

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA**



INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS "JOSÉ MATAIX"

**UTILIZACION NUTRITIVA DE LA LECHE DE CABRA EN SINDROME DE
MALABSORCION. ESTUDIO DEL METABOLISMO LIPIDICO Y MINERAL
(HIERRO, COBRE Y CINC)**

TESIS DOCTORAL

JUAN CARLOS ROBLES GUTIERREZ

2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: Juan Carlos Robles Gutiérrez

ISBN: 978-84-9125-300-6

URI: <http://hdl.handle.net/10481/40277>

**Esta memoria de la Tesis Doctoral forma parte del Proyecto de Investigación
AL196-1024-C02-02, subvencionado por la Comisión Interministerial de Ciencia y
Tecnología (CICYT).**



D^a M^a Inmaculada López Aliaga. Catedrática de Fisiología de la Universidad de Granada.

D^a M^a José Muñoz Alférez. Profesora Titular de Fisiología de la Universidad de Granada.

D^a Margarita Sánchez Campos. Catedrática de Fisiología de la Universidad de Granada.

INFORMAN:

Que el trabajo de investigación que se expone en la Memoria de Tesis Doctoral: **“Utilización nutritiva de la leche de cabra en síndrome de malabsorción. Estudio del metabolismo lipídico y mineral (hierro, cobre y cinc)”**, ha sido realizado bajo nuestra dirección por el Licenciado D. Juan Carlos Robles Gutiérrez y emitimos un **INFORME FAVORABLE** y **AUTORIZAMOS** su **PRESENTACIÓN** para aspirar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extendemos el presente informe en Granada a 14 de Noviembre de 2014.



**MEMORIA QUE PRESENTA EL LDO. D. JUAN CARLOS ROBLES
GUTIÉRREZ PARA ASPIRAR AL GRADO DE DOCTOR POR LA
UNIVERSIDAD DE GRANADA**

ESTA TESIS DOCTORAL HA SIDO REALIZADA BAJO LA DIRECCIÓN DE:

Prof. Dra.
D^a M^a Inmaculada López Aliaga

Prof. Dra.
D^a M^a José Muñoz Alférez

Prof. Dra.
D^a Margarita Sánchez Campos

Doctorando
D. Juan Carlos Robles Gutiérrez

El doctorando D. JUAN CARLOS ROBLES GUTIERREZ, y los directores de la tesis D^a M^a Inmaculada López Aliaga, D^a M^a José Muñoz Alférez y D^a Margarita Sánchez Campos garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a 14 de Noviembre de 2014



Quisiera transmitir mi agradecimiento a todos aquellos que, con su ilusión, cariño y esfuerzo han hecho posible que realice un sueño, en especial:

A la Prof. Dra. Margarita Sánchez Campos, por acogerme en su grupo de investigación para la realización de esta Tesis, por sus grandes dotes de Maestra, por su tiempo y dedicación y saberme transmitir la ilusión por la investigación.

Mi admiración y agradecimiento más especial a dos Dras que siempre han estado a mi lado, con cariño y entrega, guiándome, aconsejándome, dos trabajadoras incansables que han sabido sacar tiempo para mí aún cuando no lo tenían, sin vosotras un sueño se habría perdido, mi sueño, por todo muchas gracias.

A Prof. Dra. Inmaculada López Aliaga, mi Directora de Tesis
A Prof. Dra. María José Muñoz Alferez, mi Directora de Tesis

Al Prof. Dr. Miguel Moreno Prieto anterior Director del Departamento de Fisiología de la Universidad de Granada y a la actual Directora la Prof. Dra. María López-Jurado, por aceptarme en el Departamento.

Al Prof. Dr. José Mataix Verdú, Director del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INYTEA) en el periodo de realización de la presente Tesis y al Prof. Dr. Jesús Rodríguez Huertas, actual Director del INYTEA, por poner a mi disposición las instalaciones de este Instituto.

A mis compañeras Mara, Patricia y Elena, con las que compartí momentos insustituibles de trabajo y amistad de las que he aprendido.

A todos los que me han ayudado de una manera u otra a alcanzar un sueño, mi Doctorado.

Doy gracias a Dios por concederme todo lo anterior, un privilegio.

“El hombre encuentra a Dios detrás de cada puerta que la ciencia logra abrir”.

Albert Einstein.

A mis hijos y mi mujer, mi vida.

A mi madre y mi padre los que me dieron la vida.

ÍNDICE

1. OBJETO.....	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	5
2.1. Grasa en la nutrición.....	7
2.1.1. Introducción.....	7
2.1.2. Requerimientos.....	7
2.1.3. Digestión y absorción de la grasa.....	9
2.1.3.1. Triglicéridos de cadena larga.....	9
2.1.3.2. Triglicéridos de cadena media.....	10
2.2. Hierro en la nutrición.....	15
2.2.1. Introducción.....	15
2.2.2. Fuentes alimentarias de hierro.....	15
2.2.3. Interacciones con otros nutrientes.....	17
2.2.4. Funciones del hierro.....	21
2.2.5. Utilización nutritiva de hierro.....	24
2.2.5.1. Requerimientos.....	24
2.2.5.2. Absorción.....	26
2.2.5.3. Transporte y almacenamiento intracelular.....	29
2.2.5.4. Transferencia del hierro a la circulación.....	30
2.2.5.5. Regulación de la absorción de hierro.....	30
2.2.5.6. Distribución del hierro en el organismo.....	32
2.2.5.7. Reciclado del hierro.....	33
2.2.5.8. Eliminación de hierro.....	35
2.2.5.9. Regulación de la homeostasis del hierro.....	36
2.2.6. Deficiencias de hierro y anemia ferropénica.....	43
2.3. Cobre en la nutrición.....	49
2.3.1. Introducción.....	49
2.3.2. Fuentes alimentarias de cobre.....	50
2.3.3. Interacciones con otros nutrientes.....	51
2.3.4. Funciones del cobre.....	52
2.3.5. Utilización nutritiva del cobre.....	54
2.3.5.1. Requerimientos.....	54
2.3.5.2. Absorción.....	55
2.3.5.3. Transporte del cobre.....	57

2.3.5.4. Depósitos de cobre en el organismo.....	57
2.3.5.5. Eliminación.....	57
2.4. Cinc en la nutrición.....	58
2.4.1. Introducción.....	58
2.4.2. Fuentes alimentarias de cinc.....	59
2.4.3. Interacciones con otros nutrientes.....	60
2.4.4. Funciones del cinc.....	61
2.4.5. Utilización nutritiva del cinc.....	63
2.4.5.1. Requerimientos.....	63
2.4.5.2. Absorción.....	64
2.4.5.3. Transporte	66
2.4.5.4. Eliminación.....	66
2.5. Leche de cabra.....	67
2.5.1. Introducción.....	67
2.5.2. Características organolépticas.....	69
2.5.3. Composición de la leche de cabra.....	70
2.5.3.1. Proteínas.....	72
2.5.3.2. Glúcidos.....	74
2.5.3.3. Lípidos	75
2.5.3.4. Composición mineral.....	78
2.5.3.5. Composición vitamínica.....	80
2.5.3.6. Factores bioactivos.....	82
2.6. Resección intestinal.....	83
2.6.1. Introducción.....	83
2.6.2. Síndrome de intestino corto.....	84
2.6.3. Adaptación intestinal tras la resección.....	86
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	82
3.1. Diseño experimental.....	89
3.2. Dietas utilizadas.....	92
3.3. Intervención quirúrgica: resección intestinal.....	96
3.4. Postoperatorio y mantenimiento de los animales.....	97
3.5. Índices biológicos.....	99
3.6. Técnicas analíticas.....	100
3.6.1. Materia seca.....	100

OBJETO

1. OBJETO

La resección intestinal es una situación patológica un tanto complicada, en la que el organismo de repente se encuentra enfrentado con una malabsorción de nutrientes debido por una parte a la disminución de superficie absorbente y por otra a la mayor velocidad de tránsito intestinal y en consecuencia un menor tiempo de contacto de los nutrientes con la mucosa intestinal.

Aunque es bien conocida la respuesta compensatoria del intestino remanente que conlleva importantes cambios morfológicos y fisiológicos, la capacidad de esta respuesta adaptativa para paliar la malabsorción intestinal dependerá de la proporción de intestino extirpado, del lugar de la resección (proximal o distal), del tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica, del tipo de nutrición utilizado tras la operación (enteral o parenteral) y de la composición de la dieta, entre otros factores.

Desde un punto de vista experimental esta metodología es muy útil para profundizar en el conocimiento de la fisiología digestiva así como en la capacidad de adaptación del organismo ante una situación carencial. Las resecciones de intestino delgado también han sido muy utilizadas para conocer la relación entre morfología y eficacia digestiva y metabólica de nutrientes.

Estudios previos llevados a cabo por nuestro grupo de investigación, “Alimentación, Nutrición y Absorción” (AGR-206), han puesto de manifiesto que tras la resección del 50% de intestino delgado distal el aprovechamiento digestivo de la grasa y la utilización nutritiva de minerales tales como hierro, cobre y cinc se encuentran afectados negativamente.

La búsqueda de un alimento natural que ayudara a paliar, al menos en parte, los efectos negativos de la resección intestinal sobre el aprovechamiento nutritivo de nutrientes nos llevó a estudiar la leche. La leche de las distintas especies de rumiantes, directamente o como derivados lácteos, es un alimento de importancia excepcional para la población en cualquier etapa de la vida. La leche puede ser considerada como una fuente de macro y micronutrientes, además de contener un número de compuestos activos que tienen un papel significativo tanto en la nutrición como en la protección de la salud.

La leche de cabra, en particular, es de gran interés para su investigación en el síndrome de malabsorción intestinal dada su fácil digestión, buena tolerancia y alto valor nutricional. Tiene unas características nutricionales altamente beneficiosas, con un perfil lipídico muy favorable dado su alto contenido en ácidos grasos de cadena media de fácil digestión y

absorción y ácidos grasos esenciales, así mismo es una fuente excelente de proteínas de alta calidad. También es una fuente importante de vitaminas A, D, E, tiamina, riboflavina y niacina y entre los minerales destacan el calcio y fósforo que, al encontrarse en asociación con la caseína de la leche presentan una alta digestibilidad.

En base a estos antecedentes, el objeto de la presente Memoria es estudiar, en el síndrome de malabsorción causado por la resección del 50% de intestino delgado distal, los efectos del consumo de leche de cabra, en comparación con la de vaca, la más comúnmente consumida, sobre la utilización digestiva de grasa y parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo lipídico (colesterol total, colesterol-HDL y triglicéridos) y hepático (transaminasas GOT/ASAT y GPT/ALAT). Así mismo se estudia la utilización digestiva y metabólica de hierro, cobre y cinc mediante la técnica de balance metabólico y la concentración de los mismos a nivel de distintos órganos implicados en su regulación homeostática, con el fin de conocer como la utilización nutritiva de estos minerales puede incidir en la distribución y destino metabólico de los mismo

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2.1. GRASA EN LA NUTRICIÓN

2.1.1. Introducción

Ya en 1827 Willian Prout, médico inglés, reconoció la importancia de la materia grasa en la nutrición además de los ya aceptados como son hidratos de carbono y proteínas (Prout, 1827).

Las grasas y lípidos representan un grupo heterogéneo de compuestos caracterizados por su insolubilidad en agua que pueden clasificarse en seis grupos principales: ácidos grasos, triglicérido, fosfolípidos, lípidos que no contienen glicerol, lípidos combinados con otros compuestos (glucolípidos) y lípidos dietéticos

Las grasas son la principal fuente de energía obtenida de los alimentos aportando por término medio, al ser oxidados, 9Kcal/g. Por otra parte desempeñan una función reguladora ya que el colesterol es un precursor de hormonas y de la vitamina D. También son responsables de la absorción y transporte de las vitaminas liposolubles (A, D, K y E) y de sustancias con actividad antioxidante, como los carotenoides y compuestos fenólicos, que se encuentran disueltas en ellas, por ultimo podemos destacar la función estructural de colesterol y fosfolípidos en las membranas biológicas. La grasa es el agente palatable por excelencia, es decir, contribuye a la palatabilidad de la dieta y, por tanto, a su aceptación. Las grasas contienen ciertos ácidos grasos que el hombre no puede sintetizar y que, por tanto, son considerados como nutrientes esenciales, siendo el más importante el ácido linoleico

2.1.2. Requerimientos

En relación a las ingestas recomendadas para la población española revisadas en 2013 (Moreiras y col., 2013), no se señalan ingestas recomendadas de grasa pero se aconseja que su aporte a la energía total no sobrepase el 30-35%. El ácido linoleico debe suministrar entre 2-6% de la energía.

Los objetivos nutricionales (ON) son recomendaciones dietéticas cuantitativas y cualitativas determinados macro y micronutrientes, enmarcadas en la política nutricional del

país y dirigidas a toda la población con el objeto de conseguir un óptimo estado de salud y especialmente para prevenir las enfermedades crónicas degenerativas más prevalentes en la actualidad (cardiovasculares, obesidad, diabetes, algunos tipos de cáncer, osteoporosis, etc.). Incluyen aquellos nutrientes para los que hay evidencia científica suficiente sobre su papel en la salud y en la prevención de enfermedades crónicas actuando como factores de riesgo o de protección. Por ejemplo, en el caso de los lípidos, no sólo es importante aportar una cantidad mínima para suministrar ácidos grasos esenciales, para que la dieta sea palatable y también energética (>25% kcal) sino que en la actualidad es también necesario marcar una ingesta máxima, que se recomienda no superar (<35% kcal), para prevenir algunas enfermedades crónicas y especialmente la enfermedad cardiovascular.

Según los objetivos nutricionales para la población española (FAO/WHO, 2008; EFSA, 2009; SENC, 2011), el rango aceptable de distribución para la grasa total y ácidos grasos es el siguiente:

Rango aceptable de distribución de macronutrientes	
Grasa total	Grasa total < 30% o < 35% VCT (si se consumen aceites monoinsaturados en alta proporción (aceite de oliva))
AGS	< 7-8% VCT
AGP	5% VCT
AGM	20% (La diferencia)
Calidad de la grasa	
AGP/AGS	≥ 0,5
(AGP+AGM)/AGS	≥ 2
n-3 AGP Ácido α -linolénico	2 g/día // 0,5-1% VCT
n-6 AGP Ácido linoleico	10 g/día // 2,5-9% VCT
EPA + DHA	250 mg/día
Relación n-6/n-3	4/1-5/1
Colesterol	< 300 mg/día // < 100 mg/1.000 kcal (en dietas de unas 2.500 kcal)
Ácidos grasos trans	< 1% VCT // < 3 g/día

2.1.3. Digestión y absorción de la grasa

2.1.3.1. Triglicéridos de cadena larga

La digestión y absorción de la grasa se produce en el intestino delgado, donde los lípidos se convierten inicialmente en compuestos más polares. En el estómago se termina la separación mecánica de la grasa, comenzada en la cavidad bucal, de los demás nutrientes (Alfin-Slater y col., 1987).

La hidrólisis y absorción de los triglicéridos que contienen ácidos grasos de cadena larga, requiere unas condiciones poco ácidas, una apropiada lipasa, sales biliares y células absorbivas especializadas. Todas estas condiciones se van encontrando en el lumen y mucosa de la parte alta del intestino delgado.

Se ha demostrado que las glándulas cercanas a la faringe secretan lipasa, que actúa en el estómago para hidrolizar los triglicéridos de cadena larga (Hamosh y col., 1975), formando compuestos que pueden contribuir a una mayor emulsión de la grasa.

La emulsión de la grasa penetra en el duodeno distal en pequeñas porciones reguladas. Dicha emulsión se mezcla en el duodeno con la bilis y lipasa pancreática. Esta lipasa es la principal enzima implicada en la lipólisis de la grasa en el intestino (Alfin-Slater y col., 1987).

La lipasa pancreática ataca a las moléculas de triglicéridos específicamente y en secuencias en la posición 1 y 3, formando primeramente los 1,2-diglicéridos y liberando una molécula de ácido graso, y posteriormente da lugar a 2-monoglicérido y otra molécula de ácido graso (Patton, 1980).

Los ácidos grasos insaturados son hidrolizados más rápidamente que los saturados (Hoffman y col., 1964).

La actividad de la lipasa pancreática es inhibida por un exceso de sales biliares. Sin embargo, otra enzima producida por el páncreas, la colipasa, se une a las sales biliares, evitándose de esta forma la inhibición de la lipasa (Alfin-Slater y col., 1987)

La unidad enzimática que hace reacción con la emulsión de lípidos es el complejo de colipasa-sales biliares-lipasa (Borgstrom, 1975). Los ácidos grasos libres y los 2-

monoglicéridos se combinan con las sales biliares conjugadas para formar una microemulsión que facilita la entrada de las grasas a la mucosa.

La isomerización parcial del 2-monoglicérido puede producirse en ese momento, además de la hidrólisis adicional a glicerol y ácidos grasos, catalizada por una lipasa monoglicérida presente en la fracción microsómica de la mucosa (Senior y Isselbacher, 1961). El glicerol soluble en agua es absorbido rápidamente por transporte pasivo.

Las sales biliares conjugadas, que son esenciales para la microemulsión o formación de micelas, no son absorbidas a través de la mucosa con los ácidos grasos y los monoglicéridos sino que penetran de nuevo en la luz del intestino delgado distal y son recicladas a través del hígado y la bilis otra vez al intestino a través de la circulación enterohepática (Dowling, 1972).

La síntesis de los ácidos biliares se incrementa durante la ingesta de alimentos y disminuye con el ayuno (Ghytom, 1976).

El papel más significativo de las sales biliares en la absorción de los lípidos, es el de la solubilización de estos, además producen una estimulación de la secreción de agua por el intestino delgado y grueso (Simmonds, 1972).

Una vez llegados los ácidos grasos y los monoglicéridos a la membrana celular, con su alta concentración de lípidos, pueden penetrar por difusión, puesto que son liposolubles (Westergaad, 1976). Cuando ya están dentro de las células, se reesterifican a triglicéridos por vía de un glicerolfosfato, gracias al glicerol obtenido a partir de varias fuentes, o mediante acetilación directa de 2-monoglicérido.

El último paso de la absorción de la grasa es la formación de quilomicrones que son resultados de una combinación de triglicéridos, fosfolípidos y apoproteína. Estos quilomicrones se dirigen vía linfática hacia los tejidos para la utilización de la grasa (Brooks, 1983; St-Onge y col., 2002).

2.1.3.2. Triglicéridos de cadena media

Los triglicéridos de cadena media (MCT) contienen ácidos grasos saturados con una longitud de 6 a 12 carbonos (St-Onge y col., 2002), como son el ácido caproico (C6:0), el ácido caprílico (C8:0), ácido cáprico (C10:0) y ácido láurico (C12:0). Si bien el ácido láurico presenta

propiedades intermedias entre los ácidos grasos de cadena media y los ácidos grasos de cadena larga. Se encuentran en algunos aceites como el de coco o el de palma, cuyo contenido en ácidos grasos de cadena media supera el 50% del total de ácidos grasos, y en una pequeña proporción en otros productos naturales como la leche bovina en la que C6:0-C10:0, constituyen del 4 al 12% del total de ácidos grasos (Jensen, 2002), existiendo grandes diferencias entre especies, así la leche de cabra puede contener un 50% más ácidos grasos de cadena media que la de vaca (López-Aliaga y col., 2005). También pueden producirse por hidrólisis de los aceites de coco o palma después de la fase de filtración de los ácidos grasos de cadena media y posterior reesterificación de los mismos. Los triglicéridos de cadena media obtenidos contienen principalmente ácido octanoico y decanoico en una relación de 50:50 a 80:20 (Bach y col., 1996)

Tabla 1. Ácidos grasos saturados comunes en grasas y aceites de la dieta

Nombre común	Nombre sistemático	Abreviatura	Fuentes principales
Butírico	butanoico	C4:0	Grasa láctea
Caproico	hexanoico	C6:0	Grasa láctea
Caprílico	octanoico	C8:0	Grasa láctea, aceites de coco y de palma.
Cáprico	decanoico	C10:0	Grasa láctea, aceites de coco y de palma.
Láurico	dodecanoico	C12:0	Aceite de coco, aceite de palma.
Mirístico	tetradecanoico	C14:0	Grasa láctea, aceite de coco, aceite de palma.
Palmítico	hexadecanoico	C16:0	La mayoría de grasas y aceites.
Esteárico	octadecanoico	C18:0	La mayoría de grasas y aceites.
Araquídico	eicosanoico	C20:0	Aceite de cacahuete.
Behénico	docosanoico	C22:0	Aceite de cacahuete.
Lignocérico	tetracosanoico	C24:0	Aceite de cacahuete.

En la Tabla 1 se muestran algunos de los ácidos grasos saturados de la dieta más comunes, los cuales proceden principalmente de grasas animales y lácteas. También se han observado niveles considerables de SFA en algunos aceites tropicales, especialmente en los aceites de palma y de coco.

Los MCT presentan un punto de fusión más bajo, menor tamaño de partícula, son líquidos a temperatura ambiente y proporcionan 8,25 kcal/g o menos frente a las 9,2 kcal/g de los triglicéridos de cadena larga (LCT) (Traul y col., 2000).

La importancia que adquiere el extremo hidrófilo carboxil en relación al resto de la molécula y el menor tamaño molecular de lo AGCM, permite que sean solubles en líquidos fisiológicos, mientras que los AGCL son prácticamente insolubles. Electrolitos débiles, a pH neutro se encuentran muy ionizados, hecho que favorece aún más la solubilidad en los fluidos biológicos. En la sangre, los hace mucho más probable que se utilicen como energía y que sea menos probable que se depositen como grasa corporal (Clegg, 2010).

El relativo bajo peso molecular y la hidrosolubilidad de los MCT va a facilitar la acción de las enzimas digestivas, haciendo que la hidrólisis sea más rápida y completa que la de los LCT.

A diferencia de los LCT, la digestión de los MCT comienza a producirse ya en el estómago. La lipasa gástrica, prácticamente sin acción sobre los LCT, puede iniciar la hidrólisis de los MCT transformándolos en ácido grasos y glicerol. Aunque con la dieta normal, la lipólisis gástrica se considera insignificante en el proceso de digestión de la grasa, puede alcanzar gran importancia cuando la proporción de grasa en forma de MCT en la dieta es elevada.

El pequeño tamaño molecular y la gran hidrosolubilidad de estos triglicéridos, hace que en la luz intestinal los MCT sean hidrolizados a ácidos grasos libres por la lipasa pancreática a un ritmo cinco veces superior a la hidrólisis de los LCT. La tasa de hidrólisis de los triglicéridos por la lipasa pancreática depende de la longitud de la cadena, es más activa frente a los triglicéridos con ácidos grasos con cadena corta que larga (Roberts y col., 1982).

Por estas propiedades que los definen, en determinadas situaciones patológicas como en la insuficiencia pancreática, en las que aparece un déficit o ausencia de sales biliares o lipasa pancreática o ambas, pueden ser absorbidos intactos como MCT. Son hidrolizados en el interior de la célula de la mucosa, por las lipasas intracelulares (LPL), transformando los acilglicerol en ácidos grasos libres de cadena media y glicerol. Esta lipólisis intracelular se acompaña de una rápida eliminación de ácidos grasos en la célula. De cualquier manera, la absorción en forma de ácidos grasos libres de cadena media es dos veces más rápida que la de los ácidos grasos procedentes de la hidrólisis de los LCT.

A diferencia de los ácidos grasos libres derivados de la hidrólisis de los LCT, que se reesterifican en las células intestinales para formar nuevamente LCT, y que deberían unirse a proteínas y fosfolípidos, dando lugar a quilomicrones para entrar al sistema linfático los AGCM pasan a través de las células epiteliales sin restricciones a los MCT y, presumiblemente, por su solubilidad en agua, se absorben directamente en la circulación portal (St-Onge y col., 2002).

Se ha visto, que en la ingestión conjunta de MCT y LCT existe una mayor preferencia por la absorción de los MCT, de forma que estos inhiben parcialmente la absorción de los LCT, produciendo así una mayor absorción de esteroides. En la absorción de los esteroides se requiere que estos sean incorporados a micelas y se transporten incorporados a los quilomicrones, proceso que no tiene lugar en la absorción de los AGCM (Bach y col., 1982).

El transporte de los AGCM por la sangre puede hacerse como ácidos grasos libres o fijados a la albumina. Estudios de solubilidad y fijación proteica señalan que la fijación es menor conforme disminuye la longitud de la cadena del ácido graso, por lo que los MCT tendrán menor afinidad a esta fijación que los LCT. Por otra parte, parece ser, que la fijación de los ácidos grasos a la albúmina enlentece la entrada en las células del ácido graso para su oxidación, al mismo tiempo que proporciona un medio de transporte al hígado (García Unciti, 1996)

El menor tamaño molecular de los AGCM, su alta solubilidad y la fracción no fijada a la albúmina, va a acelerar la entrada de AGCM en las células y va a permitir una eliminación más rápida de los mismos del torrente sanguíneo.

