

EL ROL DE LOS MICRONUTRIENTES PARA UNA VIDA SALUDABLE

RESUMEN

Los micronutrientes son esenciales para la vida y una salud óptima. La conexión entre ingesta suficiente y salud a largo plazo, cognición, desarrollo saludable desde la infancia hasta la vida adulta y envejecimiento saludable es cada vez más corroborada por la ciencia y por las organizaciones de salud. El aumento de la expectativa de vida no siempre está asociado a una vida saludable. Existe un riesgo mayor de desarrollo de enfermedades no transmisibles, que son el motivo más importante de problemas de salud y muertes en la sociedad moderna. La nutrición es uno de los factores de estilo de vida modificables que está relacionada al envejecimiento saludable. Estudios sobre el consumo de alimentos y ejercicios de mapeado de la nutrición revelaron que las poblaciones de muchos países en todo el mundo presentan niveles inadecuados de micronutrientes. Enfrentar ese problema puede acontecer en niveles diferentes: promoviendo niveles de ingesta adecuados en la población en general (*prevención general*), aconsejando el aumento de los niveles de ingesta para los grupos de riesgo, por ejemplo, gestantes y recién nacidos (*prevención indicada*) y aconsejando el aumento de los niveles de ingesta para aquellos en situación de riesgo genético para determinadas enfermedades (*prevención relacionada a enfermedades*). Simultáneamen-

te, es importante asegurar que los niveles de consumo de energía, que actualmente superan los niveles recomendados en muchos países, sean apropiados para el sexo, edad y estilo de vida. Nuevos desarrollos en las aplicaciones móviles permiten que el público en general evalúe su salud y son un primer paso para capacitar e incentivar al público a participar activamente en la creación de una vida más saludable. Para facilitar aún más ese escenario y enfocar mejor el problema de la insuficiencia o deficiencia de micronutrientes, los esfuerzos actuales y futuros deben incluir la colaboración entre científicos, industria y autoridades de salud.

INTRODUCCIÓN

Los micronutrientes son esenciales para la vida y una salud óptima. La expectativa de vida en la mayoría de los países sigue aumentando; un análisis reciente de la expectativa de vida entre 1990 y 2010 muestra un aumento de dos años en la expectativa de vida por cada década (Kirkwood, 2008). Sin embargo, una vida más larga ni siempre significa una vida saludable; el 50% de los años ganados fueron de salud debilitada debido a un aumento de las enfermedades no transmisibles, que son evidentemente el principal motivo de los problemas de salud y muertes en la actualidad (Salomon et al., 2012). De hecho, los cinco principales factores de riesgo

para enfermedades en muchos países de Latinoamérica incluyen el estilo de vida y enfermedades no transmisibles: fumar, riesgos dietarios, tensión arterial elevada, alto índice de masa corporal y sedentarismo (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2010). Es sorprendente que tres de los cinco principales factores de riesgo están asociados a la nutrición. Más específicamente, esos tres factores de riesgo pueden estar relacionados con los micronutrientes, que son las vitaminas y minerales esenciales para la vida y salud óptima. Los micronutrientes solamente pueden ser obtenidos por medio de una dieta adecuada y son necesarios para el crecimiento, funcionamiento diario, salud, y para prevenir el surgimiento de enfermedades. Hay evidencias de que los factores de estilo de vida, incluyendo la nutrición, tienen efectos significativos en la salud y bienestar. Sin embargo, cada vez más las evidencias de estudios de consumo de alimentos sugieren que la ingesta de micronutrientes en muchos países no alcanza los niveles recomendados (Troesch, Hoefl, McBurney, Eggersdorfer, & Weber, 2012). Las razones para eso incluyen cambios en el estilo de vida y hábitos alimenticios, con un aumento del número de personas que comen fuera y aumento de la ingesta de alimentos procesados (Cohen, 2008). Aunque la ingesta insuficiente de micronutrientes no resulta en

consecuencias inmediatas para una persona, el impacto y efectos de largo plazo sobre la salud y bienestar son muchas veces descuidados. Con miras a identificar, fomentar e implementar soluciones nutricionales que promuevan una vida saludable, es fundamental entender el rol de los micronutrientes en el proceso.

