursa con una hipocalcemia^{8, 12}.

Hay que resaltar que varios estudios reportaron efectos beneficiosos de la suplementación de vitamina D en riesgos de fractura ósea en osteoporosis¹¹ o en personas mayores de 50¹⁰ pero estos estudios evalúan los efectos de la vitamina D administrada junto con calcio, y atribuyen el efecto beneficioso producido por la administración conjunta de ambos nutrientes y no solamente a la vitamina D. Entre los efectos concomitantes entre vitamina D y calcio encontramos que vitamina D favorece la absorción de calcio a nivel intestinal y por consiguiente un mejor aprovechamiento del calcio a nivel óseo tal y como demostró *Shani, 2017* en su estudio³³. Por lo que la vitamina D sola, influye en poca medida en la densidad ósea en pacientes que no cursan con otras patologías ni otras deficiencias.

c. Riesgo de diabetes tipo 2 y el consumo de complejos vitamínicos

En los últimos años el número de pacientes con diabetes tipo 2 ha aumentado de forma considerable^{13, 14}. Debido a este aumento se ha investigado nuevas vías de prevención primaria contra la diabetes tipo 2. Se corroboró que el estrés oxidativo puede acelerar la aparición de la diabetes de tipo 2 ya que produce diversos problemas metabólicos que desembocan en la aparición de problemas en la secreción de insulina y en la movilización de glucosa periférica^{15, 16, 26}.

Se han hecho estudios basándose en el uso de complejos multivitamínicos con minerales como prevención de la diabetes mellitus tipo 2, para analizar la capacidad antioxidante frente

a la reducción del estrés oxidativo. El estudio epidemiológico prospectivo realizado por Song, 2011, que analizó no solo el consumo de cualquier complejo multivitamínico que en cuya composición tengan valores superiores a la IDR, sino que también se analizó la toma de complementos individuales como los de vitamina A, B-caroteno, vitamina C, vitamina E y calcio. Evidenció que la toma de complejos multivitamínicos 6 veces por semana disminuía el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, (Tabla 5), la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en aquellos pacientes que tomaron algún tipo de complejo multivitamínico disminuyó a medida que la ingesta semanal del complejo multivitamínico fue aumentando. Aunque estos resultados se contrarrestaron cuando se hizo un ajuste para el uso de suplementos de micronutrientes individuales, que tal y como se desglosa en la tabla 5, la probabilidad de sufrir diabetes tipo 2 se mantuvo independientemente de la ingesta de complejos multivitamínicos¹⁶. Los Odd Ratio de las tablas 5 y 6, representan la proporción de veces que se desarrolla diabetes tomando el complejo frente a que no se desarrolle.

Tabla 5: Odd Ratio (95% IC) del riesgo de sufrir diabetes en base al uso de complejos multivitamínicos antes y después del ajuste de micronutrientes individuales.

| | Nunca | 1 vez por semana | 1-3 veces por semana | 4-6 veces por semana | Más de 6 veces por semana |
|---------------------|-------|------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| n casos | 6.483 | 291 | 626 | 699 | 6.031 |
| OR (95% IC)* | 1.00 | 1.03 (0.9-1.17) | 0.93(0.85-1.01) | 0.85(0.78-0.92) | 0.96 (0.92-0.99) |
| OR (95% IC)† | 1.00 | 1.07(0.94-1.21) | 0.97(0.88-1.06) | 0.92(0.84-1.00) | 1.02 (0.98-1.06) |

Yiqing Song y cols 2011

Por otra parte, en el mismo estudio, se manifestó que la toma de complementos de vitamina C o calcio en dosis superiores o cercanas a la IDR modificó la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, principalmente mediante la ingesta de complementos de vitamina C. La probabilidad de padecer diabetes mellitus tipo 2 se redujo a medida que se aumentó la ingesta de alguno de estos complementos, tal y como viene reflejado en la tabla 6¹⁶.

Tabla 6: Odd-Ratio (95% IC) del riesgo de sufrir diabetes en base al uso individual de micronutrientes.

| | Nunca | 1 vez por semana | 1-3 veces por semana | 4-6 veces por semana | Más de 6 veces por semana |
|--------------------|-------|------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| Vitamina C | | | | | |
| n casos | 8.762 | 638 | 559 | 450 | 3.700 |
| OR (95% IC) | 1.00 | 0.95 (0.86–1.04) | 0.97 (0.87–1.08) | 0.89 (0.78–1.00) | 0.91 (0.86–0.97) |
| Calcio | | | | | |
| n casos | 9.045 | 364 | 441 | 446 | 3.818 |
| OR (95% IC) | 1.00 | 0.99 (0.87–1.13) | 0.90 (0.80–1.02) | 0.91 (0.80–1.03) | 0.99 (0.93–1.04) |