El metabolismo de los AGCM se produce en todo el organismo. Si bien es cierto, que el hígado juega un papel inmediato importante en la oxidación de AGCM, la cetogénesis inducida por MCT y en el catabolismo de las emulsiones de grasa basadas en MCT.

La beta-oxidación de los MCT es más rápida, debido a que los AGCM no requieren la presencia de carnitina para ser oxidados en la mitocondria. Como consecuencia de esta rápida oxidación, los AGCM no pueden almacenarse en el hígado ni en tejido adiposo resultando más rápida la sensación de saciedad (St-Onge y col., 2002). Estudios experimentales realizados en ratas avalan esta información, al probar que con la administración de cantidades equivalentes de MCT y LCT, el peso de la rata no aumentaba en el caso de aquellas a las que se les ha administrado MCT (St-Onge y col., 2002). Lo que indica que los MCT no se almacenan en el tejido adiposo, sino que se metabolizan totalmente (Macarulla y Goñi, 1990).

Esta mayor facilidad en la beta-oxidación de los AGCM produce un aumento del consumo de oxígeno y del gasto energético, de manera que esto se va traduciendo en una disminución del valor energético de los MCT.

El papel de los tejidos extrahepáticos en el metabolismo de los MCT es menos importante, salvo en la utilización de los cuerpos cetónicos. A nivel extrahepático se ve aumentado por la administración de MCT vía intravenosa. La infusión de grandes cantidades de MCT a los tejidos origina, por hidrólisis de los mismos, AGCM que darían lugar a los mismos fenómenos y seguirán las mismas rutas metabólicas que en el hígado (García Unciti, 1996).

Con un aclaramiento más rápido y una oxidación más completa en el hígado y tejidos que los LCT, los MCT aportan rápidamente energía, a pesar de su menor valor calórico. Esta energía va a ser aportada en forma de ácidos grasos oxidados y cuerpos cetónicos, y va a ser liberada en el hígado y tejidos extrahepáticos.

El hecho de que la Acil-CoA sintetasa de cadena larga tenga mayor afinidad por los AGCL y de que la enzima específica de los AGCM (la Acil-CoA sintetasa de cadena media) se encuentre en la matriz mitocondrial, va a favorecer la activación o acilación de los AGCM en el interior de la mitocondria, donde tendrá lugar la oxidación. Una pequeña parte de los AGCM pueden ser activados en el citoplasma por la Acil-CoA sintetasa de cadena larga.

Experimentos con ratas han mostrado que la entrada rápida en el interior de la mitocondria se produce en el hígado, riñón y corazón, pero no ocurre así en las células de la musculatura esquelética, en las que la ausencia de Acil-CoA sintetasa de cadena media en la matriz mitocondrial, conduce a que la acilación de los AGCM se produzca en el citosol de la célula. (Bach y col., 1989).

El Acetil-CoA generado por la beta-oxidación de los AGCM puede participar en la síntesis “de novo” de ácidos grasos. Raramente son esterificados en el hígado, por lo que es comprensible pensar que no inducen a la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad. Pero en recién nacidos parece que la incorporación de AGCM a los lípidos estructurales es importante.

2.2. EL HIERRO EN LA NUTRICIÓN

2.2.1. Introducción

El Fe es un elemento vital para el ser humano. Aunque, se encuentra en cantidades mínimas en el organismo, es un nutriente esencial para el metabolismo celular y la respiración aeróbica, participa en numerosos procesos biológicos indispensables para la vida, como el transporte de oxígeno a través de la hemoglobina, la fosforilación oxidativa, el metabolismo de neurotransmisores y la síntesis de DNA y RNA ya que se encuentra como componente de enzimas y otros complejos moleculares (Olivares y col., 2010).

Sin embargo, por ser un metal de transición, su exceso conduce a toxicidad y muerte celular como consecuencia de la formación de especies reactivas de oxígeno (Britton y col., 1994; Leonarduzzi y col., 1997; Bao y col., 2012). Esta toxicidad se debe a la habilidad del Fe libre de generar, en conjunción con el oxígeno, radicales hidroxilos que pueden causar peroxidación de las membranas lipídicas y otros constituyentes celulares (Crichton y col., 2002). Por esta razón, la absorción, concentración y estado redox de este metal, deben ser regulados cuidadosamente: si la cantidad de Fe presente es escasa, se produce anemia y si se encuentra en exceso, causa daño en los órganos por siderosis. A pesar de dicha toxicidad no existe un mecanismo eficiente para la eliminación (Adamson, 2012).

2.2.2. Fuentes alimentarias de hierro

La biodisponibilidad está definida como la eficiencia con la cual el Fe obtenido de la dieta es utilizado biológicamente (Wienk y col., 1999), depende del tipo de Fe que se suministre en los alimentos, de la cantidad del mismo, de la combinación de alimentos en una comida, el estado nutricional del Fe y de algunos eventos que requieran modificar la movilización de Fe entre los tejidos o la absorción del mismo como: la eritropoyesis aumentada, la hipoxia y las infecciones (Hallberg y col., 1998; Gaitán y col., 2006). La absorción de Fe se encuentra aumentada durante la deficiencia del metal, las anemias hemolíticas y en la hipoxia, mientras que en los procesos infecciosos o inflamatorios existe una reducción de la absorción del mismo.

Varios factores afectan la biodisponibilidad del Fe de la dieta. La tasa de absorción depende del estatus de Fe del individuo, es decir, del nivel de este nutriente en los depósitos del organismo. Una baja cantidad de Fe en los depósitos implica una mayor tasa de absorción.

Individuos con anemia ferropénica son capaces de absorber entre un 20 y un 30% del Fe presente en la dieta, mientras que un individuo sin anemia solo absorbe un 5-10% del total ingerido (Zlotkin, 2001; Conrad y Umbreit, 2002).

La deficiencia de Fe asociada a la nutrición, donde las dietas tienen bajo contenido de Fe hemo y alto aporte de Fe no hemo, tienen una baja biodisponibilidad, debido a los inhibidores presentes en las dietas ricas en productos de origen vegetal y pobres en carnes.

El Fe es el único micronutriente cuya biodisponibilidad se puede determinar directamente, lo que se logra mediante técnicas que cuantifican la cantidad de una dosis de los isótopos radioactivos Fe^{55} o Fe^{59} , o bien de los isótopos estables Fe^{57} o Fe^{58} , que se incorpora a la hemoglobina. Se asume como constante que entre el 80-90% del metal absorbido se usa para la síntesis de hemoglobina. Debido a que no hay una vía específica de excreción, es posible utilizar indistintamente los términos de biodisponibilidad y absorción (Fairweather-Tait, 2001).

En la dieta, el Fe se encuentra como Fe hemo en las carnes, o como Fe no hemo (inorgánico) en los alimentos de origen vegetal, las sales minerales y algunos alimentos de origen animal como la leche y los huevos (Fairweather-Tait, 2001; Swain y col., 2007).

El Fe no hemo es la mayor fuente del mineral en la dieta de las poblaciones de los países en vías de desarrollo. El Fe hemo se halla en las carnes (rojas y blancas) y la sangre, también existe un contenido muy bajo de Fe hemo en las semillas de las plantas, asociado a los anillos tetrapirrólicos de la clorofila, el sirohemo, la fitocromobilina e incluso al grupo hemo (Santana y col., 1998). A pesar del alto contenido de Fe no hemo de los alimentos, su biodisponibilidad varía desde menos del 1% hasta un 20%, esto se debe a que otros nutrientes de la dieta pueden aumentar o disminuir la eficiencia con la cual es solubilizado y/o reducido por el pH gástrico, compitiendo por el transportador DMT1 en la membrana apical del enterocito o afectando el metabolismo del metal. Sólo uno de estos efectos o la combinación de varios hace que algunos compuestos tengan importancia como inhibidores o estimuladores de la biodisponibilidad del Fe (Sandstrom, 2001; Miret y col., 2003).

Tabla 3. Contenido en Fe de algunas fuentes alimentarias (modificado de Yip, 2000)

Fuente	Ración	Fe (mg)
Tofu	1/4 de bloque	6.22
Ostras	6 (medianas)	5.04
Patata con piel	1/2 patata, cocida	2.75
Riñones	1/2 taza, cocinados	2.60
Melaza	1 cucharada sopera	3.50
Ternera	100g, cocinado	2.31
Zumo de ciruelas	Un vaso de 250 ml	2.27
Carne de pollo	100g, cocinado	1.13

2.2.3. Interacciones con otros nutrientes

-Potenciadores de la absorción del Fe no hemo

El ácido ascórbico (vitamina C) y otros ácidos orgánicos tales como el cítrico, málico, tartárico y láctico tienen efecto potenciador sobre la absorción del Fe no hemo, tienen la cualidad de aumentar la biodisponibilidad del Fe y su efecto se atribuye a la capacidad que estos compuestos tienen para reducir el Fe no hemo y mantener su solubilidad a pH alto, por lo tanto, aumentan la cantidad de Fe^{+2} que es más soluble en el lumen duodenal (Teucher y col., 2004).

La vitamina C potencia fuertemente la absorción de Fe no hemo, reduciendo el Fe férrico de la dieta (Fe^{3+}) a Fe ferroso (Fe^{2+}) y formando un complejo absorbible Fe-ácido ascórbico. Así pues para que la absorción de Fe sea efectiva deben ingerirse en la misma comida los alimentos ricos en Fe y los que aportan ácido ascórbico (Toxqui y col., 2010).

La carne, el pescado y las aves aparte de proporcionar Fe hemo altamente absorbible, también potencian la absorción de Fe no hemo. Alimentos como la carne y el pescado contienen el denominado “factor carne” que incrementa la absorción de Fe. Este factor parece estar constituido por una serie de péptidos que se liberan durante la digestión de estos alimentos proteicos, los cuales se combinarían con el Fe formando complejos solubles y lo protegerían de

otros componentes inhibitorios de la dieta permitiendo su absorción de una manera más eficiente (Hurrell y col., 2006). También se ha descrito que fracciones de hidratos de carbono (glucosaminoglicanos) (Huh y col., 2004) o fosfolípidos (Armah y col., 2008), presentes de forma natural en la carne pueden estar involucrados. Este efecto positivo no se observaba con la proteína animal contenida en la clara de huevo o en la leche, la cual tiene grandes cantidades de coalbúmina (proteína quelante del metal) y caseína (proteína que oxida el Fe^{2+}) (Bjorn-Rasmussen y Hallberg, 1979; Hurrell y col., 1988; Emery, 1992; Gaitán, 2006), por lo tanto, al efecto de las proteínas sobre la absorción del Fe no hemo se le conoce como "factor cárnico".

Los ácidos grasos saturados y el aceite de oliva, también favorecen la absorción de Fe, mientras que la grasa más insaturada, particularmente el ácido linoleico y los omega-3 (ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico) en exceso pueden reducir la biodisponibilidad de éste (Pérez-Granados y col., 2005).

Vitamina A (Retinol): Es usual que las deficiencias de vitamina A y Fe coexistan en los países en vías de desarrollo y está claramente establecido que las estrategias para mejorar el estado nutricional del Fe tengan mayor efectividad cuando se realiza suplementación del metal y de vitamina A. La combinación de vitamina A con Fe se usa para mejorar la anemia ferropénica. El mecanismo mediante el cual estos dos micronutrientes interaccionan no está dilucidado, sin embargo se ha postulado que esta vitamina es necesaria para la movilización de las reservas de Fe y para la reutilización del mismo durante la hematopoyesis, (Bloem, 1995; Gaitán, 2006), los animales con deficiencia de vitamina A muestran un acumulación aumentado de Fe en hígado y bazo, sugiriendo que el déficit de vitamina A deteriora el mecanismo de movilización de los depósitos de Fe (Roodenburg y col., 1996), por otro lado, es posible que la vitamina A y los β -carotenos contribuyan en mantener la solubilización del Fe no hemo contenido en alimentos ricos en algunos compuestos que lo fijan en el lumen e impiden su absorción, tal como ocurre con los fitatos y polifenoles (García-Casal y col., 1998; Gaitán, 2006).

-Inhibidores de la absorción del Fe no hemo:

El ácido fítico presente en las legumbres, el arroz y granos enteros, si bien en las legumbres y los cereales tienen un alto contenido de Fe no hemo, no se considera una buena fuente de Fe, ya que también son ricos en fitatos (mio-inositol hexafosfato) (Hurrell, 2003). Este compuesto une eficientemente varios metales en el duodeno inhibiendo su absorción (Agte, 2005). Debido a que las dietas de los países en vías de desarrollo son pobres en carne y ricas en legumbres y cereales, se le ha atribuido al fitato una gran responsabilidad en la génesis de las

anemias ferropénicas. El efecto inhibitorio del fitato sobre la absorción del Fe no hemo se relaciona proporcionalmente con la cantidad del compuesto que se encuentra en los alimentos (Hallberg y Hulthen, 2000).

La pérdida de los grupos fosfato del mio-inositol hexafosfato genera los derivados mioinositol pentafosfato, tetrafosfato, trifosfato, difosfato y monofosfato. Esta degradación es catalizada por fitasas o por las temperaturas de cocción de los alimentos que podrían favorecer la absorción del Fe no hemo, debido a que se ha comprobado que los compuestos con menos de 5 grupos fosfato tienen una capacidad muy reducida para interferir con la biodisponibilidad de los micronutrientes minerales (Sandberg y col., 1999; Hurrell y col., 2003). Dentro de los programas de fortificación encaminados a prevenir las deficiencias del Fe, se contempla la adición de ácido ascórbico, debido a que al promover la reducción del metal, disminuye la cantidad de Fe^{3+} que es la forma del metal que se fija al fitato.

Actualmente la industria alimentaria intenta disminuir el contenido de fitatos utilizando fitasas (capaces de degradar el ácido fítico), además se están manipulando genéticamente algunas plantas, con el fin de producir alimentos bajos en el compuesto y de este modo disminuir la incidencia de deficiencias de Fe (Gibson y col., 2003).

Pequeñas cantidades de ácido fítico (de 5 a 10 mg) pueden reducir la absorción de Fe no hemo en un 50% (Fairbanks, 1999; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2004).

Polifenoles (taninos): Estos compuestos presentes en ciertas frutas, verduras, café, té y especias (orégano), pueden inhibir de forma notable la absorción de Fe no hemo, ya que se combinan con el metal formando un compuesto insoluble. Este efecto se reduce en presencia de la vitamina C (Fairbanks, 1999; Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2004).

Proteínas vegetales: Las proteínas de la soja (tofu), tienen un efecto inhibitorio en la absorción de Fe no hemo, que no depende del contenido en ácido fítico (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2004).

Algunos minerales: La absorción del Fe no hemo se ve afectada por distintos minerales con propiedades fisicoquímicas similares en cierta medida al Fe, entre los que se encuentran el Zn, Mn, Cu y Ca (Reddy y Cook, 1997). Se ha estudiado el efecto de estos minerales en la biodisponibilidad del Fe (Sharp, 2004). El efecto de estos minerales se debe a que compiten por los transportadores de membrana de los enterocitos, modifican el estado de oxidación o interfieren en el metabolismo del Fe (Sandstrom, 2001).

La interacción del Ca y el Fe es de particular importancia, debido a que, además de afectar la biodisponibilidad del Fe no hemo, es el único micronutriente implicado en la

disminución de la biodisponibilidad del Fe hemo. Es sabido que el efecto del Ca sobre la biodisponibilidad del Fe es dosis dependiente, no teniendo efectos a dosis menores a 40 mg de Ca y cuando es más de 300 mg de Ca la biodisponibilidad del Fe disminuye hasta en un 50% (Hallberg y col., 1991; Gaitán, 2006). El Ca y el Fe no hemo compiten por el transportador DMT1, lo cual explica este efecto.

Sin embargo, López-Aliaga y col. (2000), estudiaron la influencia de la leche de cabra y vaca sobre la utilización digestiva y metabólica de Fe y Ca en ratas adultas. Este estudio demostró el efecto beneficioso de la leche de cabra, que favorece la utilización de Fe y Ca, y minimiza la interacción entre estos dos minerales. Cuando el Ca se consume junto al Fe en una comida, el Ca disminuye la absorción de Fe hemo como el no hemo. En cuanto al efecto sobre el Fe hemo, se reconoce que disminuye su biodisponibilidad cuando los dos minerales se administran en solución, pero no cuando se administra en comidas completas, es donde no se puede aislar el efecto de otros inhibidores (Grinder-Pedersen y col., 2004), a pesar de que el transporte del Fe hemo a través de la membrana apical del enterocito es diferente al del Fe no hemo, el DMT1 también esté implicado en el efecto del Ca sobre la biodisponibilidad del Fe hemo (Roughead y col., 2005).

Actualmente, estudios más recientes realizados en células Caco2 han observado que el Ca puede modificar la expresión y la funcionalidad del DMT1 y la FPN, afectando por tanto la absorción en la membrana apical y el flujo de Fe a la circulación a través de la membrana basal (Thompson y col., 2010; Lönnerdal, 2010). Parece ser que este efecto es a corto plazo y que se podría producir una adaptación del organismo a largo plazo, lo que explicaría por qué se observa el efecto inhibitor del Ca en estudios de absorción pero no en estudios de intervención de periodos más largos (Lönnerdal, 2010).

El Zn y el Fe no hemo compiten por el transportador DMT1, por lo tanto, en teoría, existe una disminución de la biodisponibilidad recíproca entre ambos microminerales. Sin embargo, los estudios realizados indican que a pesar de que cuando se ingieren ambos metales en solución en relaciones de Zn:Fe mayores a 5:1, la biodisponibilidad del Fe se disminuye hasta en un 56%. Este efecto no se ve cuando la misma relación molar de los metales se consume en una mezcla de alimentos (Arredondo y Núñez, 2005). Díaz-Castro y col., en 2009 encontraron que el consumo de leche de cabra resultaba beneficioso dado su contenido en vitaminas C y D (Alfárez y col., 2006). Sus especiales características nutricionales contribuyen a una mayor biodisponibilidad de Fe y Zn en situación de ferodeficiencia en ratas que consumen dieta basada en leche de cabra (Alfárez y col., 2006; Campos y col., 2007; Nestares y col., 2008; Díaz-Castro y col., 2009).

El efecto del Cu sobre la biodisponibilidad del Fe es paradójico, inicialmente, el Cu fue reconocido como un factor antianémico debido a que la suplementación de este metal mejoraba las anemias ferropénicas, independientemente, de la suplementación con Fe, actualmente se sabe que la ceruloplasmina es una enzima dependiente de Cu implicada en la absorción intestinal y la movilización del Fe entre los distintos tejidos (Sharp, 2004) de esta forma, las deficiencias del Cu afectarían la biodisponibilidad de los dos tipos de Fe. Por otra parte, estudios realizados in vitro en células caco-2 sugieren que el Cu disminuye la biodisponibilidad del Fe no hemo, debido a que ambos metales utilizan el transportador de membrana apical DMT1 para su absorción (Arredondo y col., 2006).

Se ha visto que el Mn tiene un efecto inhibitorio sobre la biodisponibilidad del Fe no hemo, pero aún no hay evidencia de que este efecto sea importante en dietas mixtas, es probable que actué sumado a los otros nutrientes y compuestos inhibidores (Rossander-Hulten y col., 1991; Gaitán, 2006).

2.2.4. Funciones del hierro

El Fe es un elemento clave en el metabolismo de todos los organismos vivos. Las funciones se deben a su capacidad de participar en procesos de oxidación y reducción (Beard, 2001). Químicamente, el Fe es un elemento altamente reactivo que puede interaccionar con el oxígeno, dando lugar a especies intermedias con una capacidad potencial de dañar las membranas celulares o degradar el ADN. El Fe debe estar unido fuertemente a proteínas para evitar estos potenciales efectos perjudiciales sobre las células.

Las funciones principales del Fe son:

-Transporte y almacenamiento de oxígeno en los tejidos: El grupo hemo forma parte de la hemoglobina y mioglobina y está compuesto por un átomo de Fe. Estas proteínas están implicadas en el transporte y almacenamiento de oxígeno en nuestro organismo.

La hemoglobina es la principal proteína de las células rojas de la sangre y representa aproximadamente 2/3 de todo el Fe presente en el organismo. El papel vital que desempeña la hemoglobina en el transporte de oxígeno desde los pulmones al resto del organismo se deriva de su capacidad única para captar oxígeno rápidamente, durante el corto intervalo de tiempo que está en contacto con los pulmones, y liberar posteriormente este oxígeno según las necesidades a través de su circulación por los distintos tejidos.

La mioglobina juega un papel fundamental en el transporte y almacén de oxígeno a corto plazo en las células musculares, regulando el oxígeno de acuerdo a la demanda por parte de los músculos cuando entran en acción (Beard, 2001).

-Sensibilización al oxígeno: Un inadecuado aporte de oxígeno, (p. ej. el que experimentan las personas que viven a grandes altitudes, o los que sufren una enfermedad crónica de pulmón) induce una respuesta compensatoria fisiológica que incluye un aumento de la formación de células rojas, un aumento del crecimiento de vasos sanguíneos (angiogénesis) y una mayor producción de enzimas utilizadas en el metabolismo anaerobio. Bajo condiciones de hipoxia, los factores de transcripción conocidos como factores inducibles por la hipoxia, se unen a elementos de respuesta en ciertos genes que codifican varias proteínas implicadas en la respuesta compensatoria a la falta de oxígeno e incrementan la síntesis de dichas proteínas. Recientes estudios revelan que la enzima prolil-hidroxilasa Fe-dependiente juega un papel crucial en la regulación de estos factores inducibles por la hipoxia y consecuentemente en la respuesta fisiológica a esta situación. Cuando la tensión celular es adecuada, las subunidades α de los recién sintetizados factores inducibles por la hipoxia, son modificados por la enzima prolil-hidroxilasa en un proceso dependiente de Fe que las hacen muy sensibles a la degradación. Cuando la tensión celular de oxígeno cae por debajo de un umbral crítico, la prolil-hidroxilasa no puede modificar la subunidad α para su degradación, lo que permite que esta subunidad α se una a la subunidad β y formen un factor de transcripción activo, que es capaz de entrar en el núcleo y unirse a elementos de respuesta específicos en ciertos genes (Ivan y col., 2001; Jaakkola y col., 2001).

-Transporte de electrones, metabolismo energético y detoxificación del organismo: El Fe interviene en el transporte de energía en todas las células, en la producción de ATP mitocondrial donde participan multitud de enzimas que contienen Fe hemo y no hemo. Los citocromos que tienen al grupo hemo en su composición, presentes en prácticamente todas las células, ejercen su función en la cadena de transporte electrónico mitocondrial, transfiriendo electrones y almacenando energía gracias a las reacciones de oxidación y reducción del Fe. Numerosos xenobióticos insolubles en agua y moléculas orgánicas tóxicas son transformadas por el sistema del citocromo P-450 hepático, en otras moléculas mucho más hidrosolubles que pueden ser excretadas por vía biliar (Beard, 2001).

-Antioxidante y funciones pro-oxidantes beneficiosas: La catalasa y la peroxidasa son enzimas que contienen el grupo hemo y protegen a la célula contra la acumulación de peróxido de hidrógeno, una especie reactiva del oxígeno altamente perjudicial, convirtiéndola en agua y oxígeno (Brody, 1999).

-Sistema inmune: La enzima mieloperoxidasa está presente en los neutrófilos que forman parte de las células sanguíneas, encargadas de defender al organismo contra las infecciones o materiales extraños. Esta enzima, que presenta en su composición un grupo hemo, produce la síntesis de ácido hipocloroso (una especie reactiva del oxígeno) usada por los neutrófilos para destruir a bacterias patógenas y otros microorganismos, consiguiendo así eliminar los agentes patógenos (Brody, 1999).

-Síntesis del ADN: La ribonucleótido reductasa es una enzima dependiente de Fe requerida para la síntesis del ADN y división celular, de hecho, esta enzima tiene un papel limitante en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (Beard, 2001).

Se ha observado en ferropdeficiencia un aumento en la eliminación urinaria de catecolaminas, un aumento de la fenilalanina en la sangre y de la adeniltirosina hidroxilasa con la disminución de la síntesis del ADN (Hillman y col., 1995).

-Sistema nervioso: El Fe tiene un papel importante en sistema nervioso central ya que participa en la regulación los mecanismos bioquímicos en el cerebro, en la producción de neurotransmisores y otras funciones encefálicas relacionadas con la atención, aprendizaje y la memoria como así también en ciertas funciones motoras y reguladoras de la temperatura.

En ferropdeficiencia, se pueden afectar determinadas estructuras cerebrales que requieren un contenido relativamente elevado de Fe, como demuestra el dato indirecto de las reservas hepáticas de dicho elemento. Las funciones más afectadas son las relacionadas con el sistema dopaminérgico de neurotransmisión, posiblemente porque conduce a una disminución del receptor D2 de la dopamina, asociado con alteración del catabolismo de las aminas biógenas como la serotonina y el de opiopéptidos endógenos.