El rol de la nutrición ha cambiado de sólo satisfacer el hambre a dietas saludables, en función de una serie de cambios a lo largo de las últimas décadas. La demografía cambió con el envejecimiento de la población y urbanización, mientras una población creciente de pocos ingresos caracteriza los cambios socioeconómicos. Nuevos conocimientos científicos comenzaron a definir el rol de la nutrición y de los micronutrientes con relación a la salud y bienestar. Es importante reconocer que la nutrición es uno de los muchos factores relacionados a la genética y estilo de vida que componen la trayectoria del envejecimiento. Sin embargo, la nutrición desempeña un rol esencial en la vida diaria y es, por ende, uno de los factores relacionados al estilo de vida más importantes que necesitan ser abordados con relación a la salud. Además, estudios han reportado que la desnutrición ya en el útero hasta los 24 meses - el llamado intervalo de 1000 días - tiene efectos perjudiciales para el desarrollo cognitivo y salud física posteriores (Bryce et al., 2008), destacando la importancia de una buena nutrición desde el inicio de la vida.

La teoría de la selección (Ames, 2006) diferencia tres estatus de micronutrientes: deficiente, insuficiente y óptimo. Sólo el status de ingesta óptima de micronutrientes, en el cual todos los micronutrientes están presentes en concentraciones ideales, ofrece salud, bienestar y vitalidad a largo plazo. Las deficiencias de micronutrientes resultan en enfermedades como el escorbuto, en el caso de deficiencia de vitamina C, defectos en el tubo neural, como con-

secuencia de la insuficiencia de folato, o ceguera como resultado de la deficiencia de vitamina A. A pesar de la gran disponibilidad de alimentos, las enfermedades relacionadas a la deficiencia de nutrientes aún acontecen en la actualidad. Las consecuencias de la ingesta insuficiente de micronutrientes son más difíciles de definir, ya que pueden surgir mucho más tarde durante la vida. La insuficiencia de micronutrientes generalmente lleva a un aumento del riesgo de enfermedades no transmisibles.

En un nivel biológico, generalmente podemos decir que los micronutrientes interactúan con factores de estrés oxidativo, metabólico e inflamatorio asociados con la edad y, por ende, desempeñan un rol fundamental en la determinación del impacto de largo plazo de los factores de estrés relacionados al envejecimiento (van Ommen et al., 2008). Una ingesta sub-óptima de micronutrientes impacta el efecto de los factores de estrés relacionados al envejecimiento, lo que puede resultar en daños a las proteínas celulares o genes con consecuencias para la vida saludable.

PREVENCIÓN GENERAL

Resultados de estudios recientes de consumo de alimentos en los Países Bajos, Alemania, Reino Unido y Estados Unidos muestran deficiencias claras en la ingesta de micronutrientes en los cuatro países (Troesch et al., 2012). Cerca del 25% de la población general de esos presenta una ingesta insuficiente de tiamina, riboflavina, niacina y vitaminas B₆ y B₁₂, y más del 50% de la población en general no consume una cantidad suficiente de ácido fólico y vitaminas A, D, E y C. Los datos disponibles para países de Latinoamérica indican una ingesta inadecuada de vitaminas para la población general; sin embargo, un mayor número de estudios representativos de la población es necesario.

La vitamina D en la actualidad es un tema prominente en relación al en-

vejecimiento saludable. El Institute of Medicine (IOM) en los EE.UU., la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la Endocrine Society recomiendan un estatus más elevado de al menos 75 nmol/L. Infelizmente, el consumo de vitamina D de la población de muchos países no alcanza los niveles ideales recomendados (Hilger et al., 2014). El estatus de vitamina D de la población general en algunos países varía entre 50 y 75 nmol/L, mientras que la ingesta en las poblaciones de otros países ni siquiera llega a 50 nmol/L. Curiosamente, pese a ser un continente asoleado, ningún país de Latinoamérica alcanzó el nivel deseable de 75 nmol/L, según lo recomendado por la Endocrine Society.