Yiqing Song y cols, 2011

Song, 2011 indica que el consumo exclusivo de vitamina C o calcio no tuvo el mismo efecto positivo que el consumo de complejos vitamínicos (con alto contenido en vitamina C y/o calcio), lo que podría deberse a que en el caso de los complementos multivitamínicos el efecto de estos micronutrientes puede verse enmascarados por el efecto de otros componentes de su propia composición¹⁶. Además, tal y como se expuso en el trabajo de *Sargeant 2000*, altos niveles plasmáticos de vitamina C está estrechamente relacionado con niveles bajos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes diagnosticados con diabetes, pacientes que no eran diabéticos pero que cursaban con hiperglucemia (HbA1c >7%) no tratados como diabéticos y pacientes sin diabetes. La HbA1c es una heteroproteína sanguínea que es utilizada como biomarcador para el control de la diabetes mellitus¹⁷. Tal y como viene recogido en la Tabla 7, se confirmó que hay una relación inversamente proporcional entre las concentraciones plasmáticas de vitamina C frente a las concentraciones de HbA1c en aquellos pacientes que aún no habían debutado con diabetes mellitus tipo 2¹⁷.

Tabla 7: Relación de hemoglobina glicosilada por concentración plasmática de vitamina C. Agrupado por quintiles de concentraciones de vitamina C. En pacientes no diagnosticados con diabetes.

| | Quintil 1 | Quintil 2 | Quintil 3 | Quintil 4 | Quintil 5 |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Hombres | | | | | |
| n casos | 809 | 690 | 569 | 435 | 292 |
| Vitamina C plasmática (µmol/l) | 23.0 ± 8.3 (4–35) | 42.3 ± 3.7 (36–48) | 52.9 ± 2.6 (49–57) | 62.3 ± 3.2 (58–68) | 80.7 ± 14.5 (69–175) |
| HbA1c (%) | 5.52 ± 0.77 | 5.38 ± 0.68 | 5.27 ± 0.63 | 5.27 ± 0.63 | 5.20 ± 0.49 |
| Mujeres | | | | | |
| n casos | 457 | 540 | 653 | 884 | 953 |
| Vitamina C plasmática (µmol/l) | 23.3 ± 7.9 (5–35) | 42.8 ± 3.6 (36–48) | 53.2 ± 2.6 (49–57) | 62.9 ± 3.2 (58–68) | 80.8 ± 14.0 (69–242) |
| HbA1c (%) | 5.53 ± 0.74 | 5.41 ± 0.76 | 5.32 ± 0.62 | 5.26 ± 0.56 | 5.22 ± 0.63 |

Sargeant y cols, 2000

El estudio experimental llevado a cabo por *Draznin, 1987*, halló que el transporte de glucosa se vio afectado por cambios de niveles de calcio intracelular¹⁸, tal y como se desprende en la Tabla 8, la administración oral de concentraciones de 2 g/día de calcio durante un periodo corto de tiempo aumentó la sensibilidad a la insulina y disminuyó los niveles de insulina durante las ayunas en pacientes no diabéticos¹⁹.

Tabla 8: Relación de glucosa e insulina plasmática entre tratados con suplementos de calcio frente al grupo placebo.

| | Tratados | | Placebo | |
|--|-----------|----------------|-----------|----------------|
| | Inicio | Tras 8 semanas | Inicio | Tras 8 semanas |
| Glucosa plasmática (mmol/L) | 5.49±0.17 | 5.65±0.17 | 5.31±0.21 | 5.17±0.23 |
| Insulina plasmática (pmol/L) | 71.8±5.9 | 64.6±6.2 | 53.4±9.1 | 63.9±5.8 |
| Sensibilidad insulínica (mg/kg·min) | 2.89±0.77 | 4.00±0.95 | 3.10±0.47 | 2.96±0.48 |

Miquel Sánchez, y cols, 1997

d. Uso de suplementos vitamínicos como prevención primaria contra cáncer

El cáncer, junto con la diabetes, es una de las enfermedades que más auge han tenido en estos últimos años, y se espera que tenga una tendencia a seguir aumentando²⁰. Por ello el cáncer ha sido fundamento de varios estudios y análisis para desarrollar nuevas vías de prevención. Se describen varios factores de riesgo que desembocan en la aparición de cáncer; la dieta, inflamación crónica o el estrés oxidativo son algunos ejemplos de estos factores. Como ya se explicó anteriormente, las vitaminas tienen propiedades antioxidantes y si a esto se le suma que el uso de complementos vitamínicos ayuda a completar una dieta equilibrada, se ha propuesto el uso de suplementos vitamínicos como nueva vía prevención contra el cáncer^{21, 26}.