En el nacimiento solo existe en el encéfalo un 10% del Fe presente en la edad adulta, aumentando el contenido neuronal hasta el 50% a los 10 años y alcanzando el nivel máximo entre los 20 y 30 años. Se ha observado en animales de experimentación, que si no se alcanzan los niveles de Fe, sobre todo durante la época de crecimiento, no se pueden conseguir posteriormente a pesar de un importante suministro, lo que conlleva un riesgo de afectación neuronal (Hallterman y col., 2001).

2.2.5. Utilización nutritiva de hierro

2.2.5.1. Requerimientos

Los requerimientos de Fe en cada etapa de la vida están determinados por el estatus y los cambios fisiológicos a los que se enfrenta el organismo durante su desarrollo. Los requerimientos estimados son el promedio en respuesta de la biodisponibilidad del Fe, en un 5% para una dieta estrictamente vegetariana, un 10% en carne con ácido ascórbico y un 15% para dietas ricas en carne y frutas. Por ejemplo se estima una recomendación tres veces mayor (27,4 mg Fe/día), con Fe de un 5% de biodisponibilidad (WHO/FAO, 2004).

El recién nacido sustituye el Fe suministrado por la placenta por otro aporte de los alimentos, que frecuentemente es insuficiente.

Durante el primer año de vida, el niño crece rápidamente, triplicando su peso y duplicando el contenido Fe corporal (Dallman y col., 1993). En este periodo se estima que las necesidades de Fe oscilan en un rango de entre 0.6 y 1.0 mg/Kg/día (11 mg/día) (Bothwell, 1995; Food and Nutrition Board, 2004).

Se pueden distinguir tres períodos característicos, dependientes del estado nutricional del Fe:

-El primer período de 6 a 8 primeras semanas, durante las cuales se produce un descenso progresivo de los niveles de hemoglobina, de 170 g/L al nacer a 110 g/L, como consecuencia de la disminución de la eritropoyesis. El Fe liberado resultado de la destrucción de los hematíes, es insuficiente para cubrir las necesidades durante este periodo, almacenando el que no se utiliza, para satisfacer las demandas de las siguientes etapas del desarrollo. En este periodo, la cantidad de Fe absorbido a partir de los alimentos no es significativa (Lönnerdal y Dewey, 1995).

-El segundo periodo se caracteriza por el inicio de la eritropoyesis, a expensas fundamentalmente del Fe almacenado como producto de la destrucción de los hematíes en la etapa anterior, conduciendo a un incremento de los niveles de hemoglobina.

-El tercer periodo comienza alrededor del 4^o mes, se caracteriza por un aumento progresivo de la dependencia de Fe alimentario para garantizar una eritropoyesis eficiente. Hay que asegurar que el lactante tiene una dieta rica en Fe, garantizando un suministro adecuado para cubrir sus requerimientos (Dallman y col., 1993).

En niños prematuros y con bajo peso al nacer, la susceptibilidad de desarrollar una ferropdeficiencia es mucho mayor, ya que sus reservas corporales son menores, unido a un

crecimiento postnatal más acelerado. Esto hace que las reservas se agoten más fácilmente, por lo que se hace necesario el suministro de Fe exógeno antes del 4º mes de vida.

Lönnerdal y Dewey en 1995, afirman que durante la infancia, las necesidades de Fe para el crecimiento son menores, alrededor de 10 mg/día, pero continúan siendo elevadas en términos de ingesta relativa, comparadas con las del adulto, por lo que no desaparece el riesgo de desarrollar una ferodeficiencia. En este periodo es fundamental evitar los malos hábitos dietéticos que limitan la ingesta de Fe o alteran su biodisponibilidad.

En la adolescencia se produce un nuevo incremento de las demandas de Fe, como consecuencia del crecimiento acelerado. Durante el desarrollo puberal, un adolescente aumenta unos 10 Kg de peso, y debe acompañarse de un incremento de 300 mg de su Fe corporal para mantener constante los niveles de la hemoglobina, que aumentan en este periodo de 50-100 g/L/año. En consecuencia, un adolescente varón requiere alrededor de 350 mg de Fe al año durante el pico de crecimiento (Uzel y Conrad, 1998). En las adolescentes las necesidades de Fe son superiores, ya que aunque la velocidad de crecimiento es menor, se adicionan las pérdidas menstruales (Lönnerdal y Dewey, 1995). El aumento de unos 9 Kg de peso de una adolescente durante la pubertad, implica un aporte de unos 280 mg de Fe para mantener la concentración de hemoglobina en niveles adecuados. Un sangrado menstrual promedio de unos 30 mL de sangre implica la pérdida de unos 75 mg de Fe. En consecuencia, una adolescente en pleno pico de crecimiento requiere unos 455 mg de Fe al año.

En las mujeres en edad fértil, los requerimientos son similares a los de una adolescente, fundamentalmente debido a las pérdidas menstruales. Estos requerimientos pueden aumentar por el uso de dispositivos intrauterinos, que provocan aumentos imperceptibles de las pérdidas, unido en ocasiones a una dieta inadecuada; los embarazos y la lactancia pueden agravar esta situación (Conrad y Umbreit, 2000).

En embarazadas las pérdidas basales son de 14 mg Fe/día, para un peso de 64 Kg durante 280 días y se asegura que el depósito de Fe en el feto y la placenta es 315 mg de Fe. El incremento de la concentración de la hemoglobina se asume de 500 mg de Fe. Esto suma a 1070 mg de Fe durante el embarazo, estimando que las pérdidas en el parto corresponden solo a 250-350 mg Fe (WHO/FAO, 2004). Por lo que el balance de Fe no depende solo de la dieta, sino también del almacén de Fe, que varía en el curso del embarazo (Hallberg, 1988).

En la postmenopausia, las mujeres que no experimentan pérdidas menstruales, y que tienen una media de peso corporal, tienen los mismos requerimientos que los hombres de su misma edad.

En el hombre adulto, solo las pérdidas de Fe basal son un determinante en el requerimiento de este mineral. Se asumen pérdidas de 14 mg de Fe/Kg/día y siendo las recomendaciones de 8 mg/día.

Tabla 4. Ingestas diarias recomendadas (RDA) de Fe (modificado de Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2004)

Etapa de la vida	Edad	Hombres (mg/día)	Mujeres (mg/día)
Lactantes	0-6 meses	0.27	0.27
Lactantes	7-12 meses	11	11
Niños	1-3 años	7	7
Niños	4-8 años	10	10
Niños	9-13 años	8	8
Adolescentes	14-18 años	11	15
Adultos	19-50 años	8	18
Adultos	51 años en adelante	8	8
Embarazo	Todas las edades	-	27
Lactancia materna	18 años o menos	-	10
Lactancia materna	19 años en adelante	-	9

Las necesidades de la rata, tanto en fase de crecimiento como en la edad adulta, se establecen en 45 mg de Fe/Kg de dieta (Reeves y col., 1993).

2.2.5.2. Absorción

La Figura 1 muestra el proceso de absorción de hierro hemo y no hemo.

El Fe ingerido con los alimentos se absorbe casi exclusivamente en la zona proximal del duodeno. En este punto hay que diferenciar dos vías de absorción en función de la forma en la que este Fe se encuentre (Hurrell y Egli, 2010).

El Fe no hemo o inorgánico se encuentra tanto en alimentos de origen animal como de origen vegetal, en la forma reducida (Fe^{2+}) o en la forma oxidada (Fe^{3+}). Constituye la mayor fuente de Fe en la dieta habitual de los países occidentales (85-90%), y su absorción presenta una enorme variabilidad, debido a que existen numerosos factores que la condicionan.

El Fe hemo está constituido por una molécula de protoporfirina que contiene un átomo de Fe en forma reducida en su interior. Está presente solamente en alimentos de origen animal (carnes y pescados) y supone aproximadamente el 10% del Fe total de la dieta, aunque su absorción es mucho más eficiente que la de Fe no hemo.

- Absorción de Fe no hemo o inorgánico

Los complejos de Fe no hemo presentes en los alimentos son degradados durante la digestión en el tracto gastrointestinal, debido a la acción de la pepsina y del ácido clorhídrico. Una vez liberado, la mayor parte del Fe no hemo pasa a formar parte de un pool de Fe ionizado en el que predomina el Fe férrico (Fe^{3+}), el cual tiene una baja biodisponibilidad y prácticamente no se absorbe (Han, 2011). Por tanto, el Fe^{3+} debe ser reducido a su forma ferrosa (Fe^{2+}) para que se produzca su absorción, y ello requiere dos condiciones: la presencia de un medio ácido, como el del estómago, y de un compuesto con actividad feroreductasa (Sharp y Srai, 2007). Aunque existen determinados componentes de la dieta que pueden realizar esta función, la principal actividad de reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} es llevada a cabo por el enzima Dcytb (citocromo duodenal b) (Figura 1-1), la cual es una hemoproteína situada en la membrana apical del enterocito que utiliza ascorbato para facilitar la feroreducción (Oakhill y col., 2008). Su expresión se ve aumentada en situaciones de deficiencia de Fe e hipoxia, y se ha demostrado que la sobreexpresión del enzima en células intestinales humanas Caco2 implica un aumento significativo de la absorción de Fe (McKie y col., 2001; Latunde-Dada y col., 2008).

El Fe^{2+} es entonces transportado a través de la membrana del enterocito por el transportador de metales divalentes 1 (DMT1). El DMT1 es capaz de transportar protones con una estequiometría de un protón por cada catión divalente, y este gradiente de protones, asociado con el pH ligeramente ácido del duodeno proximal, es la fuerza motriz para la entrada del Fe^{2+} al enterocito. Es decir, el transporte de Fe a través del DMT1 está acoplado a una bomba de protones y es dependiente de pH, siendo óptimo un $\text{pH} < 6$ (Tandy y col., 2000). El DMT1 es capaz de transportar no solamente el Fe^{2+} , sino también un amplio rango de cationes divalentes: Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , y Pb^{2+} (Mackenzie y col., 2008; Olivares y col., 2010).

Se ha descrito otro transporte alternativo de Fe no hemo, que implicaría el paso de Fe^{3+} a través del complejo $\beta 3$ integrina-mobilferrina al enterocito (Figura 1-2) (Toxqui y col., 2010). Sin embargo esta vía de absorción no está bien caracterizada y hay pocas evidencias que defiendan su existencia, pero revisiones recientes sobre el tema consideran que el transporte de Fe^{3+} es minoritario (Bleackley y col., 2009). Se cree que en estados de deficiencia de Fe la

mobilferrina podría ser secretada en el lumen del intestino delgado junto con la proteína de la mucosa intestinal, mucina, y el complejo formado por las dos proteínas podría quelar Fe^{3+} (Conrad y col., 1994). El complejo soluble mobilferrina- mucina- Fe^{3+} llegaría hasta la membrana apical del enterocito donde la $\beta 3$ integrina facilitaría el paso del Fe^{3+} al interior del enterocito (Simovich y col., 2003).

Dentro del citosol, se produciría la formación de la paraferitina, un complejo formado por $\beta 3$ integrina, mobilferrina, flavin mono-oxigenasa y DMT1, con actividad feroreductasa capaz de reducir el Fe^{3+} transportado a Fe^{2+} (Umbreit y col., 1996)

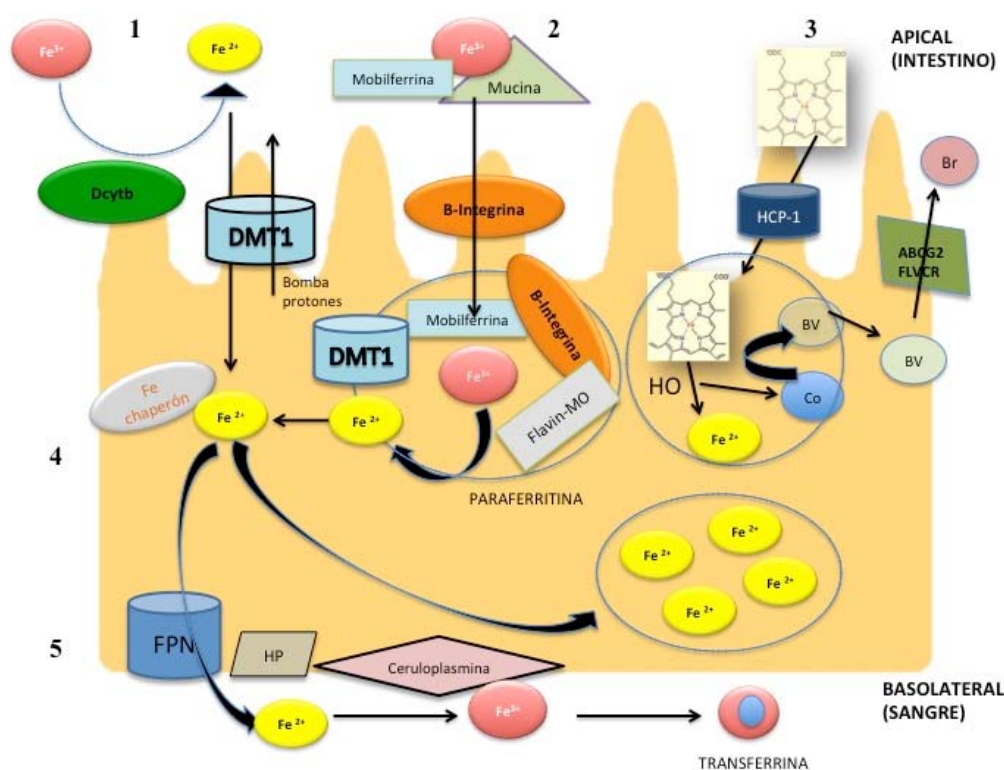


Figura 1. Absorción de Fe hemo y no hemo en el enterocito. 1) Absorción de Fe ferroso (Fe^{2+}), 2) absorción de Fe férrico (Fe^{3+}), 3) absorción de Fe hemo, 4) transporte y almacenamiento de Fe intracelular, 5) transferencia de Fe a la circulación. Mobilferrina (mobilfer), flavin mono-oxigenasa (flavin-MO), transportador de metales divalente (DMT1), citocromo duodenal B(Dcytb), proteína transportadora de hemo (HCP-1), hemo-oxigenasa (HO), monóxido de carbono (CO), biliverdina IX- α (Bv), bilirrubina IX- α (Bb), proteínas de flujo FLVCR y ABCG2 (FLVCR/ABCG2), ferroportina (FPN) y hefaestina (Hp).

- Absorción de Fe hemo

Antes de que el Fe hemo pueda ser utilizado, debe ser liberado de las partículas de hemoglobina y mioglobina presentes en los alimentos por la actividad proteolítica de enzimas en el lumen del estómago y en la primera porción del intestino delgado. Parece que la molécula que conforma el Fe hemo (protoporfirina+Fe²⁺) se absorbe intacta. Existe un transportador específico para el Fe hemo, llamado HCP1, este transportador es una proteína de la membrana apical de la célula del epitelio intestinal (Sharp y Srai, 2007; Darshan y Anderson, 2007; West y Oates, 2008), que permite que el Fe hemo entre al enterocito. Aunque la elevada expresión de este transportador en células epiteliales de duodeno sugiere que la HCP-1 (Figura 1-3) podría ser la proteína que participaría en la captación del Fe hemo de la dieta, datos recientes sugieren que también podría estar implicada en el transporte de folato, de manera independiente al transporte de hemo (Shayeghi y col., 2005; Qiu y col., 2006). Por tanto, se requieren más estudios para conocer de forma más precisa su función en el metabolismo del Fe.

Una vez en el citosol, la molécula de hemo permanece en vesículas unidas a la membrana. Dentro de las vesículas, el hemo es degradado por el enzima hemo-oxigenasa (HO), el cual libera el Fe ferroso del anillo de protoporfirina, dando lugar a CO y biliverdina IX- α , la cual es rápidamente reducida a bilirrubina IX- α y eliminada de la célula a través de las proteínas de flujo ABCG2 y FLVCR (Tenhunen y col., 1972; Sharp y Srai, 2008). Un tema aún desconocido es cómo el Fe²⁺ liberado se incorporaría al citoplasma del enterocito. Estudios recientes han sugerido que el DMT1 podría estar implicado transportando el Fe²⁺ de la vesícula al citosol (West y Oates, 2008). Sin embargo, está bastante establecido que la digestión de la molécula de hemo se realiza en su totalidad en el interior del enterocito, ya que no se ha detectado un flujo de salida de la molécula de hemo intacta por la membrana basolateral (Worthington y col., 2001; Ma y col., 2010; Uc y col., 2010).

2.2.5.3. Transporte y almacenamiento intracelular

El Fe absorbido puede tener dos destinos en función de los requerimientos del organismo. Si las necesidades de Fe están cubiertas y los almacenes repletos, una elevada cantidad del Fe absorbido será almacenado en el interior del enterocito en forma de *ferritina*. Debido a que los enterocitos del duodeno tienen una vida media de 3-4 días, la mayor parte de la ferritina contenida en su interior se perderá por la descamación celular. Por otro lado, si las

necesidades de Fe son elevadas, la mayor parte del Fe absorbido pasará a la circulación a través de la membrana basolateral del enterocito (Sharp y Srai, 2008).

El mecanismo de transporte del Fe en el citoplasma es desconocido. La hipótesis de que éste fuera llevado a cabo por una familia de proteínas que parece estar implicada en el transporte de metales en el citoplasma (metalchaperones) (Figura 1-4), como en el caso del cobre, se ha confirmado recientemente por la identificación de dos Fe-chaperones, uno implicado en el transporte intracelular de Fe a la ferritina (PCBP1) y otro a la mitocondria (frataxina) (Subramanian y col., 2011).

2.2.5.4. Transferencia del hierro a la circulación

La transferencia del Fe absorbido a la circulación a través de la membrana basolateral del enterocito tiene lugar por la acción coordinada de la proteína exportadora ferroportina (FPN) y de la ferroxidasa hefaestina (Figura 1-5), la cual parece tener un papel en la estabilidad del complejo de la FPN en la superficie de la membrana (Bleackley y col., 2009). El flujo de salida del Fe también depende de la ceruloplasmina, una ferroxidasa plasmática dependiente de cobre, que facilitaría la oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} , necesaria para su incorporación a la proteína transportadora de Fe en sangre, la transferrina (McKie y col., 2000).

Se ha demostrado que la FPN es crucial en el flujo de salida de Fe de la membrana basolateral, y por tanto, en el metabolismo del Fe. Un estudio en ratones en los que se había inactivado la FPN mostró que estos animales tenían una absorción normal, pero la subsecuente liberación de Fe a la circulación no se llevaba a cabo, produciéndose el desarrollo de una anemia ferropénica severa (Donovan y col., 2005). Recientemente, se ha descrito que existen dos isoformas de ARN mensajero de la FPN (FPN-A y FPN-B), que implicaría cambios en su regulación, ya que la FPN-A contiene un IRE en su secuencia 5'UTR (Zhang y col., 2009).

2.2.5.5. Regulación de la absorción de hierro

La regulación de la absorción intestinal de Fe es compleja y depende fundamentalmente de dos factores: la cantidad y naturaleza del Fe de los alimentos, además de los otros componentes de la dieta; y el estado de Fe del individuo. Así, individuos con mejor estado de Fe absorberán proporcionalmente menos cantidad del Fe ingerido que aquellos que presenten un

peor estado de Fe, en cuyo caso la absorción se verá favorecida. Recientemente se ha indicado que este proceso tiene lugar a través de la modulación de la expresión por múltiples vías de diversas proteínas implicadas en la absorción como el DMT1, el Dcytb o la FPN (Han, 2011).

La idea de que la absorción de Fe a nivel del duodeno tiene un mecanismo de regulación local surgió de la observación en animales de experimentación de que la administración de una gran dosis de Fe oral disminuía la absorción de otra dosis de Fe dada unas horas más tarde. Este fenómeno se denominó bloqueo de la mucosa. Debido al corto intervalo de tiempo entre dosis, el bloqueo de la mucosa actuaba regulando la absorción a nivel local, reduciéndola por la inhibición de las proteínas implicadas en el transporte de Fe (Frazer y col., 2003). Se ha sugerido que el bloqueo de la mucosa depende del control post-transcripcional de genes implicados en el metabolismo de Fe, el cual está bien determinado. Las proteínas reguladoras de Fe (IRPs) se unen a los elementos sensibles de Fe, IREs presentes en ARNm de las proteínas implicadas en la absorción de Fe cuando los niveles de Fe decrecen. La unión de las IRPs con los IREs puede suponer un incremento de la estabilidad del ARNm (como por ejemplo en el DMT1) o un bloqueo de la traslación (por ejemplo en la ferritina o la FPN) (Muckenthaler y col., 2008). En un estudio en ratones knockout a los que se inhibió la expresión de IRPs en el intestino, se observó baja presencia de DMT- 1 y alta de FPN, produciéndose malnutrición y muerte de los animales, con lo que se corrobora el rol crítico que ejercen las IRPs en el control de la expresión de DMT1 y FPN (Galy y col., 2008). Sin embargo, debido a que no todas las isoformas de estas proteínas contienen IREs y a que el Fe regula el ARNm del Dcytb pero no tiene IRE, la regulación a nivel local de la absorción no puede atribuirse únicamente al sistema de control post- transcripcional IRP-IRE.

Estudios recientes han sugerido que el factor inducible de hipoxia, HIF (hipoxia-inducible factor) juega un importante papel en la regulación de la absorción de Fe. El HIF es un factor de transcripción que contiene dos subunidades, HIF α y HIF β , cuyos niveles se regulan por degradación de la proteína. En situaciones normales, la subunidad HIF α es hidroxilada por una prolin-hidroxilasa dependiente de Fe, con lo que el factor de transcripción deja de ser funcional, mientras que en situaciones de hipoxia la HIF α permanece estable (Ivan y col., 2001). Es entonces cuando el heterodímero HIF se une a los elementos sensibles de hipoxia, HREs presentes en la secuencias diana de los genes reguladores de proteínas implicadas en la absorción, como la ceruloplasmina y la HO (Peyssonnaud y col., 2007). También se ha sugerido

que los genes del DMT1 y del Dcytb podrían tener HRE en sus regiones promotoras (Mastrogiannaki y col., 2009; Shah y col., 2009).

2.2.5.6. Distribución del hierro en el organismo

El contenido total de Fe en los hombres es de unos 50mg/Kg, mientras que las mujeres tienen una proporción ligeramente inferior y se distribuye como se ilustra en la Figura 2. La mayoría del Fe del organismo (60-70%) forma parte de la hemoglobina de las células rojas (Papanikolau y Pantopoulos, 2004).

En condiciones normales, aproximadamente entre 1-2 mg/día del Fe dietético es absorbido en el duodeno y liberado a la circulación, donde es transportado por la proteína sérica transferrina, que puede ligar hasta 2 átomos de Fe (Figura 2). En sangre circulan aproximadamente 3 mg de Fe unido a la transferrina, el cual es captado por las células a través del receptor de transferrina 1 (TfR1). Una parte del Fe (300 mg) es destinado a la médula ósea para la generación de eritrocitos y producción de hemoglobina. De hecho, la mayor parte de Fe del organismo, unos 1800 mg, está formando parte de los glóbulos rojos circulantes. Cuando los eritrocitos llegan a la senescencia (tienen una vida media de 120 días) o están dañados, son fagocitados por los macrófagos del retículo endotelial, donde el Fe que formaba parte de la hemoglobina queda almacenado o se vuelve a poner en circulación unido a la transferrina, según las necesidades del organismo, lo que se denomina reciclado de Fe. El resto del Fe (300 mg) va a otros tejidos, por ejemplo el músculo, ya que forma parte de la mioglobina, o es almacenado en forma de ferritina, principalmente en el hígado (1000 mg), donde puede ser recirculado en caso de necesidad. Las pérdidas de Fe, 1-2 mg/día, se deben fundamentalmente a la descamación intestinal y a pérdidas de sangre que pueden ser fisiológicas (en el caso de las mujeres, las pérdidas menstruales) o patológicas (Anderson y col., 2007).