El mapeado del estatus de vitamina D mundialmente dejó claro que la ingesta insuficiente de micronutrientes no está limitada a un único país (Brouwer-Brolsma et al., 2013). Más aún, se trata de un problema mundial (Holick et al., 2012) que exige colaboración en una escala global. Por lo tanto, esfuerzos conjuntos continuos son realizados para proveer más evidencias sobre el beneficio de los micronutrientes para la salud y bienestar. En la actualidad, programas basados en la evidencia sobre fortificación de alimentos con vitamina D para la población en general están en vigor para enfocarse en la deficiencia de vitamina D (Holick et al., 2011). Las evidencias disponibles también sugieren que la edad y el sexo aparentemente afectan la ingesta de micronutrientes, ya que los hombres generalmente parecen presentar una mayor ingesta de micronutrientes que las mujeres, y la menor ingesta de muchos micronutrientes aparentemente surge alrededor de la adolescencia (van Rossum et al., 2011). En el caso de la vitamina D, los niveles de ingesta aún dependen de la exposición a la luz solar y complexión (Health Council of the Netherlands, 2012). Esos datos son importantes para enfocarse en grupos de riesgo específicos.

PREVENCIÓN INDICADA

Institutos de salud pública y de nutrición en algunos países recomiendan el aumento de la ingesta (más allá de los requerimientos nutricionales) de determinados micronutrientes en grupos de riesgo, como mujeres que desean quedar embarazadas o gestantes, y ancianos. Aumentar la ingesta de ácido fólico es recomendado en mujeres previo al embarazo, para ayudar en el desarrollo del feto (Obican, Finnell, Mills, Shaw, & Scialli, 2010). La ingesta prenatal de micronutrientes (incluyendo hierro y ácido fólico) y suplemento alimenticio precoz también fueron reportados como reduciendo la mortandad infantil en las comunidades pobres de Bangladesh (Persson et al., 2012). Además, estudios sugieren que la ingesta de vitamina D por las madres durante la gestación reduce los problemas respiratorios en niños de tres años (Camargo et al., 2007). Además, los especialistas recomiendan la ingesta de niveles suficientes de vitamina D por las mujeres embarazadas para disminuir el riesgo de bajo peso al nacimiento y ataques epilépticos en recién nacidos (Health Council of the Netherlands, 2012).

Un suplemento de vitamina D también es recomendado para niños pequeños (7,5-10 $\mu\text{g}/\text{día}$ adicionales) para reducir el riesgo de raquitismo y para ancianos con más de 70 años (10-20 $\mu\text{g}/\text{día}$ adicionales) para reducir el riesgo de fracturas óseas (Health Council of the Netherlands, 2012).

Estudios recientes sobre el rol de los micronutrientes en la prevención de enfermedades llevaron a resultados promisorios. Un estudio doble ciego aleatorizado (Lappe, Travers Gustafson, Davies, Recker, & Heaney, 2007) demostró que la ingesta de 1400-1500 mg de calcio y 1100 UI de vitamina D₃ por día redujo el riesgo de cáncer en comparación con el placebo. Diversos otros estudios en humanos también constataron que niveles más elevados de vitamina D pueden reducir el riesgo de diabetes,

esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares y cáncer colorrectal (Touvier et al., 2011).

Una mayor ingesta de vitamina E ha sido benéfica en el caso de Enfermedad de Alzheimer, contribuyendo de manera significativa para aproximadamente 36 millones de personas en el mundo que sufren de demencia. Además, la Enfermedad de Alzheimer es la cuarta principal causa de muerte en los países industrializados y su incidencia debe aumentar drásticamente conforme la expectativa de vida de la población sigue aumentando, haciendo de esa enfermedad un problema global creciente. La ingesta recomendada de vitamina E es de 15 mg por día para la población en general. Entre tanto, Dysken et al. (Dysken et al., 2014) reportaron que un dosis diaria de 2000 mg de vitamina E retarda el avance de la Enfermedad de Alzheimer leve o moderada. Es importante destacar que el estudio también demostró que la ingesta de 2000 mg de vitamina E era segura. Por lo tanto, este aumento de la ingesta de vitamina E se puede justificar para aquellos en situación de riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer, o que ya presentan esa enfermedad en un nivel leve o moderado. Esta constatación no es sólo altamente relevante para las personas afectadas, sino también es importante para los sistemas de salud, ya que no existen soluciones farmacéuticas para la Enfermedad de Alzheimer por el momento.