Gracias al estudio hecho por *Gaziano, 2012* se evidenció que, en la población masculina, la ingesta de Centrum Silver indujo una disminución del riesgo de padecer cáncer de forma general. En la Tabla 9 se recoge como el riesgo de padecer cáncer disminuyó entre los individuos que tomaron Centrum Silver, frente a aquellos que no tomaron ningún complemento multivitamínico, tras 11 años de análisis. También, como se muestra en la Tabla 9, quedó demostrado que el riesgo de morir debido al desarrollo de un cáncer es inferior en aquellos hombres que ingirieron Centrum Silver^{21, 22}. El Riesgo Relativo expuestos en las tablas 9 y 10 hace referencia a la asociación entre el desarrollo de cáncer en pacientes que tomaron complementos frente a aquellos que no lo hicieron.

Tabla 9: Riesgo Relativo de incidencia de cáncer y muerte por cáncer en hombres.

| | n/N tratados | n/N placebo | RR (95% IC) |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------------|
| Desarrolló cáncer | 1290/7317 | 1379/7324 | 0.92 (0.86-0.998) |
| Muerte por cáncer | 403/7317 | 4566/7324 | 0.88 (0.77-1.01) |

Stephen y cols. 2013

Aunque los estudios realizados por *Hercberg, 1998* no encontraron diferencias importantes entre pacientes que desarrollaron cáncer después de la toma de complejos de vitaminas antioxidantes como son la vitamina C (120mg), la vitamina E (30mg) y el B-caroteno (6mg), junto con zinc (20mg) y selenio (100µg) con los que no. Tal y como se refleja en la Tabla 10, cuando se estratificó los resultados según el sexo se vio un efecto protector en hombres.^{23, 24, 28.}

Tabla 10: Riesgo Relativo de la incidencia de cáncer en función del sexo frente al grupo placebo o tratado durante periodo de suplementación.

| | Tratados | Placebo | RR (95% IC) |
|----------------|----------|---------|------------------|
| Mujeres | 187 | 175 | 1.06 (0,87-1,31) |
| Hombres | 91 | 125 | 0.71 (0,53-0,93) |
| Total | 278 | 300 | 0,92 (0,78-1,08) |

Serge Hercberg y cols, 2010

En el mismo estudio se aclaró que el efecto preventivo cesó una vez que se dejó de tomar la suplementación, tal y como se demuestra en la Tabla 11, transcurridos 5 años desde el cese de la toma del complemento multivitamínico, el efecto preventivo desapareció, dando resultados similares entre los pacientes que fueron tratados con los que no²⁸.

Tabla 11: RR de la incidencia de cáncer en función del sexo frente al grupo placebo o tratado durante postperiodo de suplementación.

| | Tratados | Placebo | RR (95% IC) |
|----------------|----------|---------|------------------|
| Mujeres | 96 | 101 | 0,92 (0,69-1,21) |
| Hombres | 116 | 110 | 0,98 (0,75-1,27) |
| Total | 212 | 211 | 0,95 (0,79-1,15) |

Serge Hercberg y cols, 2010

La explicación a este fenómeno podría deberse a una mayor expresión de genes antioxidantes en las mujeres que en los hombres, este hecho se confirmó mediante el estudio genético realizado a nivel mitocondrial por *Borras, 2003* donde se probó que existe un mayor estrés oxidativo en hombres que en mujeres, lo que conlleva un mayor daño oxidativo y por consiguiente un mayor riesgo de padecer este tipo de enfermedades²⁵.

Tras esta revisión bibliográfica se encontraron pocos estudios centrados en el efecto de los complejos multivitaminas en cánceres concretos y su desarrollo. Sin embargo, mediante el estudio prospectivo de *Chau, 2016* se comprobó como suplementos multivitamínicos y/o calcio disminuyeron el riesgo de padecer de cáncer colorrectal hereditario, o síndrome de Lynch. El mecanismo por el que sucede este efecto preventivo aún no está claramente descrito³⁵. Por otra parte, los complejos multivitamínicos no tendrán un efecto preventivo en todos los tipos de cánceres, se comprobó con el estudio hecho por *Sonja, 2014* que el riesgo de padecer algún tipo de cáncer en las zonas superiores del tracto gastrointestinal como son; cáncer de esófago o cáncer gástrico proximal, no se vieron afectados por la toma de suplementos multivitamínicos, sin embargo, se vio que aquellos pacientes con niveles bajos de vitamina C en el suero sanguíneo son más propensos a desarrollar alguno de estos tipos de cáncer, lo que indicó una posible vía preventiva con la suplementación de vitamina C³⁶.