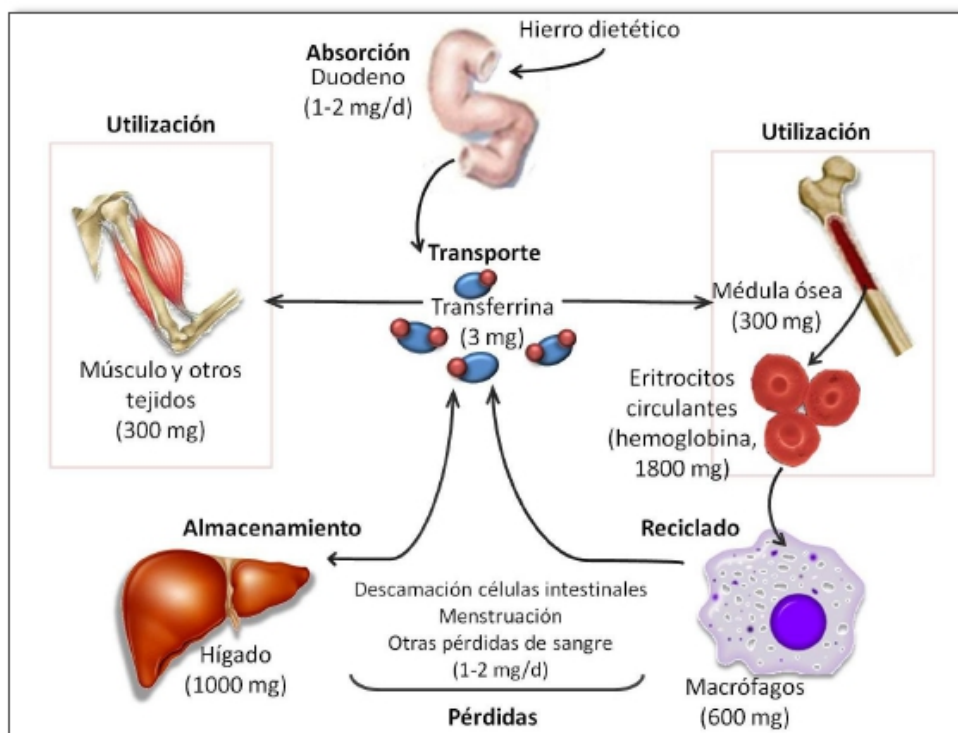


Figura 2. Distribución del Fe en el organismo de un adulto sano (Andrews, 1999; Papanikolau y Pantopoulos, 2004)

2.2.5.7. Reciclado del hierro

Como se ha descrito anteriormente, la mayor parte del Fe presente en nuestro organismo está asociado a la hemoglobina formando parte de los eritrocitos. La fagocitosis de los eritrocitos senescentes llevada a cabo por los macrófagos asegura un eficiente reciclado de Fe, ya que la cantidad reciclada diariamente es aproximadamente 20-25 mg, suficiente para asegurar los requerimientos de la eritropoyesis (Knutson y Wessling-Resnick, 2003). Este mecanismo es llevado a cabo fundamentalmente por los macrófagos del bazo y la médula ósea, y en menor medida, por las células Kúpffer del hígado. Las modificaciones bioquímicas que se producen en la membrana de los eritrocitos durante la senescencia, como la externalización de la fosfatidil-serina, la peroxidación de la membrana lipoproteica, la pérdida de los residuos de ácido siálico y la formación de antígenos de senescencia, constituyen señales esenciales para el macrófago, que logra así identificar a los eritrocitos que deben ser eliminados.

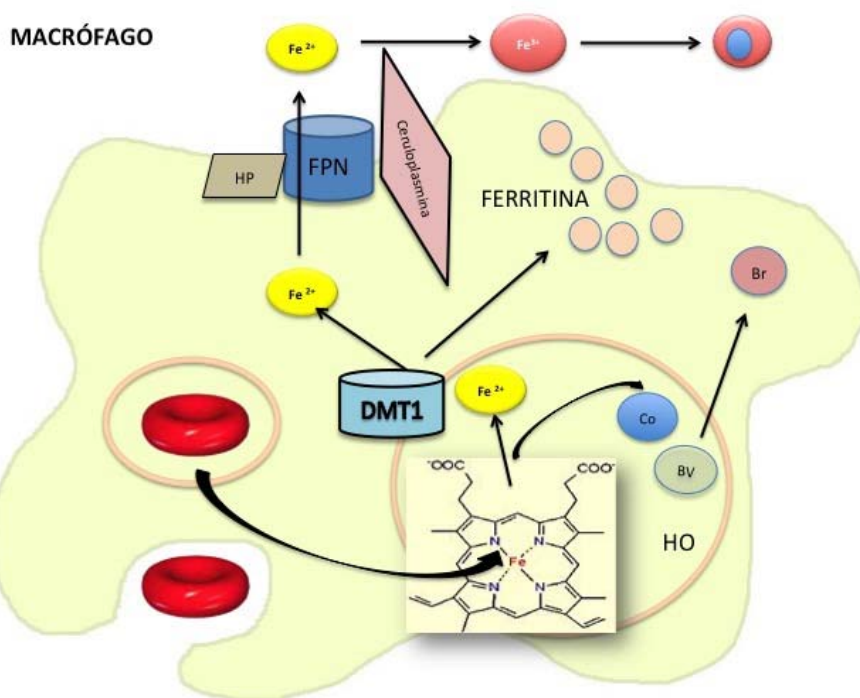


Figura 3. Reciclado de Fe llevado a cabo por los macrófagos. Transportador divalente de metales (DMT1), hemo-oxigenasa (HO), monóxido de carbono (CO), biliverdina IX- α (Bv), bilirrubina IX- α (Bb), ferroporfina (FPN) y hefaestina (Hp).

Después del reconocimiento inicial, asegurado por la interacción de receptores específicos de la membrana del macrófago con el glóbulo rojo, éste es internalizado al citosol del macrófago mediante fagocitosis (Figura 3). El eritrocito fagocitado es degradado por la formación del fagosoma, que puede incluir la acción del retículo endoplasmático (Desjardins, 2003), liberándose el grupo hemo. Bajo la acción de un complejo enzimático anclado en la membrana del retículo endoplasmático que incluye NADPH-citocromo c reductasa, hemoxigenasa y biliverdina reductasa, se libera el Fe²⁺ del grupo hemo produciéndose CO y bilirrubina. El Fe liberado por el catabolismo de los glóbulos rojos senescentes puede quedarse almacenado en forma de ferritina en el interior del enterocito o volver a ser recirculado al torrente sanguíneo a través de la proteína ferroporfina (FPN). De la misma manera que en el enterocito, el Fe²⁺ deberá ser oxidado a Fe³⁺ a través de la ceruloplasmina para su unión con la transferrina (Beaumont y Delaby, 2009).

La cantidad de reservas de Fe depende del sexo, de la edad y del estado nutricional de los individuos. Se estima que el hombre tiene alrededor de 1 gramo, mientras que la mujer premenopáusicas y los niños tendrán menor cantidad (World Health Organization, 2007).

La ferritina es la principal proteína almacenadora de Fe en el ser humano, en los animales, y en las plantas, además evita los efectos dañinos que puede generar el Fe libre (World Health Organization, 2007). La ferritina se compone de una capa proteica (apoferritina) constituida por 24 subunidades y un núcleo férrico con aproximadamente 2.500 átomos de Fe aunque cada molécula puede llegar a contener 4.000 átomos almacenados como cristales de hidróxido fosfato férrico. Se encuentra principalmente en el hígado, placenta, bazo, tejido muscular cardíaco y médula ósea. (World Health Organization, 2007).

Cuando es necesario, el Fe (almacenado o no en la ferritina) es liberado desde la célula y posteriormente transportado por la transferrina y distribuido en el organismo para su utilización en la síntesis de proteínas y enzimas (World Health Organization, 2007; Olivares y col., 2010).

2.2.5.8. Eliminación de hierro

Los mecanismos por los que el organismo excreta o pierde Fe del organismo son limitados. Las pérdidas de Fe se producen a través de las pérdidas sanguíneas, secreciones intestinales y por la continua descamación de las células epiteliales del intestino, lo cual representa una pequeña cantidad de Fe del organismo ya que son un promedio de 0,2 a 2 mg de Fe diariamente (Conrad y Umbreit, 2000; Sharp y Srail, 2007; Ganz y Nemeth, 2012). Las pérdidas de la menstruación en las mujeres en edad fértil se estiman en alrededor de 0,56 mg al día (Bothwell, 2000).

Las pérdidas de Fe por orina son insignificantes en los individuos sanos, pues el Fe circula unido a proteínas que no se pueden filtrar en los glomérulos renales, sin embargo en situaciones patológicas la excreción puede aumentar como en el síndrome nefrítico, la hemocromatosis o la hemólisis intravascular (Kildahl-Andersen y col., 2000).

El Fe también puede perderse a través de las heces, aunque la mayor parte del Fe en este caso procede de la dieta que no se ha absorbido y apenas una pequeña cantidad proviene de la exfoliación de las células intestinales (Petersen y col., 1996).

Las pérdidas de Fe no pueden aumentar por mecanismos fisiológicos aunque haya ingesta o depósitos en exceso de Fe (Ganz y Nemeth, 2012).

2.2.5.9. Regulación de la homeostasis de hierro

Desde antiguo siempre se había considerado que la regulación de la homeostasis del Fe debía ser un proceso coordinado a nivel sistémico, puesto que se observó que diferentes estados de Fe del individuo suponían diferencias en la absorción intestinal y en el reciclado de Fe por parte de los macrófagos. Sin embargo, no ha sido hasta hace 14 años cuando se describió por primera vez la que se considera la “hormona reguladora de la homeostasis del Fe”, denominada hepcidina (Ganz, 2011).

La hepcidina se considera el núcleo central de la regulación sistémica de la homeostasis del Fe, ya que controla de manera coordinada la liberación de Fe de los tres reservorios principales, inhibiendo el flujo de salida del Fe absorbido por los enterocitos, del reciclado por los macrófagos y del almacenado en el hígado (Figura 4). Así, en situaciones de altos niveles de Fe, se sintetiza hepcidina en los hepatocitos y ésta impide el flujo de Fe a la circulación por su unión con la ferroportina (FPN), mientras que en situaciones de bajos niveles de Fe no se sintetiza hepcidina y el Fe puede ser liberado a la circulación. Además, la hepcidina presenta cierta actividad antimicrobiana *in vitro*, aunque no ha sido demostrada *in vivo*.

Esta hormona es un péptido bioactivo formado por 25 aminoácidos que forman una estructura de horquilla, con cuatro enlaces disulfuro intramoleculares. Se genera a partir de la preprohepcidina, de 84 aminoácidos de longitud, por la segmentación mediante el enzima furina. Una vez sintetizada en los hepatocitos, se libera a la circulación unida a la α 2-macroglobulina (Hentze y col., 2010).

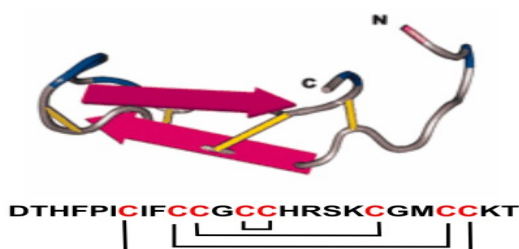


Figura 4. Secuencia aminoacídica y modelo de estructura de la hepcidina. La secuencia aminoacídica se representa por el código de una letra, en rojo se destacan las cisteínas. Los

extremos amino- y carboxi-terminales se representan como N y C, respectivamente. El patrón de puentes disulfuro se representa en la secuencia aminoacídica mediante llaves (Tomado de Ganz. 2012).

La hepcidina impide el paso de Fe a la circulación por unión directa con la FPN presente en la membrana celular (Figura 5). Esta unión se produce entre el bucle de la FPN, que contiene una cisteína en la posición 326, y el fragmento de 5 aminoácidos N-terminal de la hepcidina (Nemeth y col., 2006; Fernandes y col., 2009) e induce la fosforilación de las tirosinas, iniciando así su internalización en la célula. Se ha descrito que en este proceso de fosforilación también participa la proteína Janus Kinase 2 (Jak2) (De Domenico y col., 2009). Una vez internalizada, la FPN es desfosforilada y se produce la activación y posterior unión de las enzimas ubiquitin ligasas, imprescindibles para su final degradación en los lisosomas (Nemeth y col., 2004). La hepcidina que no se une con la ferroportina se elimina por filtración glomerular en el riñón (Hentze y col., 2010).

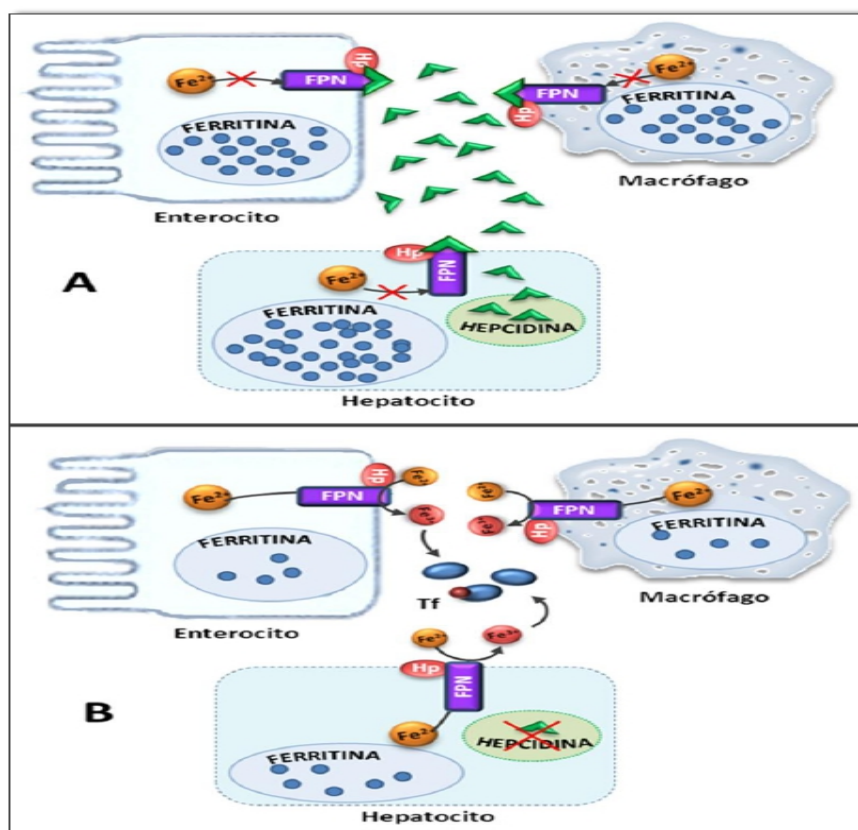


Figura 5. Regulación de la homeostasis del Fe. A) En situaciones de altos niveles de Fe, se sintetiza hepcidina en los hepatocitos y ésta impide el flujo de Fe a la circulación por su unión con la ferroportina (FPN). B) En situaciones de bajos niveles de Fe, no se sintetiza hepcidina y el Fe puede ser liberado a la circulación. Hefestina (Hp), transferrina (Tf). (Tomado de la tesis

doctoral: “Factores dietéticos, genéticos y fisiológicos de riesgo de anemia ferropénica, y eficacia de un alimento funcional en mujeres con deficiencia de hierro”(Blanco Rojo, 2012).

A pesar del control a nivel sistémico que ejerce la hepcidina, se ha sugerido que la rapidez de respuesta de la proteína es diferente según el tipo de célula y tejido donde actúe. Tras su liberación a la circulación, la hepcidina actuaría en primer lugar en el macrófago, mientras que los enterocitos del duodeno parecen ser menos sensibles en los estados iniciales de aumento de hepcidina en sangre (Chaston y col., 2008).

Otra hipótesis sugerida recientemente es que para coordinar la absorción a nivel intestinal realizada en la membrana apical del enterocito y el flujo de Fe por la membrana basolateral, el efecto de la hepcidina sobre la FPN debe estar comunicado con la membrana apical para disminuir también la absorción de Fe dietético. Tres mecanismos podrían estar implicados: en el primero, la acumulación de Fe en el interior del enterocito por la inhibición de la FPN inactivaría las IRPs, inhibiendo la síntesis de DMT1. En el segundo, la inhibición de DMT1 se llevaría a cabo por la hidroxilación del HIF α (hipoxia- inducible factor) también debido a la acumulación de Fe en el citosol. Por último, la unión de la hepcidina con la FPN podría activar las ubiquitin ligasas en el citoplasma, lo que daría lugar a su unión y posterior degradación del DMT1, y posiblemente de otros transportadores de membrana (Ganz y Nemeth, 2012).

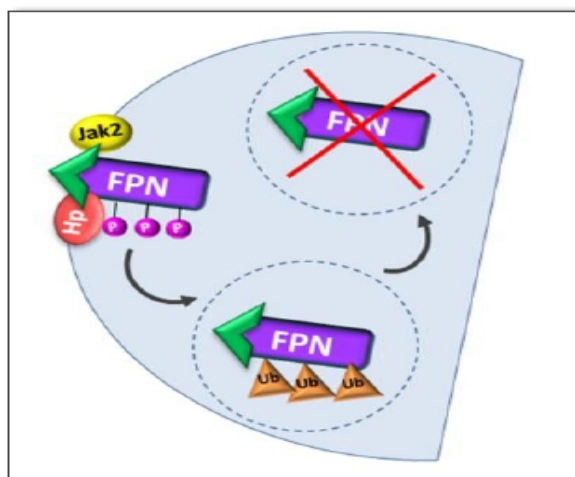


Figura 6. Proceso de degradación de la ferroportina (FPN) por la hepcidina. Hefeaestina (Hp), enzimas ubiquinín ligasas (Ub), enzima Janus Kinase 2 (Jak2).(Tomado de la tesis doctoral: “Factores dietéticos, genéticos y fisiológicos de riesgo de anemia ferropénica, y eficacia de un alimento funcional en mujeres con deficiencia de hierro”(Blanco Rojo, 2012).

El gen que codifica la hepcidina (HAMP) se expresa fundamentalmente en hígado, aunque también se ha detectado expresión de la proteína en menor cantidad en corazón, cordón umbilical, estómago, intestino, tejido adiposo y pulmones (Darshan y Anderson, 2009). La regulación de la expresión de hepcidina en el hepatocito se ejerce a nivel transcripcional por múltiples señales entre las que se incluyen: los niveles de Fe circulante, los almacenes de Fe, la actividad eritropoyética, la hipoxia y los estados de inflamación o infección.

La modulación de la hepcidina por los niveles de Fe circulante parece estar mediada a través de las interacciones que se producen entre la proteína HFE y los receptores de transferrina 1 y 2 (TfR1 y TfR2). Dichas interacciones dependen de la saturación de la transferrina plasmática.

El modelo propuesto es el siguiente: en situaciones de bajos niveles de Fe circulante, el TfR1 secuestraría al HFE, impidiendo su unión con el TfR2, y por tanto, inhibiendo la expresión de hepcidina (Figura 7B-1). Cuando mejora el estado de Fe y la saturación de transferrina aumenta, la holo-Tf desplazaría el HFE del TfR1 permitiendo su unión con el TfR2 y activando la producción de hepcidina por la formación del complejo holo-Tf/HFE/TfR2 (Figura 8A-1) (Gao y col., 2009). Estudios cristalográficos han demostrado que la zona de unión entre el TfR1 y la holo-Tf y el HFE es la misma, confirmando la hipótesis de que la holo-Tf y el HFE compiten en la unión por el TfR1, mientras que el TfR2 se puede unir simultáneamente al HFE y a la holo-Tf, permitiendo la formación del complejo regulador (Gkouvatsos y col., 2011). La función reguladora de la holo-Tf se ha confirmado en modelos animales, en los cuales se observó que la inyección de ésta aumentaba el ARNm de hepcidina, mientras que la inyección de un suero control o de apo-Tf no producía ese efecto (Ramos y col., 2011). Sin embargo, se desconoce la vía de transducción de señales por la que el complejo holo-Tf/HFE/TfR2 regula la expresión de hepcidina. Una hipótesis es que podría ser la vía ERK/MAP quinasa, que se activa en hepatocitos tras su tratamiento con holo-Tf, aunque hay múltiples datos que sugieren que podría intervenir otra de las vías de regulación (Ramey y col., 2009).

Los almacenes de Fe hepáticos regulan la expresión de hepcidina fundamentalmente a través de la vía de transducción de señales de las BMPs (proteínas morfogenéticas óseas) (Kautz y col., 2008). La activación de los receptores de BMP (BMPR-I y BMPR-II) por la unión de la proteína BMP produce la fosforilación de las proteínas intracelulares SMAD1, SMAD5 y SMAD8 (Figura 7A-2). Posteriormente, el complejo fosforilado p-SMAD1/5/8 interacciona con el SMAD4, y todo ello se traslada al núcleo, donde se une a los dos elementos sensibles de

BMP, el BMP-RE1 y BMP-RE2, situados en la zona proximal y distal del promotor de la hepcidina, iniciando así la activación de la transcripción (Casanovas y col., 2009). Entre los diferentes tipos de BMPs que inducen la expresión de hepcidina *in vitro*, la BMP6 parece ser la más relevante a nivel fisiológico. En estudios en animales se ha observado que la alteración de la producción de BMP6 conlleva la disminución de hepcidina, independientemente de la presencia de las otras BMPs; mientras que su inyección aumenta los niveles de hepcidina (Andriopoulos y col., 2009). Además, se ha observado que los niveles de ARNm de la BMP6 están correlacionados positivamente con el contenido de Fe en hígado, sugiriendo que su expresión en los hepatocitos podría estar regulada por los almacenes de Fe (Ramos y col., 2011).

La proteína hemojuvelina (Hjv), codificada por el gen HFE2, actúa como co-receptor formando complejos con los dos receptores de BMP, el tipo I y el tipo II (BMPR-I y BMPR-II). Esta unión de la Hjv aumenta la transducción de señales de la ruta BMP/SMAD y por tanto, incrementa la producción de hepcidina (Figura 7A-2). La Hjv se expresa en hígado y en músculo esquelético y se une a la membrana celular a través de un GPI (glicosil-fosfatidilinositol) situado en su carbono terminal (Babitt y col., 2006). La Hjv asociada a la membrana puede ser inactivada mediante escisión por la proteína matriptasa-2 (TMPRSS6) (Figura 8B-2). Esto atenuaría la vía BMP/SMAD, actuando la TMPRSS6 como inhibidor de la expresión de hepcidina (Silvestri y col., 2008). Estudios en animales muestran que cuando disminuyen los niveles de Fe aumenta la síntesis de TMPRSS6, lo que apoya su papel inhibitorio (Meynard y col., 2011).

Por otro lado, la forma soluble de hemojuvelina (sHjv), que podría derivar del músculo, también se ha propuesto como regulador negativo de la hepcidina. Estudios *in vitro* han descrito que la sHjv se uniría a la Hjv de membrana, impidiendo su unión con los receptores de BMP e inhibiendo la ruta de síntesis de la hepcidina. Sin embargo, esto todavía no ha podido ser confirmado por estudios en animales (Chen y col., 2011).

La formación de eritrocitos requiere grandes cantidades de Fe, por lo que la inhibición de la expresión de hepcidina para fomentar la eritropoyesis tiene una gran relevancia a nivel fisiológico. Se ha sugerido que las proteínas GDF15 (factor de diferenciación de crecimiento factor 15) y TWSG1 (twisted gastrulation-1), liberadas por precursores eritroides, podrían actuar como señales eritropoyéticas, induciendo la inhibición de la síntesis de hepcidina a través de la vía de transducción BMP/SMAD (Figura 7B-3) (Tanno y col., 2007 y 2009). No obstante, todavía no se conocen con exactitud los mecanismos moleculares implicados en este proceso y

faltan estudios en humanos que confirmen la posible función de las proteínas GDF15 y TWSG1.

Un estudio realizado en animales, en el que la supresión de la síntesis de la subunidad HFI α se relacionaba con menores niveles de hepcidina, sugirió la posibilidad de que el HFI podía tener un papel en la regulación de la hepcidina (Peyssonaux y col., 2007). Sin embargo, estudios posteriores indican que el HFI parece no regular la expresión de la hepcidina por unión directa con su promotor (Volke y col., 2009). Más recientemente se ha descrito que el HFI y la hepcidina podrían relacionarse a través de la eritropoyetina (EPO), ya que en situaciones de hipoxia aumenta la síntesis de EPO, que induce la estimulación de la eritropoyesis, y como se ha presentado en el apartado anterior, inhibe de la expresión de hepcidina (Hentze y col., 2010).