PREVENCIÓN RELACIONADA CON LA GENÉTICA

Aunque los estudios mencionados arriba describan resultados importantes, estudios adicionales son necesarios antes que los institutos de salud pública consideren que hay pruebas suficientes para hacer recomendaciones claras para grupos de riesgo específicos. En verdad, crear recomendaciones generales es aún más complicado en función del rol de la genética y tendencia para una

medicina y nutrición personalizadas. Es cada vez más importante entender mejor el rol de la genética en el riesgo de enfermedades, con miras a adaptar las orientaciones nutricionales para atender perfiles de riesgo específicos. La nutrigenómica es el campo de estudio que investiga la interacción entre nutrición y genes. La nutrición puede disminuir el riesgo de enfermedades (genéticas) o ayudar en el desarrollo saludable (Virmani, Pinto, Binienda, & Ali, 2013). Por ejemplo, una alta ingesta de nutrientes con propiedades antioxidantes viene demostrando reducir el riesgo de degeneración macular relacionado con la edad en personas con riesgo genético (Ho et al., 2011). Asimismo, pacientes diabéticos con el genotipo llamado haptoglobina 2-2 - relacionado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares - pueden disminuir su riesgo de eventos cardíacos al aumentar la ingesta de vitamina E hasta 400 mg, debido a la función antioxidante de esa vitamina (Costacou, Ferrell, & Orchard, 2008; Milman et al., 2008). Esto posee gran relevancia, ya que el 40% de la población en las sociedades occidentales es afectada por este polimorfismo y visto que la diabetes está creciendo.

Entre tanto, los genes también tienen un efecto sobre cómo las personas responden a los alimentos. La fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad genética en la cual el cuerpo es incapaz de procesar la fenilalanina, que está presente en la mayoría de los alimentos que contienen proteínas. Niveles excesivamente elevados de fenilalanina están asociados a lesiones cerebrales. Por lo tanto, los individuos que sufren de fenilcetonuria pueden necesitar de dietas adaptadas (National Institute of Child Health and Human Development, 2014). Una enfermedad metabólica genética más común es la intolerancia a la lactosa, donde el cuerpo no produce lactasa suficiente para digerir azúcares naturales en productos lácteos. La intolerancia a la lactosa puede impe-

dir que las personas consuman calcio suficiente por medio de su dieta y un suplemento adecuado puede ser necesario (Heaney, 2013) and lactose intolerance.

Yendo un poco más allá, el consumo de frutas, verduras y proteínas es algo moderadamente hereditario (Martin, Lee, Couch, Morrison, & Woo, 2011). Además de eso, el consumo de frutas y verduras posee efectos genéticos subyacentes en el IMC en la edad adulta, lo que sugiere que hay una correlación genética entre esos factores. A pesar de que más estudios sobre la correlación genética entre la ingesta de alimentos y resultados en salud sean necesarios, estos resultados proporcionan informaciones importantes para orientar las intervenciones específicas relacionadas con el exceso de peso e insuficiencia de nutrientes.

INFORMANDO Y EDUCANDO A LAS PERSONAS

Por último, pero ciertamente no menos importante, cada individuo es responsable por mantener su salud de la mejor manera posible. Ofrecer la mejor educación e información es esencial para alcanzar ese objetivo. El público debe ser informado sobre los beneficios de los niveles de ingesta adecuada de micronutrientes.

Además de la educación pasiva de la población en general, la tecnología moderna permite el uso de herramientas electrónicas de salud (e-health) para evaluar activamente y dar feedback sobre la salud personal. Por ejemplo, aplicaciones de teléfonos celulares actualmente son ampliamente utilizados para monitorizar temas de salud al medir el número de pasos diarios, estándares de sueño, período de descanso y aun la presión arterial. Además, ellos permiten el fácil acceso a informaciones importantes, como las necesidades diarias de energía y contenidos de nutrientes de los alimentos. Como los nuevos desarrollos en esa área están avanzando rápidamente, es

una posibilidad real que aplicaciones que conecten esas mediciones al genoma personal y polimorfismos de nucleótido único (SNPs) pueden no estar muy distantes. La ventaja de las herramientas descritas es que ellas dan un feedback personalizado y un individuo puede seguir y acompañar los requisitos nutricionales de acuerdo con su estilo de vida. Las informaciones proveerán orientaciones sobre el cuerpo, actividades y, por último, un puntaje de salud personalizado. Las informaciones pueden ser usadas para la orientación personal y contribuir a un estilo de vida saludable y activo de los individuos y de las sociedades. Como se destacó anteriormente, las recomendaciones nutricionales pueden variar de acuerdo con factores de riesgo personal y características de la población. Por lo tanto, es importante la participación profesional en la interpretación de los datos de salida, de manera que estas aplicaciones puedan ser utilizadas en un modo responsable.