5. CONCLUSIONES

1° - Los complementos vitamínicos cuya composición que superan o rondan las IDR, son eficaces frente a la fatiga cognitiva y física siempre y cuando no se trate de fatiga asociada a un trastorno somático o físico.

2° – La vitamina D no posee una acción directa en la mineralización ósea si se administra sola, sin embargo, los efectos de la combinación de calcio y vitamina D son indistinguibles de los del calcio solo, lo que sugiere que la contribución del consumo de vitamina D es pequeña. Debido al efecto bifásico sobre la densidad ósea concentraciones bajas o altas de vitamina D pueden ser perjudicial en casos de baja concentración de calcio.

3° – No hay evidencias suficientes para afirmar que exista una asociación entre el uso de complejos multivitamínicos y el menor riesgo de sufrir diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, existen evidencias que sugieren el consumo de vitamina C o calcio como posible vía de prevención contra la diabetes mellitus tipo 2.

4° - A pesar de que estudios confirmasen una menor incidencia de cáncer en aquellos hombres que fueron tratados con complejos multivitamínicos, la inexistencia de estudios que aporten un efecto beneficioso para la mujer impide concluir que la toma de complejos multivitamínicos sirva como prevención contra la aparición de cáncer.

6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Santos I, Morán J. 2017. El mercado de los complementos alimenticios en España. Food Consulting and associates. <http://www.foodconsulting.es/wp-content/uploads/El-mercado-de-los-complementos-alimenticios-en-Espana.pdf>
- (2) ENIDE (Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española). AESAN, Madrid, 2011
- (3) Le Gal M, Cathenras P, Strüby K. Pharmaton capsules in the treatment of functional fatigue: A double blind study versus placebo evaluated by a new methodology. *Phytoteraphy Research*. 1996, 10, 49-53
- (4) Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, Figenschau Y, Hansen JB, Grimnes G. No significant effect on bone mineral density by high doses of vitamin D-3 given to overweight subjects for one year. *Journal of nutrition* 2010, 9, 1.
- (5) Islam MZ, Shamim A, Viljakainen HT, et al. Effect of vitamin D, calcium and multiple micronutrient supplementation on vitamin D and bone status in Bangladeshi premenopausal garment factory workers with hypovitaminosis D: a double-blinded, randomised, placebo-controlled 1-year intervention. *The British Journal Nutrition*. 2010, 104, 241–47
- (6) Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011, 129, 107–16.
- (7) Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, Masud T, Hosking DJ. A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NoNOF) Study. *Age and Ageing*. 2004, 33, 45–51.
- (8) Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014, 383, 146-155.
- (9) Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, 4.
- (10) Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007, 370, 657–66.
- (11) Tanaka H, Seino Y. Direct action of 1,25-dihydroxyvitamin D on bone: VDRKO bone shows excessive bone formation in normal mineral condition. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004, 89–90: 343–45.
- (12) Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the “fountain of youth” to mediate healthful aging. *The Journal of Steroid and Biochemistry Molecular Biology*. 2010, 121, 88–97.

- (13) Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, Williams DE, Gregg EW, Bainbridge KE, Saydah SH, Geiss LS. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988–1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*. 2009, 32, 287–294.
- (14) Colino E, López-Capapé M, Alonso M, Barrio R. Diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica. *Anales de Pediatría*. 2005, 62, 174-177.
- (15) Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2004, 24, 816–823
- (16) Song Y, Xu Q, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Chen H. Multivitamins, Individual Vitamin and Mineral Supplements, and Risk of Diabetes Among Older U.S. Adults. *Diabetes Care*. 2011, 34, 108–114.
- (17) Sargeant LA, Wareham NJ, Bingham S, Day NE, Luben RN, Oakes S, Welch A, Khaw KT. Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation into Cancer–Norfolk (EPIC-Norfolk) study: a population-based study. *Diabetes Care*. 2000, 23, 726–732.
- (18) Draznin B, Sussman KE, Kao M, Lewis D, Sherman NA. The existence of an optimal range of cytosolic free calcium for insulin-stimulated glucose transport in rat adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*. 1987, 262, 14385-14388.
- (19) Sanchez M, de la Sierra A, Coca A, Poch E, Giner V, Urbano-Marquez A. Oral calcium supplementation reduces intraplatelet free calcium concentration and insulin resistance in essential hypertensive patients. *Hypertension*. 1997, 29, 531–536.
- (20) Las cifras del cáncer en España 2018. 2018. Sociedad Española de Oncología Médica. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf [Fecha de consulta: 14/05/2018]
- (21) Moyer VA, LeFevre ML, Siu AL, Baumann LC, Curry SJ, Ebell M, García FA, Herzstein J, Owens DK, Phillips WR, Pignone MP, Nicholson WK, Bibbins-Domingo K, Davidson KW, Gillman MW, Kurth AE, Phipps MG. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2014, 160, 558-64.
- (22) Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012, 308, 1871-80.
- (23) Hercberg S, Kesse-Guyot E, Druesne-Pecollo N, Touvier M, Favier A, Latino-Martel P, Briançon S, Galan P. Incidence of cancers, ischemic cardiovascular diseases and mortality during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and minerals supplements: a postintervention follow-up in the SU.VI.MAX Study. *International Journal of Cancer*. 2010, 127, 1875-81.
- (24) Hercberg S, Preziosi P, Briançon S, Galan P, Triol I, Malvy D, et al. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study—design, methods, and