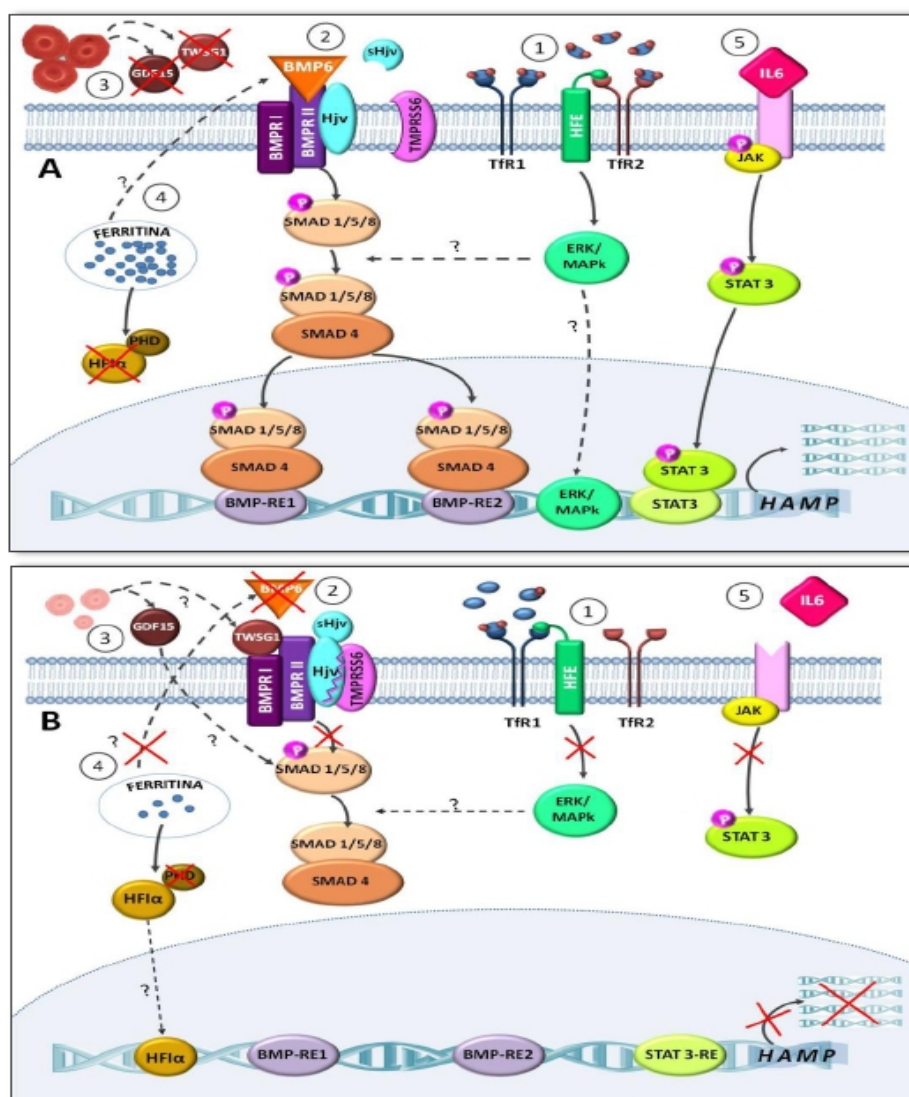


Figura 7. Regulación de la hepcidina. A) En situaciones de altos niveles de Fe, aumenta la expresión de hepcidina. B) En situaciones de bajos niveles de Fe, se inhibe la expresión de

hepcidina. Las diferentes rutas de regulación son: 1) por los niveles de Fe circulante, 2) por los almacenes de Fe, 3) por señales eritropoyéticas, 4) a través del factor inducible de hipoxia, 5) por estados de inflamación o infección. Gen de la hepcidina (HAMP), receptor de transferrina 1 (TfR1), receptor de transferrina 2 (TfR2), bone morphogenetic protein 6 (BMP6), receptores de BMP (BMPR-I y BMPR-II), elementos sensibles de BMP (BMP-RE1 y BMP-RE2), hemojuvelina (Hjv), matriptasa-2 (TMPRSS6), forma soluble de hemojuvelina (sHjv), señales eritropoyéticas (GDF15 y TWSG1), factor inducible de hipoxia (HFI α), prolil-hidroxilasa dependiente de Fe (PHD), citoquina inflamatoria IL6. (Tomado de la tesis doctoral: “Factores dietéticos, genéticos y fisiológicos de riesgo de anemia ferropénica, y eficacia de un alimento funcional en mujeres con deficiencia de hierro”(BlancoRojo, 2012).

Las citoquinas inflamatorias IL1 e IL6 son potentes moduladores de la expresión de la hepcidina. La IL6 activa la vía de transducción de señales JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription), que activa el promotor de la hepcidina a través de la unión del complejo STAT a una región cercana al sitio de inicio de la transcripción de la proteína (Figura 7A-5) (Fleming, 2007). Éste, y posiblemente otros mecanismos, explican el aumento de la síntesis de hepcidina y los niveles séricos de la proteína en estados de infección o inflamación, así como la disminución de los niveles de Fe observados en sujetos con cuadros de infección o enfermedades inflamatorias. Aunque no se ha demostrado, se ha sugerido que esta ruta tiene más un sentido de protección contra enfermedades infecciosas que de regulación del metabolismo del Fe, ya que al disminuir el Fe sistémico se limitaría la multiplicación de los microorganismos dependientes de Fe (Ganz y Nemeth, 2012).

Modelo de la hepcidina

Plantea que el centro de control del tráfico de hierro es el hígado y su efector la hepcidina, pequeña hormona peptídica que se produce fundamentalmente por los hepatocitos en respuesta a la cantidad de hierro circulante, cuya expresión es modulada por los mismos factores que la absorción del mineral. Esta proteína es secretada a la circulación e interactúa con los enterocitos vellosos donde regula el nivel de absorción de hierro a través del control de la expresión de la ferroportina en la membrana basolateral de estas células. (Ganz, 2011; Muñoz y col., 2011).

La unión de la hepcidina a la Fpn provoca inicialmente la fosforilación de tirosina mediada por la Janus kinasa 2 (JAK 2) del lazo citosólico de la proteína transportadora. La

proteína fosforilada es entonces internalizada, desfosforilada, ubiquitinada y finalmente degradada en el compartimiento endosómico/ lisosomal. Más tarde, si se requiere hierro en la médula ósea para la síntesis de hemoglobina, la Fpn es reexpresada en la superficie celular y la liberación de hierro a la circulación se reanuda. Las moléculas de Fpn presentes en los macrófagos y hepatocitos son también diana para la hepcidina (Ramey y col., 2010; Pietrangelo, 2011).

Este modelo demuestra que la homeostasia del hierro depende de la retroalimentación regulatoria entre necesidades y reservas. Además, coincide con lo planteado en la década de 1950 acerca de la existencia de una señal entre el compartimiento de reservas (macrófagos y hepatocitos) y los sitios de utilización (fundamentalmente médula ósea) que determina la cantidad de hierro liberada a la circulación y entregada a la eritropoyesis. (Ganz, 2011; Pietrangelo, 2011).

Las concentraciones de hierro plasmático y la saturación de transferrina van a reflejar la diferencia entre el hierro transferido al plasma, regulado por la interacción hepcidina/Fpn, y el consumo del mineral en la médula ósea por la actividad eritropoyética; y en menor grado, por otros tejidos. El compartimiento plasmático de transferrina es relativamente pequeño y puede ser recambiado cada 3 horas, aproximadamente. De este modo, las concentraciones de hierro responden rápidamente a los cambios en las concentraciones de hepcidina (Fleming, 2012; Ganz, 2011).

La incorporación celular de hierro en sus diferentes formas (hierro elemental o hierro hemo por los enterocitos, transferrina diférrica, complejo hemo-hemopexina, hemoglobina-haptoglobina, eritrocitos senescentes por macrófagos) son también regulados, pero parece ser que la regulación de la expresión de Fpn en la membrana celular, es el modo predominante a través del cual se regula la transferencia de hierro al plasma (Ganz y Nemeth, 2011).

2.2.6. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica

La deficiencia de Fe es la carencia nutricional más prevalente a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, y es la principal causa de anemia.

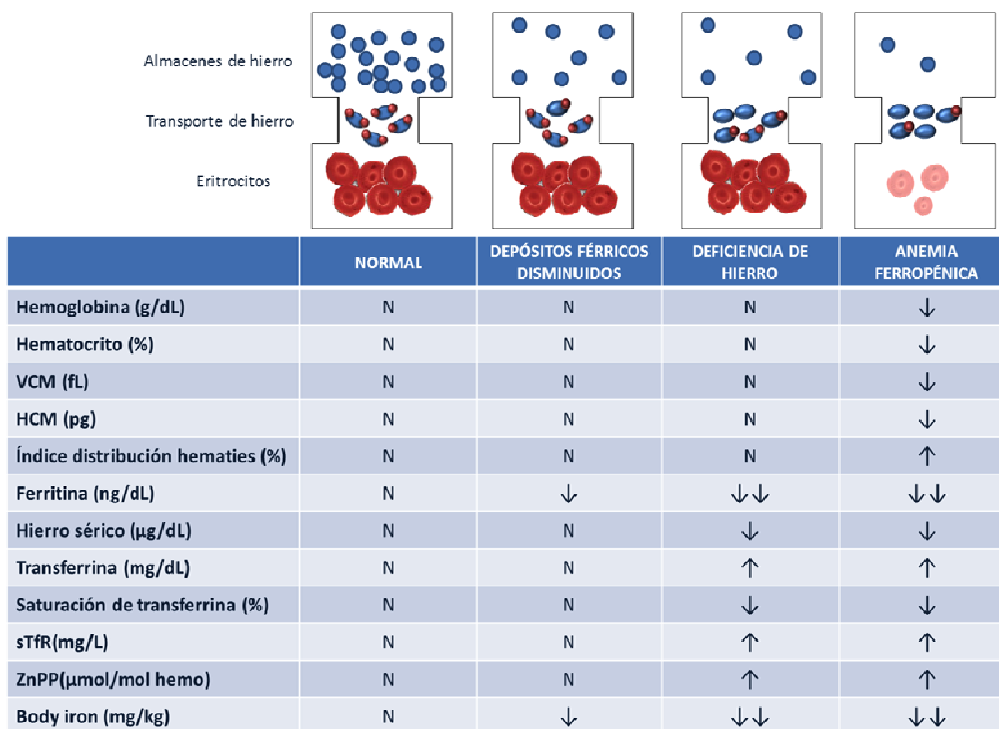
La anemia ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) como “uno de los problemas nutricionales más comunes y difíciles de resolver del mundo

actual” (WHO, 2007). Según datos de la OMS, se estima que cerca de 1.000 millones de personas alrededor del mundo padecen anemia por deficiencia de Fe, y aproximadamente el doble sufren deficiencia de Fe (WHO, 2008). Aunque puede ser causada por múltiples factores, la anemia por deficiencia de Fe, también llamada anemia ferropénica, es la más importante, ya que es la causa del 75-80% del total de las anemias (Milman, 2011).

En términos clínicos, la anemia se define como una concentración insuficiente de eritrocitos maduros circulantes en sangre (WHO, 2007). En términos de salud pública, se consideran anémicos aquellos individuos que presentan una concentración de hemoglobina inferior a dos veces la desviación estándar de la media de la población (WHO, 2001).

Cuando el aporte de Fe es insuficiente para cubrir los requerimientos se produce una deficiencia de este nutriente, la cual ocurre en diferentes etapas progresivas (Tabla 5). Primero se agotan los depósitos de Fe, situación que se caracteriza por una disminución de la concentración de ferritina sérica. En esta etapa, los tejidos que necesitan Fe son aún capaces de mantener las funciones fisiológicas normales. Si el aporte insuficiente continúa se produce una situación de deficiencia de Fe, condición en la que no existen almacenes movilizables del mineral en el organismo y el aporte de Fe a los tejidos está comprometido. Esta etapa se caracteriza por un aumento precoz de la concentración del receptor soluble de transferrina, y más tarde, un aumento de los niveles de transferrina y una disminución de su saturación, así como un aumento de la zinc protoporfirina. Si persiste el balance negativo, se llega a la situación más grave, la anemia ferropénica, en la que los glóbulos rojos de la sangre no son capaces de transportar suficiente oxígeno a las células. Clínicamente, la anemia por deficiencia de Fe se caracteriza por ser microcítica e hipocrómica, es decir, los glóbulos rojos presentan una disminución del volumen, así como un menor contenido de hemoglobina (Olivares y col., 2010).

Tabla 5. Etapas de la deficiencia de Fe (Tomado de Vaquero y col., 2012).



N: normal; ↑: aumentado; ↓: disminuido; ↓↓: muy disminuido
 VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; sTfR: receptor soluble de transferrina; ZnPP: zinc protoporfirina

La anemia ferropénica es multifactorial e intervienen en su desarrollo la alimentación, la etapa y la situación fisiológica, patologías asociadas y la carga genética del individuo. Es por ello que determinados grupos de población (niños menores de 2 años, chicas adolescentes, embarazadas y la tercera edad) tienen un mayor riesgo de desarrollar deficiencia de Fe o, en los casos más graves, anemia ferropénica, bien por incremento de las necesidades o por aumento de las pérdidas, que no van acompañados de ingesta suficiente de Fe o cuya absorción es escasa (Vaquero, 2011).

Existe un gran número de biomarcadores del estado de Fe cuya alteración puede indicar una posible deficiencia de Fe. Sin embargo, no ha sido hasta 2004 cuando se ha llegado a un consenso internacional (WHO/Center for Disease Control and Prevention) acerca de qué parámetros son los más adecuados para evaluar el estado de Fe de una población y para controlar el impacto que podría tener una intervención nutricional en caso de que fuera necesario. A continuación se incluye una amplia revisión de los diferentes biomarcadores del estado de Fe, aunque según el consenso internacional, los 5 parámetros que son imprescindibles para determinar el estado de Fe de un individuo son: la hemoglobina, el volumen corpuscular

medio, la zinc protoporfirina, el receptor soluble de transferrina y la ferritina sérica (WHO, 2007).

La concentración de hemoglobina, expresada en gramos de hemoglobina por 100 ml de sangre total (g/dl), refleja la cantidad del principal transportador de oxígeno en sangre. Por ello es considerada como el parámetro de elección para detectar los casos de anemia. La distribución normal de hemoglobina varía con la edad, el sexo y el estado fisiológico (por ejemplo durante el embarazo). Así, se han propuesto diferentes límites de normalidad, que van de 13.0 a 14.2 g/dl en hombres y de 11.6 a 12.3 g/dl en mujeres (WHO, 2001; Beutler y Waalen, 2006). El criterio de corte de la hemoglobina también puede variar por la altitud, el tabaquismo, la etnia y la variabilidad de los análisis, por lo que habría que aplicar factores correctores en caso necesario (Zimmermann, 2008).

Sin embargo, la hemoglobina por sí sola no se considera un factor adecuado para detectar cambios en el estado de Fe o una deficiencia del mineral, por su falta de sensibilidad y especificidad. Se considera de baja sensibilidad porque se necesita perder del orden de un 20-30% del Fe del organismo para disminuir su concentración, y es poco específica porque no sólo la deficiencia de Fe causa anemia (Cook, 2005).

El hematocrito es el porcentaje de glóbulos rojos intactos de una muestra de sangre total, mientras que el número de hematíes es el número de glóbulos rojos contenido en un volumen específico de sangre, normalmente expresado como millones de glóbulos rojos por microlitro de sangre total (Ruiz Argüelles, 2009). Estos dos parámetros disminuyen en situaciones de deficiencia de Fe y anemia, aunque se considera que su determinación no aporta ninguna información extra sobre la anemia que no pueda ser obtenida con la medida de la concentración de hemoglobina (WHO, 2008).

El volumen corpuscular medio (VCM) refleja el tamaño medio de los glóbulos rojos, expresado en fentolitros (fl), mientras que la hemoglobina corpuscular media (HCM) indica la cantidad de hemoglobina por glóbulo rojo (picogramos de hemoglobina por eritrocito). En situaciones normales, los valores de HCM son generalmente paralelos a los de VCM, ya que glóbulos rojos de mayor tamaño tenderán a tener una mayor cantidad de hemoglobina. El VCM permite diferenciar las anemias causadas por deficiencias nutricionales, ya que en el caso de la anemia ferropénica tiende a disminuir (anemia microcítica) y en el caso de la anemia causada por deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico tiende a aumentar (anemia macrocítica) (Ruiz Argüelles, 2009). Sin embargo, no es un parámetro de elección en la detección de deficiencia de

Fe, ya que también disminuye en casos de anemia por inflamación o talasemia (Thomas y Thomas, 2002).

El índice de distribución de hematíes (%) refleja la variabilidad en tamaño de los glóbulos rojos y se calcula como: desviación estándar del VCM/VCM. El índice aumenta cuando hay glóbulos rojos normales y microcíticos al mismo tiempo; por ejemplo en etapas tempranas de la anemia cuando el tamaño de los eritrocitos empieza a disminuir, o al comienzo de su recuperación, cuando el tamaño de los glóbulos rojos comienza a aumentar (Dugdale, 2006).

La ferritina, principal proteína de almacenamiento de Fe en las células del organismo, se secreta hacia el flujo sanguíneo en pequeñas cantidades. Esta ferritina sérica, fácilmente medible en suero, es directamente proporcional a las reservas de Fe corporal en condiciones normales: 1 ng/dl de ferritina sérica corresponde a 8-10 mg de Fe corporal o 120 µg de Fe almacenado/kg de peso. Por ello, este parámetro es uno de los más usados para el diagnóstico de la deficiencia de Fe y la anemia ferropénica, disminuyendo al producirse éstas (OMS, 2011). La OMS considera que hay una depleción de los almacenes de Fe en adultos cuando la ferritina sérica es inferior a 15 ng/dl, aunque otros autores consideran que niveles entre 15 y 30 ng/dl también son indicativos de una disminución de los almacenes del mineral (Pasricha y col., 2010). La principal limitación de la ferritina sérica es que es una proteína de respuesta de fase aguda que aumenta en situaciones de inflamación, infección, enfermedad hepática y cáncer, de modo que en tales circunstancias no refleja la magnitud de las reservas de Fe. Debido a esto, algunos autores consideran que niveles normales o elevados de ferritina sérica no excluyen la presencia de deficiencia de Fe (Koulaouzidis y col., 2009).

El Fe sérico indica el Fe que está unido a la transferrina en sangre, medido en µg/dl o µmol/l. En el contexto de la homeostasis del Fe, el Fe sérico forma parte del *pool* de Fe del organismo por un corto periodo de tiempo, unos 40-50 minutos. Esto significa que la concentración de Fe sérico cambia rápidamente por el movimiento dinámico de Fe de los tejidos, que lo pueden captar o liberar. La variabilidad individual día a día es de aproximadamente un 15%, existiendo también una variación durante el día del 10-20%. También aumenta después de las comidas, e incluso se ve afectado por el ritmo circadiano (Ridefelt y col., 2010). Aunque disminuye en los casos de deficiencia, al ser un parámetro con una alta variabilidad no se recomienda para el diagnóstico de la deficiencia de Fe y de la anemia ferropénica (WHO, 2007).

La concentración de transferrina sérica (mg/dl), así como la medida de su saturación (%), son parámetros que indican el suministro de Fe a los tejidos. La concentración de la proteína transportadora de Fe aumenta durante la deficiencia de Fe, aunque puede responder a otros factores, y disminuye por ejemplo en situaciones de deficiencia proteica. Por ello, para detectar la deficiencia de Fe es recomendable calcular la saturación de la transferrina, que indica la proporción de transferrina unida a Fe (WHO, 2007).

El cálculo de la saturación de la transferrina se realiza a partir de la TIBC (total iron binding capacity) y el Fe sérico:

$$\text{TIBC } (\mu\text{mol/l}) = 25.1 \times \text{transferrina (g/l)}$$

$$\text{Saturación de la transferrina (\%)} = \text{Fe sérico } (\mu\text{mol/l}) / \text{TIBC} \times 100$$

Estudios clínicos han demostrado que un nivel de saturación de transferrina inferior al 15% es insuficiente para cubrir los requerimientos diarios de Fe de la eritropoyesis, con lo que mantener estos niveles de transferrina durante un largo periodo de tiempo puede dar lugar a una deficiencia de Fe con afectación eritrocitaria (Huebers y col., 1987).

No obstante, el hecho de que el Fe sérico se utilice para su cálculo hace que la saturación de la transferrina sea un parámetro con alta variabilidad. Por ello, para obtener resultados fiables, se recomienda realizar su medida de forma estandarizada a la misma hora del día y en ayunas durante todo el diagnóstico (WHO, 2007).

El receptor soluble de transferrina (sTfR) es un fragmento que se escinde del receptor de transferrina que está unido a la membrana de numerosos tipos de células. Los eritroblastos y los reticulocitos son los donantes predominantes de estos fragmentos en sangre, con lo que la medida de sTfR refleja la actividad eritropoyética. La concentración de sTfR (mg/l), que aumenta durante la deficiencia de Fe, parece ser un buen indicador del estado del mineral, ya que no es afectado por situaciones de inflamación o infección (Baillie y col., 2003). Sin embargo, su medida puede verse alterada por la presencia de otro tipo de anemias que disminuyen la actividad eritropoyética, como la talasemia, anemias megaloblásticas o anemia de células falciformes (Beguin, 2003). Otra limitación en su aplicación es la falta de una técnica analítica de referencia y el establecimiento de unos valores estándar a nivel internacional, por lo que la comparación directa de los resultados obtenidos en diferentes estudios es complicada (Zimmermann, 2008).

La zinc protoporfirina eritrocitaria (ZnPP) aumenta en la deficiencia de Fe porque el zinc reemplaza al mineral en la formación del anillo de protoporfirina del grupo hemo. En adultos, la ZnPP parece tener una alta sensibilidad en el diagnóstico de la deficiencia de Fe, incluso mayor que el sTfR (Metzgeroth y col., 2005). Sin embargo, su especificidad es limitada, ya que también aumenta en caso de intoxicación por plomo, anemia por inflamación o infección, o anemias hemolíticas (Labbe y Dewanji, 2004). También tiene la desventaja de que no existe consenso en su determinación y unidades de medida, aunque lo más recomendado es expresarla como la relación molar ZnPP/hemo, y el ensayo más utilizado para su determinación es la hematofluorometría de eritrocitos no lavados (Labbe y col., 1999). Se ha propuesto que niveles de ZnPP superiores a 70 $\mu\text{mol/mol}$ de hemo indican deficiencia de Fe con afectación de la eritropoyesis (Metzgeroth y col., 2005).

2.3. EL COBRE EN LA NUTRICION

2.3.1 Introducción

El Cu es un ion de metal redox-activo esencial para la mayoría de los organismos aeróbicos. Cu sirve como un cofactor catalítico y estructural para las enzimas que funcionan en la generación de energía, la adquisición de hierro, el transporte de oxígeno, el metabolismo celular, la coagulación de la sangre, la transducción de señales, entre otros procesos. La incapacidad para controlar el equilibrio del Cu se asocia con las enfermedades genéticas de la sobrecarga y la deficiencia y recientemente se relaciona con trastornos neurodegenerativos y la virulencia fúngica. La naturaleza esencial de Cu, la existencia de trastornos genéticos del metabolismo del Cu y el impacto potencial de deposición de Cu en el medio ambiente han sido las fuerzas motrices de investigaciones detalladas en microorganismos y sistemas modelo eucariotas. (Kim y col., 2008). Aunque Hipócrates ya prescribía compuestos de Cu para el tratamiento de enfermedades en el año 400 aC (Turnlund y col., 2006), los científicos todavía están descubriendo nueva información con respecto a las funciones de Cu en el cuerpo humano (Prohaska y col., 2012).

2.3.2. Fuentes alimentarias de cobre

Se encuentra en altas concentraciones en la porción germinal de las semillas de los cereales integrales, por ello, las personas sometidas a regímenes vegetarianos no suelen mostrar síntomas de deficiencia. Otras fuentes de Cu son las nueces, leguminosas, hígado, crustáceos, y moluscos. La carne, leche y derivados lácteos, cereales refinados y productos de panadería son alimentos con contenido relativamente bajo en Cu.

El hombre sano puede llegar a tolerar una ingesta de 200 mg/día durante un tiempo prolongado. Los efectos tóxicos del Cu son debidos tanto al propio catión como a la interferencia en la absorción y distribución del hierro y cinc. En intoxicaciones agudas aparecen síntomas hemolíticos acompañados de lesiones en hígado y cerebro.

Tabla 6. Contenido en Cu de distintos alimentos (Mataix y col., 1998; Base de Datos Española de Composición de Alimentos, 2007).

Alimento	Cantidad (mg/100g)
CARNES	0.2-1.1
Lomo de cerdo	0.4
Pollo	0.2
MARISCOS	0.3-13.7
Almejas	0.3
Ostra	4.45
LÁCTEOS	0.02-0.4
Leche entera	0.02
Leche desnatada	0.2
Leche de cabra	0.03
LEGUMBRES	0.14-1.2
Guisantes	1.2
Lentejas	1.02
FRUTOS SECOS	0.8-2.4
Almendra	1.4
Cacahuete	0.8
Nuez	1.3
CEREALES	0.02-0.4

Pan blanco	0.02
Pan de centeno	0.1
Trigo entero	0.2
VERDURAS Y HORTALIZAS	0.04-0.7
Zanahoria	0.3
Espárrago	0.04
Berza	0.1
Tomate	0.67
FRUTAS	0.07-0.14
Plátano	0.1
Manzana	0.1
ACEITES Y GRASAS	0.1-0.3
Aceite de oliva	0.3
Manteca	0.3
Mantequilla	0.4
CONDIMENTOS	0.3-2.4
Ajo	0.3
Pimentón	0.6
Pimienta negra	1,13

2.3.3. Interacciones con otros nutrientes

Es necesario un estado nutricional de Cu adecuado para el metabolismo normal del hierro y de la formación de glóbulos rojos. La anemia puede deberse a la deficiencia de Cu, Fe o de ambos puesto que la ceruloplasmina contiene Cu para el transporte de hierro a la médula ósea para la formación de glóbulos rojos (Turnlund y col., 2006). La conexión entre la disponibilidad de Cu y el metabolismo del hierro también se ha establecido en los seres humanos, la deficiencia de Cu puede conducir a la deficiencia de ceruloplasmina secundaria y la sobrecarga de Fe hepática y / o cirrosis (Thackeray y col., 2011). Los suplementos orales de Cu restaura los niveles de ceruloplasmina normales y la actividad ferroxidasa plasmática y se corrige el trastorno del metabolismo de hierro en un sujeto carente de Cu (Videt-Gibou y col., 2009).