INICIATIVAS EN MARCHA

Como se mencionó anteriormente, la colaboración internacional es necesaria para enfrentar la insuficiencia o deficiencia de micronutrientes, con el enfoque cambiando hacia el rol de la nutrición en el envejecimiento saludable. El Estudio *Do-Health* es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado con 2.150 ancianos de Alemania, Austria, Suiza, Francia y Portugal, que envuelve colaboradores de 10 universidades para investigar el rol de la vitamina D y ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) en mejorar el envejecimiento saludable (Do-Health, 2014). Además, el ensayo analiza cómo la implementación de programas de prevención de enfermedades, eficaces y ampliamente aplicables, puede reducir los costos de salud. Los individuos involucrados reciben un suplemento con 2000 UI de vitamina D o un suplemento con 1000 mg de omega 3, o una combinación de esos dos productos. Además, los

participantes deben complementar el suplemento con ejercicios diarios. La inscripción para el estudio fue concluida en varios centros participantes y los resultados finales son esperados en tres años.

Los estudios de salud actuales también están tendiendo hacia la medicina y tratamiento personalizados. Sin embargo, la nutrición personalizada aún no está ampliamente implementada. La Food4Me (food4me.org, 2014), que incluye 25 colaboradores de universidades y de la industria, tiene como objetivo determinar la viabilidad de la nutrición personalizada y generar orientaciones sobre las mejores prácticas sobre la base de hallazgos científicos. Se prevé que los resultados de esos estudios, cuando se comunican ampliamente, deben incentivar a los consumidores y gobiernos a actuar y considerar dietas balanceadas, complementadas con suplementos cuando fuere necesario.

DENSIDAD ENERGÉTICA DE LOS NUTRIENTES

Es importante no sólo abordar la ingesta adecuada de micronutrientes, sino también asegurar que la ingesta adecuada de micronutrientes acontezca en combinación con un consumo energético o de calorías adecuado. En Holanda, la recomendación es un consumo energético de 2.500 kcal/día para hombres físicamente activos y 2.000 kcal/día para mujeres (Voedingscentrum, 2011). Sin embargo, el consumo diario de energía es mucho mayor en todo el mundo - incluyendo grupos poblacionales en Latinoamérica - en un rango de 2850 a 3666 kcal/día (Organización para la Alimentación y Agricultura de las Naciones Unidas, 2014). Este consumo energético excesivo, combinado con un comportamiento preponderantemente sedentario, conduce a varias enfermedades, como obesidad y diabetes (Hu, Li, Colditz, Willett, & Manson, 2003). Autoridades en nutrición recomiendan una dieta variada compuesta por alimentos

provenientes de granos, verduras, frutas, productos lácteos y proteínas para asegurar la ingesta adecuada de macro y micronutrientes (Voedingscentrum, 2011). Sin embargo, conforme a lo discutido anteriormente, la insuficiencia de nutrientes es muy común en todo el mundo. Hay una oportunidad para que el sector de alimentos desempeñe un rol importante en la provisión de alimentos nutritivos y de bajas calorías a precios accesibles, que reflejen mejor las necesidades alimenticias de los estilos de vida actuales. La implementación de productos con un equilibrio adecuado de nutrientes y energía ofrece beneficios para el individuo y la sociedad, conforme la carga del sobrepeso y obesidad aumenta en muchos países.

CONCLUSIÓN

En resumen, la vida saludable es una inversión para toda la vida. Ella comienza en la ventana de oportunidad de los primeros 1.000 días y exige un hábito responsable de ejercicios y alimentación adecuada a lo largo de toda la vida. Los nuevos conocimientos científicos ofrecerán nuevas oportunidades para el envejecimiento saludable. En la actualidad, los esfuerzos científicos están concentrándose en la nutrición personalizada como un nuevo método para enfrentar la insuficiencia y deficiencia de micronutrientes. Aunque el genoma sea fijo y determinado por los padres, hay diversos factores que son modificables y los individuos pueden cuidar de ellos, entre otros a través de la nutrición. Aunque seguir las guías puede contribuir para un estilo de vida saludable, éstas no son suficientes por sí solas: es de extrema importancia que los científicos, la industria y las autoridades de salud colaboren para educar y comunicarse con el público en general para facilitar los cambios reales de comportamiento que promueven una vida saludable.