participant characteristics. *Supplementation en Vitamines et Minéraux AntioXydants. Controlled Clinical Trials.* 1998, 19, 336-51.

(25) Borrás C, Sastre J, García-Sala D, Lloret A, Pallardó FV, Viña J. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radical Biology and Medicine.* 2003, 34, 546-552

(26) Viña J, Gomez-Cabrera MC, Borrás C. Fostering antioxidant defences: up-regulation of antioxidant genes or antioxidant supplementation? *British Journal of Nutrition* 2007, 98, 36-40.

(27) Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. Vitamin and Mineral Supplements in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine.* 2013, 159, 824-834.

(28) Hercberg S, Kesse-Guyot E, Druesne-Pecollo N, Touvier M, Favier A, Latino-Martel P, Brianc S, Galan P. Incidence of cancers, ischemic cardiovascular diseases and mortality during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and minerals supplements: a postintervention follow-up in the SU.VI.MAX Study. *International Journal of Cancer.* 2010, 127, 1875-81.

(29) Moreiras, O, Carbajal Á, Cabrera L, Cuadrado C. 2016. *Tablas de composición de alimentos.* Ediciones Pirámide SA. Madrid.

(30) Kennedy DO, Haskell CF, Robertson B, Reay J, Brewster-Maund C, Luedemann J, Maggini S, Ruf M, Zangara A, Scholey AB. Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (*Paullinia cupana*). *Appetite.* 2008, 50, 506-513.

(31) Haskell CF, Robertson B, Jones E, Forster J, Jones R, Wilde A, Maggini S, Kennedy DO. Effects of a multivitamin/mineral supplement on cognitive function and fatigue during extended multitasking. *Human Psychopharmacology.* 2010, 25, 448-61.

(32) Wesnes K, Luthringer R, Ambrosetti L, Edgar C, Petrini O. The effects of a combination of panax ginseng, vitamins and minerals on mental performance, mood and physical fatigue in nurses working night shifts: a double-blind, placebo-controlled trial. *Current Topics in Nutraceutical Research.* 2003, 1, 169-174.

(33) Sahni S, Mangano KM, Kie DP, Tucker KL, Hannan MT. Dairy Intake Is Protective against Bone Loss in Older Vitamin D Supplement Users: The Framingham Study. *The Journal of Nutrition.* 2017, 147, 645–652.

(34) Patel R, Collins D, Bullock S, Swaminathan R, Blake GM, Fogelman I. The Effect of Season and Vitamin D Supplementation on Bone Mineral Density in Healthy Women: A Double-Masked Crossover Study. *Osteoporosis International.* 2001, 12, 319–325.

(35) Chau R, Dashti SG, Ouakrim DA, Buchanan DD, Clendenning M, Rosty C, Winship IM, Young JP, Giles GG, Macrae FA, Boussioutas A, Parry S, Figueiredo JC, Levine AJ, Ahnen DJ, Casey G, Haile RW, Gallinger S, Le Marchand L, Thibodeau SN, Lindor NM, Newcomb PA, Potter JD, Baron JA, Hopper JL, Jenkins MA, Win AK. Multivitamin,

calcium and folic acid supplements and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *International Journal of Epidemiology*, 2016, 940–953

(36) Sonja PD, Hollenbeck A, Schatzkin A, Abnet CC. A Prospective Study of Vitamin and Mineral Supplement Use and the Risk of Upper Gastrointestinal Cancers. *Plos One*. 2014, 9, 88774.

(37) Instituto Nacional del Cancer. 2018. Diccionario de Cáncer. [Fecha de consulta 13/06/2018]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/densidad-mineral-osea>.