En un trabajo en ratas ferodeficientes (Díaz-Castro y col., 2010) se había encontrado que la suplementación de la dieta con el doble de los requerimientos de calcio presenta un efecto negativo en cuanto a utilización digestiva y metabólica cuando a los animales se les suministra una dieta elaborada con leche de vaca en cambio cuando la dieta contienen leche de cabra el suplemento de calcio no afecta a la utilización nutritiva de Cu.

El suplemento de 50 mg/día de Zn durante periodos largos de tiempo puede dar lugar a una deficiencia de Cu. El alto consumo de Zn en la dieta aumenta la síntesis de una proteína de la célula intestinal llamada metalotioneína, que se une ciertos metales y evita su absorción atrapándolos en las células intestinales. La metalotioneína tiene una afinidad más fuerte para el Cu que al Zn, los altos niveles de metalotioneína inducidos por el exceso de Zn puede causar una disminución en la absorción de Cu. En contraste, no se ha encontrado que ingestas elevadas de Cu puedan afectar el estado nutricional de Zn (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2001; Turnlund y col., 2006). El suplemento de Zn (10 mg/día durante ocho semanas) fue capaz de restablecer relaciones normales de Cu / Zn en plasma en 65 sujetos en hemodiálisis a largo plazo que inicialmente presentaban niveles de Zn bajos y los niveles de Cu elevados. Si la mejora de Zn y Cu de los pacientes en hemodiálisis puede afectar sus resultados clínicos esto debería ser evaluado (Guo y Wang ,2013).

2.3.4. Funciones del cobre

El Cu es un oligoelemento esencial que está presente en todos los tejidos del cuerpo y se encuentra presente en el organismo entre 100 a 150 mg y el 90% de esta cantidad, se encuentra en músculos, huesos e hígado.

-Metabolismo del hierro

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el papel del Cu en la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. La ceruloplasmina también llamada ferroxidasa I es una glicoproteína que contiene siete átomos de Cu por molécula. La mayor parte del Cu plasmático está unido a la ceruloplasmina. Esta enzima cataliza la oxidación del hierro ferroso y juega un papel en el transporte del Fe desde la luz del tubo digestivo y sus depósitos a la médula ósea, donde tiene lugar la síntesis de hemoglobina. Esto explica por qué la anemia que se desarrolla durante el déficit de Cu se asocia con depósitos de hierro en la luz intestinal y el hígado (Reeves y col., 2005).

-Formación del tejido conectivo

El Cu forma parte de varias enzimas del sistema aminooxidasa, cuya actividad se incrementa cuando existe un aumento de la síntesis y deposición del tejido conectivo, como en la fibrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertiroidismo, crecimiento y senectud. La lisiloxidasa es una aminooxidasa que determina la formación de lisina para la síntesis de elastina y colágeno de tejido conectivo como hueso, dientes, vasos sanguíneos, piel o pulmón. Así que juega un papel fundamental en la mineralización en la integridad del tejido conectivo del corazón y de todo el sistema vascular. Su concentración es mayor durante el desarrollo y crecimiento. Su actividad se incrementa con el tratamiento crónico de estrógenos y disminuye en las neoplasias (Guerrero y Román, 2006).

-Formación de melanina

El papel del Cu en la pigmentación de la piel, pelo y ojos se relaciona con la actividad de otra cuproenzima: la tirosinasa fundamental para la síntesis de melanina. Esta enzima cataliza la conversión de tirosina a dopamina y la oxidación de dopamina a dopaquinona, pasos todos ellos necesarios para la síntesis de melanina. Su déficit produce albinismo y explica la despigmentación de piel y pelo que se observa en el déficit de Cu. (Guerrero y Román, 2006.)

-Protección contra el daño oxidativo

Las enzimas superóxido dismutasa es otra cuproenzima que se caracteriza por su función protectora contra el daño oxidativo mediante su actividad al convertir los iones superóxidos en peróxidos de hidrogeno. (Guerrero y Román, 2006.)

-Sistema nervioso central

La formación y mantenimiento de la mielina requiere fosfolípidos. La síntesis de estos fosfolípidos requiere de la actividad de la citocromo c oxidasa, que es una enzima que contiene Cu. Esta enzima, presente en la mitocondria, participa en la cadena de transporte de electrones, deforma que reduce el oxígeno para formar agua y así permite la formación de adenosina trifosfato (ATP). Su actividad es alta en el corazón, cerebro, hígado y riñón. Se considera una de las enzimas más importante del organismo porque es un paso limitante del transporte de electrones. Este mecanismo puede explicar la causa por la que en el déficit de Cu produce una pobre mielinización, necrosis de los tejidos neurales y ataxia neonatal (Brewer, 2005). Además, existen otras enzimas que contienen Cu, que intervienen en el metabolismo de los neurotransmisores del sistema nervioso central. La dopamina betahidroxilasa es una enzima que cataliza la conversión de dopamina en norepinefrina en el cerebro (fundamentalmente en la sustancia gris) y en epinefrina en la glándula adrenal. La monoaminooxidasa se relaciona con la

inactivación de catecolaminas mediante la degradación de serotonina, epinefrina, tiramina y dopamina. Esta enzima se inhibe por los fármacos antidepresivos tricíclicos

Tabla 7. Función de las cuproenzimas con actividad óxido-reductasa en los seres humanos

CitocromoC oxidasa	Transporte de electrones
Superóxidodismutasa	Dismutaciónsuperóxido
Tirosinasa	Síntesis de melanina
Lisiloxidasa	Entre cruzamiento colágeno elastina
Aminooxidasa	Desanimación de aminas
Dopamina β monooxidasa	Dopamina \Rightarrow noradrenalina
Fenilalanina hidroxilasa	Fenilalanina \Rightarrow tirosina
α -Amidación	α -Amidación de neuropéptidos

2.3.5. Utilización nutritiva de cobre

2.3.5.1. Requerimientos

El Comité de Nutrición y Alimentos del Instituto de Medicina (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2004) recomienda los siguientes consumos en la dieta para el Cu:

Bebés:

0 a 6 meses: 200 μ g/día

7-12 meses: 220 μ g/día

Niños:

1 - 3 años: 340 μ g/día

4 - 8 años: 440 μ g/día

9 - 13 años: 700 μ g/día

Adolescentes y adultos:

Hombres y mujeres de 14 a 18 años: 890 μ g/día

Hombres y mujeres de 19 años en adelante: 900 μ g/día

Mujeres:

Embarazo: 1000 μ g/día

Lactancia materna: 1300 μ g/día

2.3.5.2. Absorción

La absorción de Cu ocurre principalmente en el duodeno, si bien una pequeña cantidad es absorbida en el estómago. La captación del Cu por las células intestinales se produce en dos etapas: paso del borde en cepillo y transferencia a la sangre a través de la membrana basolateral para su distribución. El paso a las células mucosales por difusión facilitada mediante captación del Cu por dos transportadores: el DMT1 (transportador de metales divalentes) que transporta, entre otros, Fe^{2+} y Cu^{2+} y el transportador de Cu Ctr1. Para que pueda ser captado por éste último, el Cu^{2+} debe ser reducido a Cu^+ por acción de unas óxido-reductasas presentes en la membrana apical de la célula.

Una vez en el interior de la célula el Cu puede ser quelado por las metalotioneínas y/o unirse a las chaperonas que transportan Cu a las cuproenzimas o a un transportador saturable dependiente de energía del tipo P-ATPasa (ATP7A) que lo transporta a través de la membrana basolateral para su transferencia a la sangre (Wijmenga y Klomp, 2004).

Las proteínas ATP7A y ATP7B juegan un papel clave en la homeostasis del Cu en el organismo. Ambas proteínas son de tipo P ATPasas de Cu-transportadoras y utiliza la energía de hidrólisis de ATP para transferir los iones de Cu a través de las membranas celulares. Ambas proteínas se localizan en aparato de Golgi y participan en la regulación de la situación general de Cu en el cuerpo y su función es la exportación del exceso de Cu de las células y la entrega de los iones de Cu a las enzimas Cu-dependientes. Por otra parte en el organismo la ATPasas Cu-transportadoras están involucradas en la absorción de Cu dietético, de Cu con la bilis, del transporte de Cu de la placenta y su secreción de la leche durante la lactancia. También se sabe que ATPasas de Cu-transportadoras juegan un papel en la generación de resistencia a los medicamentos contra el cáncer. Alteraciones de ATP7A y función ATP7B causadas por mutaciones conducen a graves enfermedades metabólicas: Menkes y enfermedad de Wilson, respectivamente (Lenartowicz y Krzeptowski., 2010).

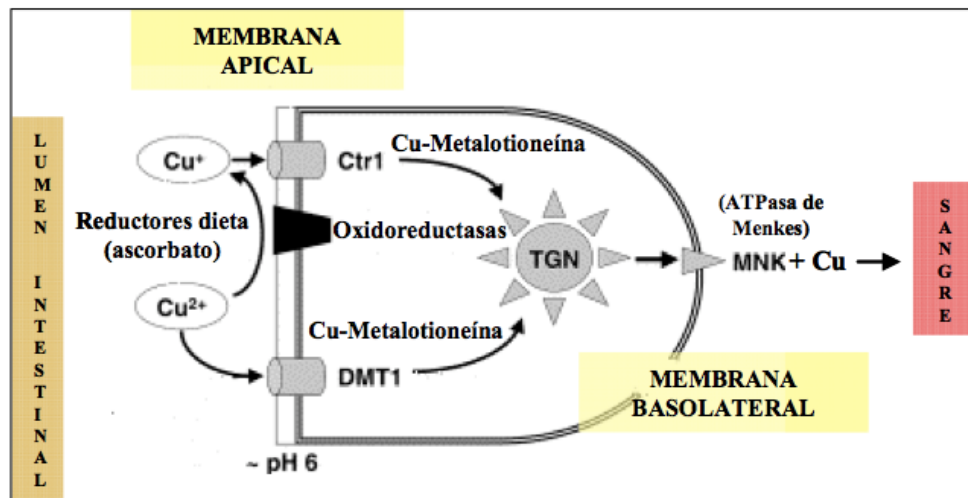


Figura8. Absorción del Cu a través del epitelio intestinal (Sharp, 2003)

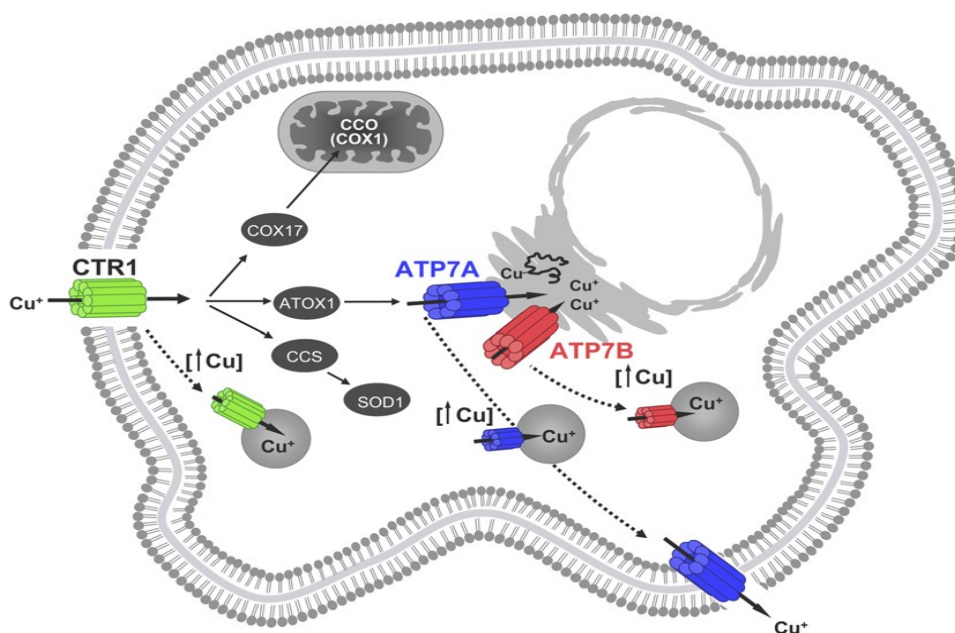


Figura 9. Homeostasis celular Cu. Las funciones de la proteína CTR1 en Cu captación. Los chaperones Cu COX17 y CCS ofrecen Cu al CCO y SOD1, respectivamente. No se muestra el papel de acompañantes adicionales Cu (SCO1 y SCO2) que participan en Cu incorporación en CCO. Cu se entrega a las proteínas ATP7A y ATP7B por la chaperona de Cu ATOX1. Tanto ATP7A y Cu transporte ATP7B a Cu enzimas dependientes en el TGN. Las concentraciones elevadas de Cu estimulan la endocitosis y la degradación de CTR1 y la exocitosis de vesículas ATP7A y ATP7B a la post-Golgi o la membrana plasmática (Wang y col., 2011).

2.3.5.3. Transporte de cobre

El Cu iónico entra al plasma sanguíneo se une fuertemente a la albúmina y a la transcurreína. A continuación, pasa principalmente a el hígado y el riñón, excepto en la lactancia, en donde una gran parte va directamente a la glándula mamaria. Poco se sabe acerca de cómo este Cu se recoge a partir de estas proteínas plasmáticas. Para examinar esto, la cinética de la absorción de albúmina humana purificada y alfa (2)-macroglobulina, y los efectos de los inhibidores, se midieron utilizando líneas celulares hepáticas humanas (HepG2) y epiteliales mamarias (PMC42).

Se llegó a la conclusión de que las proteínas principales responsables del pool de Cu y plasma intercambiable entregan el metal a las células de los mamíferos de forma eficiente y por varios mecanismos diferentes alfa (2)-macroglobulina lo entrega principalmente al transportador de Cu1 en las células hepáticas, pero las células epiteliales mamarias no, y transportadores adicionales aún no identificados de Cu o sistemas para la absorción de estas proteínas quedan aún por identificar (Moriya y col. 2008).

2.3.5.4. Depósitos de cobre en el organismo

En el adulto el contenido corporal total de Cu oscila entre 50 y 120mg. En muchos animales la mayor concentración se encuentra en el hígado seguida del cerebro. Sin embargo, en el hombre el hígado contiene un 13% y el cerebro un 9%, mientras que el contenido muscular se aproxima a 40%. El hígado y el bazo son los órganos que parecen actuar como almacén, aunque la capacidad del organismo para almacenar es pequeña.

La enfermedad de Wilson es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen ATP7B se encuentran en el cromosoma 13. Desde la ATPasa correspondiente a cargo del Cu de distribución y excreción en el hígado, su malfuncionamiento lleva a la sobrecarga de Cu (Gateau y col., 2014), a su acumulación en varios órganos vitales como el hígado, el cerebro y los riñones (Filippi y col., 2014).

2.3.5.5. Eliminación

El Cu se excreta fundamentalmente por el tracto gastrointestinal, siendo la bilis la secreción que contribuye en mayor proporción a través de una P-ATPasa (ATP7B). El Cu

procedente de la bilis se absorbe poco, siendo poco importante la circulación enterohepática. Sin embargo, el Cu de las secreciones salivales, gástricas e intestinales es reabsorbido en mayor proporción. Sólo una pequeña proporción del ion es excretado por vía urinaria (menos del 3%).

2.4. CINC EN LA NUTRICIÓN

2.4.1. Introducción

El Zn es uno de los oligoelementos más importantes en el organismo con tres importantes funciones biológicas, como catalizador, estructural, y de ion regulador. El Zn tiene un papel importante en la homeostasis, en la función inmune, en el estrés oxidativo, en la apoptosis y en el envejecimiento.

Son varios los trastornos asociados con la deficiencia de Zn de gran interés para la salud pública. En muchas enfermedades crónicas, incluyendo la aterosclerosis, varios tumores malignos, trastornos neurológicos, enfermedades autoinmunes, envejecimiento, enfermedades degenerativas relacionadas con la edad y la enfermedad de Wilson, la deficiencia de Zn concurrente puede complicar las características clínicas, afectar el estado inmunológico adverso, aumentar el estrés oxidativo, y conducir a la generación de citoquinas inflamatorias. En estas enfermedades, el estrés oxidativo y la inflamación crónica pueden ser agentes causales importantes. Por lo tanto, es importante que el estado de Zn se evalúe en cualquier caso, y la deficiencia de Zn sea corregida, ya que las propiedades únicas de Zn pueden tener ventajas terapéuticas significativas en estas enfermedades (Chasapis y col., 2012).

La deficiencia de Zn en humanos es bastante frecuente, afecta a más de dos mil millones de personas (Prasad 2012). En 1956 datan las primeras referencias en las que se reconoció al Zn como esencial en un sistema biológico humano, no obstante es hasta 1961 cuando Prasad y colaboradores describieron el síndrome de deficiencia de Zn (Floreay col., 2012) caracterizado por hipogonadismo, enanismo y elevados niveles de fosfatasa alcalina.

La deficiencia de Zn es generalizada en todos los países en desarrollo. Una gran cantidad de evidencias apoyan la creencia de que el principal factor asociado con la deficiencia de Zn parece ser una inadecuada ingesta de Zn en la dieta influenciado a su vez por otros varios factores intrínsecos y extrínsecos (Gibson y col., 2008).

2.4.2. Fuentes alimentarias de cinc

Los alimentos ricos en proteínas contienen grandes cantidades de Zn. Las carnes de res, cerdo y cordero contienen mayor cantidad de Zn que el pescado. La carne oscura de un pollo contiene más cantidad de Zn que la carne blanca. Las carnes rojas, vísceras y mariscos, en general las proteínas de origen animal tienen un elevado contenido de Zn (López de Romaña y col., 2010). Las frutas y las verduras no son una buena fuente, porque el Zn en las proteínas vegetales no es tan disponible como el Zn en las proteínas animales (Hamrick y col., 2008).

Tabla 8. Contenido en Zn de distintos alimentos (Mataix y col. Tabla de composición de alimentos españoles. Ed. Universidad de Granada, 1998).

Alimento	Cantidad (mg/100g)
CARNES	0.4-7
Hígado	6.9
Pollo, pechuga	1.4
Carne magra	2.3
Jamón serrano	3
PESCADO AZUL	0.4-1
Sardina	0.9
Atún, bonito	1.1
PESCADO BLANCO	0.4
MARISCOS	1.8-3.6
Ostra cruda	59,2
Mejillones	1.8
Langostinos, gambas y camarones	3.6
HUEVOS	1.5
LÁCTEOS	0.4-4
Yogur natural	0.6
Queso	3
Leche entera	0.4
LEGUMBRES	1-3.7
Judías blancas, pintas, etc.	3.5
Lentejas	3.7

FRUTOS SECOS	1-7.3
Pistacho	2,8
Almendra	7.3
CEREALES	0.6-1.6
Soja, harina	4,9
Pan	0.6
Macarrones	1.5
Arroz	1.3
VERDURAS Y HORTALIZAS	Tr-0.5
Tomate	0.2
Patata	0.3
Acelga y espinaca	0.5
FRUTAS	Tr-0.3
Mandarina	0.1
Melocotón	0.1

2.4.3. Interacciones con otros nutrientes

La interferencia con el Cu parece ser el principal efecto tóxico dando lugar a anemia por deficiencia de Cu.

Los suplementos de Ca pueden incrementar las pérdidas intestinales de Cu.

Se ha observado que algunos preparados suplementados con Fe y no suplementados con Zn han dado lugar a retrasos en el crecimiento. Además, la suplementación con altas dosis de hierro durante el embarazo puede modificar los niveles plasmáticos de Zn.

También ejercen acción positiva sobre la absorción de Zn. Sin embargo, se halló que el EDTA en altas dosis, también incrementa la excreción urinaria de Zn, por lo que los efectos globales sobre el metabolismo del mineral pueden ser negativos (Lönerdal, 2000).

Se sabe que la fibra y los fitatos, presentes a altas concentraciones en granos de cereales y en legumbres (1-2 %), puede inhibir de forma significativa la absorción de minerales mediante la formación de complejos insolubles con minerales de interés nutricional, como el Fe no hemo, el Ca y el Zn.

2.4.4. Funciones del cinc

- En el sistema inmune:

El Zn afecta el sistema inmune en muchos niveles, actúa en la inmunidad celular y humoral (Ascensión, 2011), es crucial en la señalización, activación y proliferación celular, en el desarrollo normal de células del sistema inmune tales como neutrófilos, monocitos, linfocitos T, linfocitos B, células NK, participando en la transcripción génica a través de factores de transcripción clasificados como proteínas con dedos de Zn y por lo tanto afectando el ciclo celular, en la expresión de genes que regulan la mitosis y en la síntesis de proteínas (Calder Philip, 2002). Ejerce un efecto de protección celular frente a los efectos dañinos de los radicales reactivos del oxígeno y las especies reactivas de nitrógeno, producidos durante la activación inmunitaria (Ascensión, 2011). El Zn es necesario para la actividad de la timulina, una hormona del timo involucrada en la diferenciación de las células T (Ascensión, 2011); desempeña un papel esencial en la unión a ciertos péptidos derivados del timo que son responsables para la diferenciación de las células T, es importante en la activación de la regulación de la fase aguda en la cual es parte de la respuesta mediada por citoquinas.

Adicional a todas estas funciones, el Zn presenta un papel importante en la apoptosis o muerte celular, erradicando las células defectuosas o mutadas antes de que tengan ocasión de multiplicarse y lleguen a ser cancerosas (De la Guardia Peña y col., 2011).

-Expresión génica:

El Zn es requerido para la síntesis y replicación del DNA, para la división, crecimiento y diferenciación celular (Shetly, 2010). Su importancia en la replicación celular se debe a la función que cumple el Zn en la actividad de reguladores transcripcionales enlazados a proteínas de DNA (dedos de Zn)(Figura 10). Los “dedos de zinc” se encargan de brindar estabilidad a la estructura tridimensional requerida para la interacción del factor de transcripción con el ADN (De la Guardia Peña y col., 2011), en la actividad de múltiples enzimas relacionadas con los procesos de transcripción y replicación celular, por ejemplo la DNA polimerasa, es la enzima principal en la regulación y replicación del DNA, la RNA polimerasa, es necesaria para el proceso de transcripción (Calder Philip, 2002).

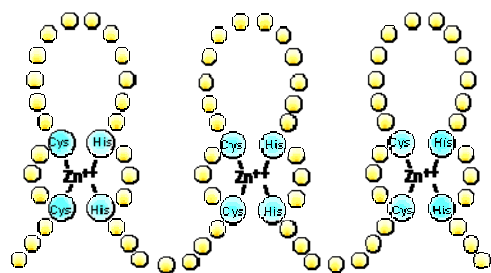


Figura 10. Serie de tres dedos de Zn. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology (Huret y col., 2013)

Tabla 9. Procesos celulares regulados por los factores de transcripción de dedos de zinc (Swamynathan,2010).

Eritropoyesis
 Remodelamiento cardíaco
 Adipogénesis
 Mantenimiento de células troncales
 Formación de la barrera epitelial
 Control de la proliferación celular y la neoplasia
 Expresión genética endotelial mediada por flujo
 Desarrollo del músculo esquelético y liso
 Gluconeogénesis
 Activación de monocitos
 Desarrollo de células caliceales en el intestino y la conjuntiva
 Regeneración de las neuronas retinianas
 Desarrollo del pulmón neonatal

-Actividad de enzimas:

Podemos encontrar tres funciones:

Estructural cuando ayuda a mantener la estructura terciaria o cuaternaria de la enzima.

Catalítica, cuando el ión está implicado directamente en la catálisis y su eliminación origina la pérdida de actividad.

Cocatalítica, cuando son necesarios dos o tres metales para que la enzima complete su actividad.

Las enzimas que han sido identificadas como metaloenzimas de cinc son:

Metaloenzima JAB1/MPN/MOV34. Cataliza la escisión de las proteínas pequeñas similares a la ubiquitina a partir de conjugados proteínicos. Se encuentran proteínas relacionadas en todas las especies vivientes (Hepowitz y col., 2012).

Sintetasa de metionina dependiente de cobalamina (MetH). Cataliza la transferencia de grupos metilo a partir del N(5)-metil-tetrahidrofolato para la síntesis de homocisteína. Un ión de cinc es fundamental en el sitio activo y desempeña un papel en el enlace disociativo de la homocisteína. Es relevante para la biología de los mamíferos (Abdel-Azeim y col., 2011).

Desacetilasa de la UDP-3-O-((R)-3-hidroxi-miristoil)-N-acetilglucosamina (LpxC). Cataliza la desacetilación de la difosfato de uridina (UDP)-3-O-((R)-3-hidroxi-miristoil)-N-acetilglucosamina para obtener UDP-3-O-miristoilglucosamina y acetato (Gattis y col., 2010).

Así pues, el Zn actúa como cofactor de un gran número de enzimas, desempeña un rol estructural en la estabilización conformacional de dominios proteicos de reconocimiento a otras moléculas y presenta incidencia en los factores de transcripción (Solomons, 2013).