REFERENCIAS

- Ames, B. N. (2006). *Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(47), 17589-17594. doi: 10.1073/pnas.0608757103
- Brouwer-Brolsma, E. M., Bischoff-Ferrari, H. A., Bouillon, R., Feskens, E. J., Gallagher, C. J., Hypponen, E., . . . de Groot, L. C. (2013). *Vitamin D: do we get enough? A discussion between vitamin D experts in order to make a step towards the harmonisation of dietary reference intakes for vitamin D across Europe*. *Osteoporos Int*, 24(5), 1567-1577. doi: 10.1007/s00198-012-2231-3
- Bryce, J., Coitinho, D., Darnton-Hill, I., Pelletier, D., Pinstrup-Andersen, P., Maternal, & Child Undernutrition Study, G. (2008). *Maternal and child undernutrition: effective action at national level*. *Lancet*, 371(9611), 510-526. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61694-8
- Camargo, C. A., Jr, Rifas-Shiman, S. L., Litonjua, A. A., Rich-Edwards, J. W., Weiss, S. T., Gold, D. R., . . . Gillman, M. W. (2007). *Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age*. *Am J Clin Nutr*, 85(3), 788-795.
- Cohen, D. A. (2008). *Obesity and the built environment: changes in environmental cues cause energy imbalances*. *Int J Obes (Lond)*, 32 Suppl 7, S137-142. doi: 10.1038/ijo.2008.250
- Costacou, T., Ferrell, R. E., & Orchard, T. J. (2008). *Haptoglobin genotype: a determinant of cardiovascular complication risk in type 1 diabetes*. *Diabetes*, 57(6), 1702-1706. doi: 10.2337/db08-0095
- DO-HEALTH. (2014). *VitaminD3-Omega3-Home Exercise- HeALTHy Ageing and Longevity Trial*. Retrieved 26 May, 2014, from <http://do-health.eu/wordpress/project/study-description/>
- Dysken, M. W., Sano, M., Asthana, S., Vertrees, J. E., Pallaki, M., Llorente, M., . . . Guarino, P. D. (2014). *Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial*. *JAMA*, 311(1), 33-44. doi: 10.1001/jama.2013.282834
- food4me.org. (2014). Retrieved 26 May, 2014, from <http://www.food4me.org>
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2014). Retrieved 26 May, 2014, from http://www.fao.org/hunger/en/-jfmulticontent_c130584-2
- Health Council of the Netherlands. (2012). *Evaluation of dietary reference values for vitamin D*.
- Heaney, R. P. (2013). *Dairy intake, dietary adequacy, and lactose intolerance*. *Adv Nutr*, 4(2), 151-156. doi: 10.3945/an.112.003368
- Hilger, J., Friedel, A., Herr, R., Rausch, T., Roos, F., Wahl, D. A., . . . Hoffmann, K. (2014). *A systematic review of vitamin D status in populations worldwide*. *Br J Nutr*, 111(1), 23-45. doi: 10.1017/S0007114513001840
- Ho, L., van Leeuwen, R., Witteman, J. C., van Duijn, C. M., Uitterlinden, A. G., Hofman, A., . . . Klaver, C. C. (2011). *Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and omega-3 fatty acids: the Rotterdam study*. *Arch Ophthalmol*, 129(6), 758-766. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.141
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., . . . Weaver, C. M. (2012). *Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited*. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(4), 1153-1158. doi: 10.1210/jc.2011-2601
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., . . . Endocrine, S. (2011). *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(7), 1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
- Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., & Manson, J. E. (2003). *Televi-*

sion watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA*, 289(14), 1785-1791. doi: 10.1001/jama.289.14.1785

Institute for Health Metrics and Evaluation. (2010, 5 March 2013). *Global Burden of Diseases Profile: Netherlands*. Retrieved 26 May, 2014, from http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/country_profiles/GBD/ihme_gbd_country_report_netherlands.pdf

Kirkwood, T. B. (2008). A systematic look at an old problem. *Nature*, 451(7179), 644-647. doi: 10.1038/451644a

Lappe, J. M., Travers-Gustafson, D., Davies, K. M., Recker, R. R., & Heaney, R. P. (2007). Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 85(6), 1586-1591.