2.4.5. Utilización nutritiva de cinc

2.4.5.1. Requerimientos

Las recomendaciones de nutrientes se definen como los niveles de ingesta de nutrientes considerados esenciales, según el criterio de los comités nacionales e internacionales que los establecen en base a los conocimientos científicos y que cubren las necesidades conocidas de prácticamente todas las personas sanas.

Las ingestas diarias recomendadas se fijan en función de la edad, sexo, situación fisiológica (embarazo, lactancia, etc.) y normalmente son superiores a los verdaderos requerimientos.

Tabla 10. Ingestas diarias recomendadas (RDA) de cinc (modificado de Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2004; Rubio, 2007).

Etapa de la Vida	Edad	Hombres (mg/día)	Mujeres (mg/día)
Lactantes	0-6 meses	2	2
Lactantes	7-12 meses	3	3
Niños	1-3 años	3	3
Niños	4-8 años	5	5
Niños	9-13 años	8	8
Adolescentes	14-18 años	11	9
Adultos	19 en adelante	11	8
Embarazo	≤18 años	-	12
	19-50 años	-	11
Lactancia materna	≤18 años	-	13
	19-50 años	-	12

2.4.5.2. Absorción

La necesidad corporal de Zn marcará la cantidad de catión que se absorbe en el intestino, así pues, cuanto menor sea la reserva corporal de Zn, mayor es la cantidad del catión que se transporta por la mucosa intestinal (Terrés Martos, 1999). La composición de la dieta, el estado nutricional y la integridad del intestino también determinan la absorción (Gil, 2010).

Este proceso se produce a nivel del duodeno distal y el yeyuno proximal. Entre el 3% y el 38% del Zn de la dieta se absorbe en el tubo digestivo proximal (Rubio, 2007). Como el Zn presente en el lumen intestinal no atraviesa la membrana celular por difusión pasiva al ser un ión de alta carga hidrofílica, existen mecanismos especializados para su captación, transporte intracelular y liberación. La mayoría del Zn es absorbido por el intestino delgado por un proceso transcelular, pasa del lumen intestinal al plasma atravesando el enterocito.

Los ligandos son proteínas o quelatos de bajo peso molecular a los que se une el Zn para atravesar la membrana celular, algunos de los ligandos con los cuales el Zn forma complejos serían aminoácidos, fosfatos, ácidos orgánicos como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (Solomons, 2013).

La absorción intestinal de Zn se efectúa por un mecanismo de transporte facilitado mediado por proteína de absorción a nivel de la vellosidad intestinal, es un mecanismo predominantemente saturable que determina una fracción de absorción de Zn (Paredes y col, 2009). Una vez en el interior del enterocito, el Zn en forma libre se fija a ligandos intracelulares para formar nuevos complejos y mantener su solubilidad (Mallea, 2002). El Zn se une a una tioneína, formando metalotioneína que se origina por la presencia de iones metálicos y el alto contenido de grupos sulfidrilo provenientes de los aminoácidos de cisteína (Brambilla, 2012). También puede unirse a proteínas ricas en cisteínas que lo transportan hasta el extremo basolateral de las células para su paso a la sangre. Entre el 5- 10% de Zn se encuentra unido a este grupo de proteínas (Gil, 2010).

La acumulación de Zn en la célula es la suma del proceso de entrada y salida a través de proteínas transportadoras como ZnT-1, ZIP, DMT-1

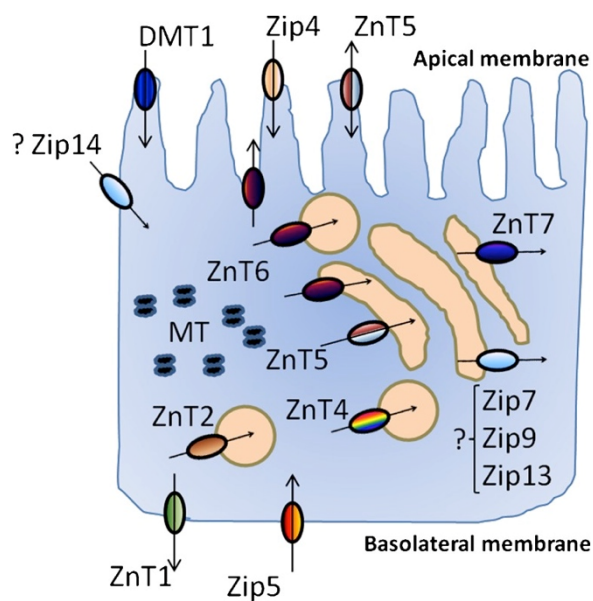


Figura 11. Mecanismo de absorción y distribución del Zn (Mocchegiani y col., 2013)

El transporte de Zn está mediado por proteínas de las familias Zip y ZnT, estas proteínas se encuentran localizadas en las membranas celulares y difieren entre sí en cuanto a su especificidad tisular, localización en la célula, movimientos hacia dentro o hacia fuera, expresión regulada o constitutiva y sensibilidad al Zn (Gil, 2010).

La familia ZnT contiene residuos de histidina y entidades acomplejantes (Solomons, 2013), moviliza otros iones metálicos como hierro (King, 2011), determina el flujo activo del

Zn^{2+} citosólico hacia el líquido extracelular o hacia almacenes intracelulares, mediante el acoplamiento a los flujos pasivos de H^+ o Na^+ (Díaz García, 2009), así al exportar Zn al espacio extracelular o incorporar Zn a determinados compartimientos celulares, reduce el contenido citoplasmático de Zn (Valenzuela, 2012). Un total de diez transportadores ZnT se ha identificado (King, 2011).

La otra familia de proteínas de membrana que desempeña un rol importante en el movimiento del Zn es la familia Zip, la cual favorece el influjo de Zn^{2+} al citoplasma desde la solución extracelular o desde orgánulos celulares (Díaz García, 2009). Al importar Zn al espacio intracelular se incrementa la concentración citoplásmica del Zn (Valenzuela, 2012), se han identificado 14 transportadores para esta familia (King, 2011), algunos de ellos son: ZIP4 encargado del transporte intestinal, ZIP5 encargado adicional al transporte intestinal, de la liberación pancreática del Zn endógeno, ZIP 6 y ZIP7 relacionados con el cáncer de mama metastásico, ZIP 10 también relacionado al cáncer de mama metastásico y a la reabsorción renal del Zn y el ZIP 14 asociado a la hipozincemia de inflamación (Solomons, 2013).

2.4.5.3. Transporte de cinc

Una vez transferido el catión desde los enterocitos al plasma, se fija a diferentes transportadores. La albúmina es el transportador mayoritario en el plasma, sin embargo, existen otros transportadores de Zn como la transferrina o la α_2 -macroglobulina. El porcentaje en el que este elemento es transportado por estos transportadores es del 57% para la albúmina y 40% para la α_2 -macroglobulina y en muy poca proporción por la transferrina. También va a ser ligado por unión de aminoácidos 3%, formando complejos sobre todo como Zn- cisteína o Zn-histidina. Es a partir de estos sistemas de transporte sanguíneos desde donde diferentes tejidos toman mayores o menores cantidades de catión en función de sus necesidades (Terrés Martos, 1999).

El 95 % del Zn presente en cada tejido ingresa al compartimiento intracelular para participar en dos procesos elementales: la regulación de la expresión de genes y la activación de sitios catalíticos de numerosas enzimas conocidas como metaloenzimas (Mallea, 2002).

2.4.5.4. Eliminación

La principal ruta de eliminación de Zn es a través de las heces, las pérdidas fecales de

Zn son una combinación del Zn de la dieta que no se absorbe y las secreciones endógenas de este catión. Por orina sólo se elimina del 2-10 % del Zn adquirido por vía oral o intravenosa (Terrés Martos, 1999). Otras rutas de eliminación incluyen sudor, semen y cabello (López de Romaña y col., 2010).

2.5. CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES DE LA LECHE DE CABRA

2.5.1 Introducción

La leche de las distintas especies de rumiantes, directamente o como derivados lácteos, es un alimento de importancia excepcional para la población en cualquier etapa de la vida. La leche puede ser considerada como una fuente de macro y micronutrientes, además de contener un número de compuestos activos que tienen un papel significativo tanto en la nutrición como en la protección de salud (Boza y Sanz-Sampelayo, 1997). El contenido de ácido oleico, ácido linoleico conjugado, los ácidos grasos Omega 3, ácidos grasos de corta y media cadena, vitaminas, minerales y compuestos bioactivos, puede promover efectos positivos en la salud.

La leche de cabra es de interés en nuestra investigación debido a su composición específica, y por ser un alimento con unas características nutricionales altamente beneficiosas, por lo que se le ha considerado un alimento de gran calidad, en la dieta para niños y ancianos, así como para ciertos sectores de la población con necesidades particulares (Haenlein, 1992; 1996; Boza y Sanz-Sampelayo, 1997; Lopez-Aliaga y col., 2003, Campos y col., 2003; Haenlein, 2004; Park, 2006).

Las características principales de su composición han sido comparadas con la leche producida por otras especies. (Haenlein, 1992; Davis y col., 1994; Boza y Sanz-Sampelayo, 1997; Alférez y col., 2001; Campos y col., 2003; López-Aliaga y col., 2003; Park, 2006; Haenlein, 2007). De particular interés, son las diferencias en la composición de las leches de vaca y cabra.

Así, la proteína de leche de cabra es más digestible (Park, 1994; Boza y Sanz-Sampelayo, 1997; Haenlein, 2001; López-Aliaga y col., 2003; Haenlein, 2004), y al mismo tiempo es más tolerable, menos alergénica (Bevilacqua y col., 2001; Lara-Villoslada y col., 2004; Sanz Ceballos, 2007). Las fracciones de proteína que presentan diferencias evidentes, son sobre todo, la cantidad de α s1- caseína, que es inferior en la leche de cabra. El perfil de

aminoácidos de las dos proteínas reveló ciertas diferencias, aunque la cantidad total de aminoácidos esenciales no varía (Sanz Ceballos y col., 2009).

Asimismo la grasa de leche de cabra es más digestible (Alfárez y col., 2001; Haenlein, 2001), y puede ser considerada una fuente excelente de energía en varios procesos metabólicos (Boza y Sanz-Sampelayo, 1997; Sanz Ceballos, 2007) incluso para combatir problemas metabólicos (Babayan, 1981; García Unciti, 1996; Velázquez y col., 1996). La composición de grasas es bien diferenciada, principalmente en lo que concierne a los ácidos grasos de cadena media (C6-14), que son mayoritarios en la leche de cabra. Lo mismo ocurre para los ácidos grasos (n-6) y (n-3), junto con el nivel total del ácido linoleico conjugado (Sanz Ceballos y col., 2009).

En cuanto a su composición mineral, en general se encuentra en niveles moderados de los elementos principales, y muestra por su utilización nutritiva mayor calidad que la leche de vaca (Moreno, 1995; Boza y Sanz-Sampelayo, 1997; López-Aliaga y col., 2000; Haenlein, 2001; Alfárez y col., 2003; Barrionuevo y col., 2003; Campos y col., 2003; López Aliaga y col., 2003; Nestares y col., 2008). Las cantidades de Ca, P, Mg y Cu eran mayores en las cenizas obtenidas de la leche de cabra, debido a la mayor cantidad de componentes sólidos totales que presenta. Estas diferencias hacen que la leche de cabra constituya un alimento de un particular interés, tanto en términos de salud como en términos de nutrición. (Sanz Ceballos y col., 2009).

La composición de la leche depende de la especie, del estado de lactancia, alimentación y otras condiciones ambientales (zona geográfica); además, los valores registrados pueden variar según la metodología utilizada. Considerando estos factores, y dado el interés en comparar la composición de las leches de cabra y vaca, bajo las mismas condiciones, teniendo en cuenta las exigencias específicas alimenticias de cada una de ellas, y usando una metodología idéntica para determinar esta composición. En estudios de comparación en la composición de la leche de cabra Granadina y de vaca Holstein-Friesian, establecidas en la misma área del Sureste de España, y producidas durante lactancias consecutivas se ha comparado la composición de proteína (fracciones de proteína y perfil de aminoácidos), la composición lipídica (perfil de ácidos grasos), la composición mineral (Ca, P, Mg, Fe, Cu y Zn) y vitamínica, además de la composición química (alimentos sólidos totales, proteína, grasa, ceniza y lactosa) en cada tipo de leche (Sanz-Ceballos y col., 2009).

La raza de cabra Granadina se caracteriza por producir gran cantidad de sustancias nutritivas, por ser una especie robusta, adaptada a la supervivencia en condiciones ambientales

extremas, y por su alimentación para producir grandes cantidades de la leche (Boza, 2005). Según Haenlein (1996), la leche de cabra provee una proporción más alta de sólidos totales que la leche de vaca, así como de proteína, grasa y minerales, pero al expresarlo como el contenido de materia seca las diferencias tienden a desaparecer.

En estudios realizados por Sanz Ceballos y col. (2009), con leche de cabra y vaca, también se apreció un contenido más alto de componentes sólidos totales, proteína, grasa y minerales, en la leche de cabra. Cuando estas cantidades son expresadas como materia seca, siguen sobrepasando a los de la leche de vaca, sobre todo en el contenido mineral y lipídico.

Muchas de las reacciones adversas que a veces se presentan por el consumo de leche de vaca, concretamente frente a ciertas fracciones proteicas, así como la intolerancia a la lactosa, se pueden evitar en muchas ocasiones por el cambio a la leche de cabra (Park, 1991). Desde hace bastantes años hay indicios evidentes en la literatura científica del beneficio de la leche caprina en problemas de acidez, úlcera de estómago, colitis, problemas hepáticos y biliares, asma, migraña, eccemas y estados de convalecencia. Además puede ser un alimento aconsejable y bien tolerado por niños y ancianos, debido a la elevada digestibilidad de su proteína y grasa (Dostalova, 1994). Zoppi y col. (1995), demostraron experimentalmente que el consumo de dietas que contienen leche de cabra reduce los niveles de LDL colesterol y colesterol total. Posteriormente (Alfárez y col., 2001; López-Aliaga y col, 2005) se demostró que el consumo de leche de cabra, además de reducir los niveles de LDL colesterol y colesterol total, mantiene en el rango fisiológico los niveles de HDL colesterol, triglicéridos y transaminasas (GOT y GPT).

2.5.2. Características organolépticas

La leche de cabra es más blanca que la de vaca, debido a que no tiene carotenos, que amarillean, en parte, a la última. Posee un fuerte olor y sabor, como consecuencia de la absorción de compuestos aromáticos durante su manejo. Sin embargo, estas características organolépticas poco atractivas desde el punto de vista del consumo humano, pueden eliminarse en gran parte por un sencillo tratamiento de desodorización al vacío (Borrás, 1968).

La leche de cabra no debería presentar problemas de rechazo en el consumidor debido a su olor, usualmente atribuido a los ácidos grasos de cadena media. Bajo condiciones normales, estos ácidos se encuentran encapsulados dentro del glóbulo graso, por lo cual la leche de cabra adecuadamente manipulada es difícil de distinguir de la leche de vaca utilizando el olfato. Los

problemas se dan cuando la membrana del glóbulo graso se rompe y libera estos ácidos. No obstante, aunque se rompiera el glóbulo, si los ácidos grasos están en forma de triglicéridos, se necesitaría de una lipasa para liberar a los mismos, y esto sólo ocurriría si no se llevó a cabo correctamente el proceso de pasteurización, que en teoría destruye dichas enzimas. Además hay que añadir, que una vez rota la integridad de los glóbulos, la leche es más propensa a enranciarse (Chacón, 2005).

El sabor característico de la leche de cabra se debe, según Kim Ha y Lindsay (1991), a los ácidos grasos libres, especialmente a los de cadena ramificada 4-metiloctanoico y 4-etiloctanoico. También contribuyen al fuerte sabor de la leche caprina las mayores concentraciones de ácidos grasos caproico, caprílico y cáprico, de 6, 8 y 10 átomos de carbono respectivamente. Además, su mayor contenido con respecto a otras leches en Cl⁻ y minerales, le confieren un sabor ligeramente salobre.

La dieta caprina también constituye un elemento clave en las características organolépticas de la leche. Diversos tipos de alimentos vegetales como especies de los géneros *Brassica* sp., *Lupinus* sp., *Verbena* sp., *Xanthium* sp., *Digital* sp., *Eupatorium* sp., *Capsella* sp., así como diversas plantas aromáticas o la pulpa de la remolacha, comunican sabores extraños y poco atractivos a la leche (Arbiza, 1986).

2.5.3. Composición de la leche de cabra

Los componentes de la leche de cabra son sintetizados desde precursores presentes en el plasma sanguíneo (glucosa, acetato, ácidos grasos no esterificados, etc.), que son captados por las células de la glándula mamaria y usados para la síntesis de los componentes de la leche, o como sustrato energético para dicha síntesis, según el estado nutricional del animal (Fehr y col., 1982).

Dependiendo de la raza de las cabras, condicionamientos genéticos, alimentación, factores medioambientales, momento de la lactación, etc., existen variaciones en la composición de la leche.

Tabla 11. Composición química (Sanz-Ceballos y col., 2009)

	Leche de cabra	Leche de vaca	Diferencias para leche de cabra (%)
Sólidos totales	13,57	11,36	+16,3
Proteínas	3,48	2,82	+19,0
Grasa	5,23	3,42	+34,6
Cenizas	0,75	0,65	+13,3
Lactosa	4,11	4,47	- 8,8

Chandan y col. (1992) indican que en un clima templado, la leche a finales de verano contiene menor cantidad de grasa y sólidos totales. Además también tiene una marcada influencia el momento de la lactación, provocando unas fluctuaciones de composición que son más pronunciadas en la cabra que en la vaca (Parkash y Jenness, 1968).

Sin embargo, con total seguridad, es la dieta del animal la que incide en mayor medida sobre la composición de la leche, especialmente en su contenido proteico, graso y vitamínico, además de condicionar las características organolépticas de la misma (Boza, 1992).

Sobre el nivel proteico, los factores que ejercen mayor influencia son las características energéticas y nivel proteico de la dieta. Además también desempeña un papel importante la propia carga genética del animal, siendo la ausencia de degradabilidad proteica en el rumen el factor que modifica principalmente el contenido proteico.

En cuanto al porcentaje de materia grasa y su composición, como ya se ha comentado, depende en gran medida de la dieta y carga genética del animal, así como de la naturaleza y composición de la dieta que recibe, puesto que ésta determina cambios en la fermentación ruminal, modificando la producción de los diferentes ácidos grasos y con ello el contenido graso de la leche. La modificación de la composición láctea en los rumiantes es más difícil que la de los animales monogástricos, debido al proceso de hidrogenación que sufre la grasa de piensos y forrajes en el rumen, incrementando el contenido de ácidos grasos saturados y reduciendo el de los esenciales en la leche. Las grasas “protegidas” suministradas en los piensos, salvan el obstáculo del rumen y parecen una buena estrategia para mejorar la calidad láctea, aumentando el contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), con marcados efectos beneficiosos en el metabolismo lipídico humano (Sanz-Sampelayo y col., 2004).

2.5.3.1. Proteína

Una característica importante de la leche de cabra es que su composición proteica varía mucho de una raza a otra, debido a la gran variabilidad genética que caracteriza a este animal (Martin, 1996). Si consideramos un genotipo “estándar”, la composición proteica global, así como la cantidad de proteínas es muy similar en las leches caprina y bovina. Sin embargo, y aunque la proporción caseínas/proteínas del lactosuero es también similar (80/20), las caseínas de la leche de cabra son más solubles y por tanto su absorción es mucho más fácil (Boza y Sanz-Sampelayo, 1997). Por tanto, la calidad de la proteína de la leche de cabra es mayor que la de leche de vaca. Esta elevada calidad proteica queda demostrada en un estudio realizado en ratas con resección parcial de intestino delgado, en el que se observó que las ratas que consumieron dieta elaborada a base de leche de cabra tenían un índice de crecimiento superior, con una mejor utilización digestiva y metabólica de la proteína, que las que consumieron dieta basada en leche de vaca (López-Aliaga y col., 2003).

La leche de cabra contiene alrededor de 5.2 g N/Kg, lo cual representa 33.2 g de proteína. La fracción proteica mayoritaria de la leche caprina, al igual que en la leche de vaca, son las caseínas que precipitan a un pH= 4.6. Las proteínas que permanecen en solución a dicho pH son las del lactosuero: α - lactoalbúmina, β -lactoglobulina, albúmina, inmunoglobulinas, péptidos y otras proteínas menores, algunas con carácter enzimático.

Como componentes de la proteína láctea, existen seis fracciones genéricas de la glándula mamaria de carácter mayoritario: α 1-caseína, α 2-caseína, β -caseína, χ -caseína, β -lactoglobulinas y α -lactoalbúminas, exhibiendo todas un polimorfismo genérico, producto de genes autosómicos alélicos codominantes (Swaisgood, 1992). La leche caprina tiene menos α 1-caseína que la leche de vaca (5% del total de proteínas en la cabra, frente al 35% de la vaca)(Martin, 1996) y más β -caseína y κ -caseína (Park, 2006). La α 1-caseína, proteína, que no está presente en la leche humana, es considerada uno de los principales alérgenos responsables de la alergia a la proteína de la leche de vaca (Bianca-María y col., 2001).

El tamaño de las micelas de caseína es más pequeño en la leche de cabra (50nm) en comparación con la leche de vaca (75nm). Estas caseínas de la leche de cabra se caracterizan por contener más glicina, así como menos arginina y aminoácidos sulfurados, especialmente metionina (Chacón, 2005).

La alergia se produce por la generación en el organismo de Inmunoglobulinas E al entrar en contacto con las proteínas de la leche, especialmente en niños donde éstas suelen ser las primeras proteínas extrañas con las que tienen contacto. En este sentido las α -lactoalbúminas y β - lactoglobulinas que se encuentran en la fracción acuosa de la leche (el suero), son menos problemáticas ya que son alterables por la acción del calor, al ser termosensibles, y por lo tanto su poder alergénico se inactiva en productos tratados térmicamente como son las leches en polvo o de larga duración pasteurizadas con un sistema de ultra alta temperatura a 100 °C durante 10s por UHT (Chacón, 2005). Las caseínas son termoestables a los tratamientos estándar, y por lo tanto las personas sensibles a ellas reaccionarán ante cualquier producto que las contengan aunque haya sido tratado térmicamente.

En lo que concierne al valor nutritivo de las proteínas de la leche de cabra respecto a la de leche de vaca, son más fácilmente degradadas en el estómago, y así las proteasas actúan favoreciendo su digestibilidad (Park, 1994; Haenlein, 2004; Park, 2006; Haenlein, 2007). Esto está de acuerdo con estudios de la calidad de la leche de cabra Granadina y vacas de Holstein Friesian para producir una mejor utilización alimentaria, sobre todo en términos de digestión (Sanz Ceballos, 2007).

De acuerdo con Chandan y col. (1992), la concentración enzimática en las leches de cabra y vaca son bastante diferentes. La actividad proteolítica de la leche de cabra fresca es más alta que la de vaca, mientras que la actividad xantina-oxidasa es un 10% menor en la leche de cabra. La lipólisis de la leche de cabra es muy diferente a la de vaca, generándose en aquella ácidos grasos libres y productos aromáticos característicos, debidos a la distribución de la lipoprotein-lipasa en varias de sus fracciones.

En la leche de vaca, tras someterse a calentamiento y enfriarse rápidamente, se consigue la separación de la nata, facilitando esta aglomeración las euglobulinas lácteas. Este hecho no se produce con la leche de cabra, lo cual puede ser debido al pequeño volumen de los glóbulos grasos y escaso contenido en euglobulinas y aglutininas que son responsables de la escasa capacidad de la leche de cabra para formar crema (Chandan y col., 1992).

Tabla 12. Fracción proteica (Sanz-Ceballos y col., 2009)

	Leche de cabra (g/100g proteína)	Leche de vaca (g/100g proteína)	Diferencias para leche de cabra (%)
Caseína (Cn)	82,70	82,65	
α 1-Cn	18,92	30,80	- 62,8
α 1-Cn	8,52	7,50	
β + κ -Cn	55,26	44,35	+19,7
Proteínas séricas	17,30	17,35	

Aunque la composición de aminoácidos de cada fracción de proteína en la leche dependa de la especie (Marchalonis y Weltman, 1971), en general, es posible identificar ciertas semejanzas en esta composición según la fracción de proteína correspondiente. Así, Park (2006) divulgó que las caseínas presentan los niveles más altos de Asp, Lys y Tyr, y de β -caseína, pero bajos en Leu, Pro y Val, a excepción del contenido de lis, más alto en la proteína de leche de cabra, a pesar de tener menor cantidad de α 1-caseína (Sanz Ceballos, 2007). Posati y Orr (1976) analizaron el contenido de los diferentes aminoácidos en 100 g de leche, y concluyó que la leche de cabra, en comparación con la leche de vaca, contiene cantidades mayores de 6 de los 10 aminoácidos esenciales. Este efecto es debido al mayor contenido de componentes sólidos totales en la leche de cabra, junto con la mayor cantidad de proteína en el extracto seco (el 25.64 % frente el 24.82 %) (Sanz Ceballos, 2007).