Li, K., Kaaks, R., Linseisen, J., & Rohrmann, S. (2012). Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart*, 98(12), 920-925. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301345

Lytle, L. A., Himes, J. H., Feldman, H., Zive, M., Dwyer, J., Hoelscher, D., . . . Yang, M. (2002). Nutrient intake over time in a multi-ethnic sample of youth. *Public Health Nutr*, 5(2), 319-328. doi: 10.1079/PHN2002255

Marie Curie Agein Network Marriage. (2014). Retrieved 26 May, 2014, from <http://ageingnetwork.eu>

Martin, L. J., Lee, S. Y., Couch, S. C., Morrison, J., & Woo, J. G. (2011). Shared genetic contributions of fruit and vegetable consumption with BMI in families 20 y after sharing a household. *Am J Clin Nutr*, 94(4), 1138-1143. doi: 10.3945/ajcn.111.015461

Milman, U., Blum, S., Shapira, C., Aronson, D., Miller-Lotan, R., Anbinder, Y., . . . Levy, A. P. (2008). Vitamin E supplementation reduces cardiovascular events in a subgroup of middle-aged individuals with both type 2 diabetes mellitus and the haptoglobin 2-2 genotype: a prospective double-blinded clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(2), 341-347. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.153965

National Institute of Child Health and Human Development. (2014, 30 November 2012). *Phenylketonuria (PKU)*. Retrieved 26 May, 2014, from <http://www.nichd.nih.gov/health/topics/pku/conditioninfo/Pages/default.aspx>

Obican, S. G., Finnell, R. H., Mills, J. L., Shaw, G. M., & Scialli, A. R. (2010). Folic acid in early pregnancy: a public health success story. *FASEB J*, 24(11), 4167-4174. doi: 10.1096/fj.10-165084

Persson, L. A., Arifeen, S., Ekstrom, E. C., Rasmussen, K. M., Frongillo, E. A., Yunus, M., & Team, M. I. S. (2012). Effects of prenatal micronutrient and early food supplementation on maternal hemoglobin, birth weight, and infant mortality among children in Bangladesh: the MINIMat randomized trial. *JAMA*, 307(19), 2050-2059. doi: 10.1001/jama.2012.4061

Qawasm, A., Landeros-Weisenberger, A., Leckman, J. F., & Bloch, M. H. (2012). Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics*, 129(6), 1141-1149. doi: 10.1542/peds.2011-2127

Salomon, J. A., Wang, H., Freeman, M. K., Vos, T., Flaxman, A. D., Lopez, A. D., & Murray, C. J. (2012). Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859), 2144-2162. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61690-0

San-Cristobal, R., Milagro, F. I., & Martinez, J. A. (2013). Future challenges and present ethical considerations in the use of personalized nutrition based on genetic advice. *J Acad Nutr Diet*, 113(11), 1447-1454. doi: 10.1016/j.jand.2013.05.028

Touvier, M., Chan, D. S., Lau, R., Aune, D., Vieira, R., Greenwood, D. C., . . . Norat, T. (2011). Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20(5), 1003-1016. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1141

Troesch, B., Hoefl, B., McBurney, M., Eggersdorfer, M., & Weber, P. (2012). Dietary surveys indicate vitamin intakes below recommendations are common in representative Western countries. *Br J Nutr*, 108(4), 692-698. doi: 10.1017/S0007114512001808

van Ommen, B., Fairweather-Tait, S., Freidig, A., Kardinaal, A., Scalbert, A., & Wopereis, S. (2008). A network biology model of micronutrient related health. *Br J Nutr*, 99 Suppl 3, S72-80. doi: 10.1017/S0007114508006922

van Rossum, C. T. M., Franssen, H. P., Verkaik-Kloosterman, J., Buurma-Rethans, E. J. M., & Ocké, M. C. (2011). Dutch national food consumption survey 2007-2010.

Virmani, A., Pinto, L., Binienda, Z., & Ali, S. (2013). Food, nutrigenomics, and neurodegeneration--neuroprotection by what you eat! *Mol Neurobiol*, 48(2), 353-362. doi: 10.1007/s12035-013-8498-3

Voedingcentrum. (2011). *Richtlijnen voedselkeuze* (pp. 1-66).

* Dr. Manfred Eggersdorfer es profesor de Envejecimiento Saludable, University Medical Center Groningen. Nutrition Science & Advocacy - DSM Nutritional Products.



DSM Nutritional Products
www.dsm.com