2.5.3.2. Glúcidos

Una diferencia destacable en la composición glucídica de ambos tipos de leche reside en los oligosacáridos: en la leche de cabra encontramos concentraciones 10 veces superiores a las que hay en la leche de vaca. Además, los oligosacáridos caprinos se caracterizan por su gran variabilidad estructural, que los hace los más parecidos que existen a la leche humana. Además, su elevado contenido en galactosa es muy importante para el desarrollo cerebral, en las primeras etapas de vida (Martínez-Férez, 2004).

La lactosa, es el hidrato de carbono más importante tanto en la leche de vaca como en la de cabra (4,7-4,8% en ambas). En condiciones fisiológicas, la lactosa de la leche es hidrolizada por la lactasa en la superficie de las células de la mucosa intestinal, pero deficiencias de este enzima pueden producir diarreas, distensión abdominal y flatulencia, debido al aumento en la luz intestinal de este disacárido osmóticamente activo. En casi todos los mamíferos, la actividad lactásica intestinal es alta al nacer, declina en la niñez y permanece baja en la edad adulta; valores bajos de lactasa se asocian a la intolerancia láctea (Ganong, 2011). En este sentido, se ha demostrado in vitro que los oligosacáridos de la leche de cabra inducen a la maduración del epitelio intestinal, ya que favorecen la diferenciación de células Caco-2 (Martínez-Férez, 2004).

El contenido de lactosa es bajo en la leche de cabra en comparación con la leche de otras especies animales (aproximadamente de 1% a 13% menos que la de vaca y hasta 41% menos que la humana), lo cual está directamente relacionado con que esta leche presente menos problemas asociados con la intolerancia (Chacón, 2005). La mayor tolerancia a la lactosa de la leche de cabra parece ser debida a su mayor digestibilidad, pudiendo existir una interacción entre calidad y cantidad proteica, de manera que la tasa de liberación de nutrientes desde el estómago al intestino es más ventajosa, optimizando así la utilización digestiva de la lactosa.

2.5.3.3. Lípidos

La grasa de la leche de cabra es una fuente concentrada de energía, lo que se evidencia al observar que una unidad de esta grasa tiene 2,5 veces más energía que los carbohidratos comunes (Chacón, 2006). Los triglicéridos representan casi el 95% de los lípidos totales, mientras que los fosfolípidos rondan los 30-40 mg/100 ml y el colesterol 10 mg/100 ml.

La materia grasa de la leche es secretada por las glándulas mamaria en forma de glóbulos grasos, dando lugar a una emulsión lipídica. Estos glóbulos grasos están formados principalmente por un núcleo de triglicéridos, rodeado de una capa externa constituida por lípidos polares (principalmente fosfolípidos) y proteínas. El tamaño de los glóbulos grasos comparados con el de los glóbulos en la leche de vaca es de 2 μ m en la leche de cabra frente a un promedio de 3-5 μ m en la de vaca. Este menor tamaño de los glóbulos grasos de la leche de cabra da como resultado una emulsión más fina y uniforme, que influye favorablemente en su digestibilidad, puesto que estos pequeños glóbulos son más accesibles para las lipasas que participan en la digestión lipídica (Chilliard, 1996).

Por otra parte, tanto la leche de vaca como la de cabra, contienen cantidades muy importantes del enzima lipoprotein-lipasa (LPL). Este enzima juega un papel crucial en la lipólisis espontánea de la leche (hidrólisis de triglicéridos, principalmente en posición 3, para producir ácidos grasos libres). En el caso de la leche de vaca, la LPL se encuentra ligada a las moléculas de caseína, mientras que en la leche de cabra está más ligada a los glóbulos de grasa, facilitando la hidrólisis. Esta es la razón por la cual la leche de cabra presenta mayor porcentaje de ácidos grasos libres (0.6% del total de grasa frente al 0.4% en la leche de vaca), lo que también contribuye a su mayor digestibilidad (Chilliard, 1996).

La grasa de la leche caprina no contiene aglutinina que es una proteína cuya función es agrupar los glóbulos grasos para formar estructuras de mayor tamaño. Esta es la razón por la que sus glóbulos, al estar dispersos, son atacados más fácilmente por estas enzimas digestivas (especialmente las lipasas que rompen los enlaces éster), y se incrementa por tanto la velocidad de digestión (Chacón, 2006). Las lipasas se encuentran distribuidas en la crema de la leche (46%) y en el suero lácteo (46%) (Chilliard col., 1984).

Los resultados destacan que la leche de cabra tiene un 40 % más de ácidos grasos de cadena media que la leche de vaca. Los contenidos de ácidos grasos esenciales y de cadena corta hacen de la leche de cabra un alimento saludable desde un punto de vista cardiaco (Chacón, 2005). Los ácidos grasos de cadena mediana poseen propiedades diferentes a los de cadena larga cuando son metabolizados por el ser humano, especialmente los ácidos caprílico y cáprico. Lo anterior se da principalmente por la tendencia de estos ácidos a proporcionar energía y no a contribuir a la formación de tejido adiposo, así como por su habilidad para limitar y disolver los depósitos de colesterol sérico, lo que se relaciona con una disminución de las enfermedades coronarias, la fibrosis quística y los cálculos biliares (Haenlein, 2004).

Posiblemente, una de las principales diferencias en la composición lipídica de las leches de cabra y vaca está en el tipo de ácidos grasos que componen los triglicéridos. En la leche de cabra el porcentaje de ácidos grasos de cadena media (C6:0 caproico, C8:0 caprílico, C10:0 cáprico) es superior al de la leche de vaca. Así, la leche de cabra es más rica en triglicéridos de cadena media (MCT) (Alfárez y col., 2001; Haenlein, 2001; 2004; Sanz Ceballos, 2007). Estos triglicéridos son una fuente de energía rápida, ya que se absorben directamente en el intestino delgado proximal, fácilmente hidrolizados en la vía digestiva, proceso que comienza en el estómago por la acción de la lipasa y no necesitan la reesterificación y participación de las sales biliares para su absorción. Además, la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena

media es, en parte, independiente de los niveles de carnitina, lo cual supone una ventaja en casos de déficits de esta enzima (Odle, 1997).

La digestión rápida y eficiente es seguida de un rápido metabolismo oxidativo, siendo estos compuestos, por ello, unas excelentes fuentes de energía (Leyton y col., 1987; Aourousseau y col., 1989; Velázquez y col., 1996; Matsuo y Takeuchi, 2004). Por esta razón, estos triglicéridos podrían tener efectos beneficiosos en situaciones metabólicas desfavorables, tales como enfermedades hepáticas, pacientes inmunodeprimidos o en el recién nacido, cuyo metabolismo es aún inmaduro. Así, los MCT han sido utilizados en nutrición parenteral de pacientes con enfermedades críticas y en niños prematuros, con mejores resultados que los triglicéridos de cadena larga (LCT) (Chan y col., 1998).

Debido a su rápida absorción, los MCT han sido utilizados en la prevención de la obesidad. Los ácidos grasos derivados de estos triglicéridos son rápidamente oxidados en el hígado, por lo que estimulan la saciedad de forma rápida, disminuyen los depósitos de grasa y facilitan el control de peso, sin modificar el aporte energético (St-Onge y Jones, 2002).

Alfárez y col. (2001) estudiaron el efecto de la grasa de las leches de cabra y vaca sobre la utilización digestiva de dicho nutriente y sobre parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo lipídico. En este estudio se emplearon ratas controles (transectadas) y otro grupo con resección intestinal del 50% del intestino delgado distal. La utilización digestiva de la grasa fue mayor en los animales que consumieron dieta elaborada a base de leche de cabra (rica en MCT), con respecto a los que consumían dieta basada en leche de vaca. Además el consumo de leche de cabra produce una reducción de los niveles de colesterol-LDL, manteniendo dentro del rango fisiológico los niveles de triglicéridos, colesterol-HDL y transaminasas (GOT y GPT) (López-Aliaga y col., 2005).

Otro aspecto importante sobre el contenido de grasas de los dos tipos de la leche se debe al contenido de las diferentes formas del ácido linoleico conjugado (CLA), la proporción de CLA en la leche de cabra, es más alta que en la leche de vaca, a lo que se le atribuyen diversas propiedades beneficiosas para la salud. El ácido linoleico conjugado, tiene varios isómeros del ácido linoleico (C18:2). Varios estudios han investigado, los posibles efectos de CLA sobre la salud humana, sus propiedades están relacionadas con los isómeros específicos, con propiedades anticancerígenas (Ip y col., 1999), antiaterogénicas, (McGuire y McGuire, 2000) y anti diabéticas (tipo II) (Ryder y col., 2001), alterando la división de sustancia nutritiva y el

metabolismo lipídico (Park y col., 1999), reduciendo la hiperglucemia, con modulación inmune y mejora de la mineralización de hueso (McGuire y McGuire, 2000; Pariza y col., 2001).

2.5.3.4. Composición mineral

Los niveles de Ca, P, Mg, Fe, Zn y Cu en la composición seca de la leche de cabra son considerablemente más altos que los de la leche de vaca.

Aunque la composición mineral de la leche depende de la especie animal y de la alimentación proporcionada. Park en 2006, declaró que la leche de cabra, en comparación con la leche de vaca, proporciona cantidades más altas (en mg/100 g de leche) de Ca, P, K, Mg y Cl, y cantidades inferiores de Na y S. Sin embargo, Haenlein (2001) comentó que la leche de cabra presenta una composición mineral muy similar a la de leche de vaca en lo que concierne a su contenido de Na, Fe, Zn y Mb, pero tiene cantidades más altas de Ca, K, Mg, P, Cl y Mn.

Tabla13. Composición mineral (Sanz-Ceballos y col, 2009)

Mineral	Leche de cabra (mg/100g de leche)	Leche de vaca (mg/100g de leche)	Diferencias para la leche de cabra (%)
Ca	158,57	113,58	+28,4
P	118,97	87,04	+26,8
Mg	12,92	9,40	+27,2
Fe	0,15	0,09	+40,0
Cu	0,042	0,014	+66,6
Zn	0,528	0,463	+12,3

Al analizar la composición mineral de un determinado tipo de leche, no sólo hay que tener en cuenta las cantidades de cada mineral, sino también su biodisponibilidad. En este sentido, existen interacciones entre diferentes minerales y de éstos con otros componentes lácteos, que puede afectar a su absorción. Es destacable la mayor cantidad de K de la leche de cabra y su menor contenido en Na, y existen estudios científicos que demuestran que la biodisponibilidad de ciertos minerales es diferente, siendo mucho más ventajosa en la leche de cabra (Gueguen, 1996).

El Fe es un claro ejemplo de cómo las interacciones entre componentes de los alimentos pueden aumentar su biodisponibilidad. La leche de cabra contiene una cantidad de Fe ligeramente superior a la de vaca, y además la biodisponibilidad de este elemento es mucho mayor en la leche de cabra. López- Aliaga y col. (2000) estudiaron el efecto de las leches de cabra y vaca sobre la utilización digestiva y metabólica de Fe y Ca, usando como control una dieta estándar (sin leche). La utilización digestiva de Fe y Ca, así como el depósito en órganos diana fue superior en los animales que ingirieron dietas basadas en leche de cabra. Por tanto, la leche de cabra minimiza las interacciones entre Fe y Ca, favoreciendo así su metabolismo. Además, Alférez y col. (2006) estudiaron el efecto de la leche de cabra, comparativamente a la de vaca, en ratas con anemia ferropénica nutricional inducida, concluyendo que el Fe presente en la leche de cabra favorece su depósito en órganos diana y la vuelta a la normalidad de los parámetros hematológicos alterados como consecuencia de la anemia ferropénica nutricional.

En ocasiones se ha vinculado a la leche de cabra y de vaca con anemias infantiles debido a los bajos contenidos de Fe. No obstante, esto resulta fácilmente reversible por medio de la fortificación (Chacón, 2006).

El efecto beneficioso de la leche de cabra sobre la utilización digestiva de Fe puede deberse a varios factores nutricionales que se encuentran en la leche de cabra en mayor proporción como son: cisteína y lisina que solubilizan el Fe^{3+} a Fe^{2+} por formar quelatos tridentados, principal factor asociado con una mayor absorción del metal (Van Campen, 1973). Por otra parte, el mayor contenido de ácido ascórbico (vitamina C) en la leche de cabra, contribuye a aumentar la absorción de Fe en las ratas alimentadas con dieta elaborada con leche de cabra, ya que es conocido que la vitamina C forma un quelato con este mineral que permanece soluble a un pH más alto del intestino delgado (Czajka-Narins, 1998).

La leche es la principal fuente de Ca dietario para el ser humano, sin importar si es de cabra, vaca u otra especie. Comparativamente, la leche de cabra aporta 13% más Ca que la leche de vaca (Chacón, 2006). La mayor absorción de Ca en los animales que consumen la dieta con leche de cabra se puede atribuir, en parte, al alto contenido en Vitamina D de la leche de cabra respecto a la leche de vaca, que favorece la absorción de esta mineral (Alférez y col., 1996).

Otro factor que puede contribuir a esta mayor absorción de Ca con la dieta elaborada con leche de cabra es su mayor contenido en lisina respecto a la leche de vaca. El efecto de este aminoácido parece que está relacionado con el transporte de Ca pasivo, ya que no hay diferencias significativas entre los dos estereoisómeros de la lisina.

Además, la leche de cabra tiene un alto contenido en MCT frente a la leche de vaca que, según Tappenden y col. (1997), favorece el transporte de nutrientes a través de la membrana basolateral del enterocito, por una más rápida utilización de la energía disponible a partir de esos triglicéridos de cadena media. Esto favorece la absorción de proteínas y minerales, haciendo recomendable este alimento en caso de anemia.

La cantidad de Mg en la leche de cabra también es ligeramente superior a la de vaca. Un estudio en ratas con resección intestinal demostró que la leche de cabra aumentaba la absorción de magnesio (López-Aliaga y col., 2003) mejorando su biodisponibilidad (Nestares y col., 2008). También los MCT parecen responsables de este efecto beneficioso en el metabolismo mineral.

Además Campos y col. (2003) demostraron que el consumo de leche de cabra en ratas resacas mejoraba la absorción de Ca y P, así como su destino metabólico en los órganos diana implicados en la homeostasis de estos minerales.

La leche de la cabra contiene Se, el cual actúa como antioxidante (USDA, 2004). El Se es muy importante no sólo porque suele ser deficiente en el cuerpo humano, sino porque ayuda a controlar el sistema inmunológico así como por actuar directamente sobre ciertos virus impidiendo su multiplicación.

El Se se vincula más con la parte acuosa que con la fracción grasa de la leche, pues en la leche descremada queda el 94% del Se total, del cual un 69% se asocia con la fracción de caseína (Dael y col., 1992).

Hoy en día, se considera de mejor calidad alimenticia la leche de cabra comparada a la leche de vaca, en cuanto a su composición mineral, no solo de los minerales proporcionados, sino también por la utilización del organismo, tanto en procesos digestivos como metabólicos (Park y col., 1986; Barrionuevo y col., 2002; Campos y col., 2003; López-Aliaga y col., 2003; Alférez y col., 2006).

2.5.3.5. Composición vitamínica

El único inconveniente de este tipo de leche en comparación con la leche de vaca y la humana es el bajo contenido en ácido fólico (vitamina B₉) de la leche de cabra. La leche de la

vaca contiene cinco veces más vitamina B₁₂ que la leche de cabra (Mehala y Al-Kahnai, 1989; Chacón, 2004; USDA, 2004; Haenlein, 2004; Chacón, 2005; Haenlein, 2007). Algunos casos descritos de anemia megaloblástica (patología asociada al déficit de esta vitamina) en niños de 3 a 12 meses alimentados exclusivamente con leche de cabra, fue una de las razones del descrédito que sufrió la leche caprina en los años 60 y 70 (Sullivan y col., 1966). Esta carencia se debe a una glicoproteína que presenta la capacidad de unir el ácido fólico y que no se encuentra en la leche de vaca (Chandan y col., 1992).

Sin embargo, la leche de cabra contiene niveles más altos de vitaminas del grupo B que la leche de vaca, excepto, las vitaminas B₆ y B₁₂ que están en menor cantidad (Jauber y Kalantzopoulos, 1996). Igual ocurre para el contenido en vitamina D y ácido nicotínico que también es superior en la leche de cabra.

Hay que destacar de la leche de cabra su elevado contenido en vitamina A (2.074 UI que contiene la leche de cabra frente a 1.560 UI de la leche de vaca). El alto contenido de esta vitamina, a la vez explica la ausencia de carotenoides en la leche de cabra, pues todos éstos se encuentran ya convertidos a vitamina A. A esto se suma el hecho de que la leche de cabra es muy rica en riboflavina, importante como factor del crecimiento (Chacón, 2005).

Estudios en niños han demostrado que los resultados obtenidos en cuanto a ganancias de peso, aumento en la estatura, mineralización esquelética, densidad de hueso y contenido de vitaminas en sangre (vitamina A, niacina, tiamina, riboflavina y niacina) son superiores cuando se da una alimentación con leche de cabra (American Dairy Goat Association, 2004).

Tabla 14. Composición vitamínica (Chandan y col., 1992; O'Connor, 1994).

Vitaminas Leche de cabraLeche de vaca		
B ₆ , mg/L	0.5	0.7
A, UI/L	2030.0	1260.0
D, µg/L	0.6	0.3
E, mg/L	0.3	1.0
K, µg/L	12.0	-
B ₁ , mg/L	0.5	0.1
B ₂ , mg/L	1.4	1.4
Niacina, mg/L	2.7	0.8
Ácido ascórbico, mg/L	21.0	15.6
Ácido pantoténico, mg/L	3.1	3.0
B ₁₂ , µg/L	0.7	3.5
Ácido fólico, µg/L	6.0	50.0
Colina, mg/L	119.9	120.0
Inositol, mg/L	110.5	109.3

2.5.3.6. Factores bioactivos

La leche de cabra también es más rica en nucleótidos. Al contrario de lo que ocurre con las poliaminas (espermidina, espermina y putrescina), compuestos presentes en la leche de mamíferos, importantes en el desarrollo intestinal de neonatos, siendo este muy similar en las leches caprina y bovina. En el calostro de la leche de vaca, la concentración de espermina y espermidina es máxima, y durante el primer mes de lactancia, la concentración de estas sustancias disminuye y permanece baja hasta el final de la lactancia (Martínez- Férrez, 2004).

Por el contrario, la concentración de poliaminas en la leche de cabra permanece estable durante todo el periodo de lactación (a excepción de la putrescina que disminuye durante las primeras semanas) y siempre los niveles son superiores a los de la leche de vaca (Ploszaj y col., 1997). Este patrón de secreción es parecido al que ocurre en la leche humana.

La mayor concentración de poliaminas se ha relacionado con la reducción del riesgo de padecer alergias alimentarias, ya que al favorecer la maduración intestinal, se dificulta el paso

de alérgenos alimentarios. En este sentido, diferentes estudios sugieren que el menor riesgo de padecer este tipo de reacciones alérgicas en niños amamantados podría explicarse, al menos parcialmente, por la mayor concentración de espermina y espermidina en la leche humana, comparada con las fórmulas infantiles disponibles en el mercado (Dandriofosse y col., 2000).

Destaca el hecho de que la leche de cabra, a diferencia de las otras leches, contiene solo cantidades trazas del ácido orótico, el cual se ha asociado con el síndrome del hígado graso (American Dairy Goat Association, 2004). El ácido orótico es un producto intermedio de la biosíntesis de los nucleótidos de pirimidina, y en la leche de vaca se encuentra en cantidades de 73 mg/L (Belitz y Grosch, 1997). Muy bajas cantidades de fosfatasa alcalinas y ácido N-acetilneuramínico son muy características en la leche de cabra (Haenlein, 2007). No obstante por su bajo nivel, la fosfatasa alcalina de la leche de cabra, puede emplearse como un parámetro adecuado para evaluar la calidad del proceso de pasteurización (Chacón, 2005).

La leche de cabra no se relaciona con la controvertida hormona del crecimiento Bovino conocida como rBGH o BST. Actualmente existen posiciones encontradas sobre el efecto de esta hormona en vacas inyectadas con el objetivo de mejorar el rendimiento lechero. Algunas fuentes afirman mientras que otras desmienten que se genera un marcado incremento del Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) en la leche de vacas tratadas con rBGH, y que estos niveles anormales pueden estar asociados con varios tipos de cáncer en seres humanos (Chacón, 2005).

A la leche de cabra se le atribuyen propiedades anticancerígenas dado su contenido de Coenzima Q y de ácido linolénico conjugado. Además se le considera útil para combatir problemas sexuales y la dispepsia en la mujer embarazada (Chacón, 2005).

2.6. RESECCIÓN INTESTINAL

2.6.1. Introducción

La pérdida anatómica o funcional de una parte del intestino delgado da lugar a graves alteraciones metabólicas y nutricionales debidas a la reducción de la superficie absortiva intestinal efectiva (Rodríguez y Cánovas, 2004). Se establece que un paciente tiene un intestino corto (IC) cuando existe una longitud insuficiente de intestino funcionante para

permitir una absorción adecuada, de modo que son necesarios suplementos de macronutrientes y/o agua y electrolitos para mantener la salud y/o crecimiento (Nightingale, 2001).

2.6.2. Síndrome de intestino corto

La longitud “normal” del intestino delgado (ID) en el ser humano es de 300 a 850 cm. El duodeno ocupa los primeros 25–30 cm, el yeyuno 160-200 cm, y el resto es íleon (Jeejeebhoy KN, 2002). Cuando se produce una pérdida masiva de su longitud, mayor del 70-75% (Sundaram y col., 2002; Sturm y col.,1997), o la longitud del intestino remanente es menor de 200 cm (Buchman y col., 2003; Wilmore, 2003) se considera que existe un síndrome de intestino corto (SIC). Sin embargo, aunque la evidencia sugiere que estos pacientes con menos de 200 cm de ID desarrollarán con alta probabilidad un fallo intestinal, la absorción no depende sólo de la longitud del intestino residual sino que existen otros factores, como la calidad del intestino remanente, la presencia o no de colon, válvula ileocecal y la capacidad de adaptación del intestino remanente.

Las repercusiones digestivas y metabólicas asociadas al SIC también están en función de la zona de intestino delgado afectada por la resección o la alteración funcional (Jeejeebhoy, 2002). La mayor parte de la absorción de carbohidratos, proteínas y minerales tiene lugar en el duodeno y yeyuno, mientras que el íleon es responsable de la absorción de grasas y vitaminas liposolubles. El yeyuno tiene vellosidades más altas, criptas más profundas y mayor actividad enzimática que el íleon, por lo que en condiciones normales un 90% de la digestión y absorción de macro y micronutrientes tendrá lugar en los primeros 100-150 cm de yeyuno.

La resección ileal ocasionará pérdidas de fluidos y electrolitos. Además, se afectará la absorción de vitamina B₁₂, ya que sus receptores no son reemplazados en el yeyuno ni en el colon. Si la resección es superior a 100 cm, no podrán absorberse las sales biliares, lo que dará lugar no sólo a una deficiencia de sales biliares y malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles por la disrupción en la circulación enterohepática, sino también a una diarrea secretora ocasionada por la llegada al colon de sales biliares no absorbidas. La malabsorción de grasa resultante puede contribuir a la hiperabsorción de oxalato, lo que conlleva hiperoxaluria y posible formación de litiasis renal. Por tanto, el pronóstico de la resección yeyunal será, en principio, mejor que el de la ileal.

La válvula ileocecal es la principal barrera al reflujo de material colónico desde el colon al ID y también ayuda a regular la salida de fluidos y nutrientes del íleon al colon. Si está preservada la válvula ileocecal, el tránsito intestinal se enlentece, dando más tiempo para la absorción.

2.6.3. Adaptación intestinal tras la resección

La adaptación intestinal es el mecanismo que trata de restablecer la absorción intestinal de macronutrientes, minerales y agua (Nightingale, 2001). Los factores determinantes en este proceso de adaptación funcional son: la presencia o ausencia de colon y válvula ileocecal, la longitud del intestino remanente, la salud de ese intestino remanente o la edad del paciente. Hay dos tipos de adaptación intestinal, la adaptación estructural del intestino remanente supone un aumento en diámetro y en altura de las vellosidades intestinales, lo que incrementa la superficie absorbente (Bines y col., 2002), así como un incremento en la circunferencia de la luz intestinal y en el grosor de la pared. La adaptación funcional se caracteriza por un incremento en la tasa de absorción de nutrientes, como resultado de los cambios estructurales, el enlentecimiento del tránsito y/o alteraciones en eventos moleculares intracelulares, como un aumento en el transporte y/o la actividad enzimática. Mientras que la adaptación yeyunal es sólo funcional, la ileal lo es en estructura y función (Thompson y Ferguson, 2000). El íleon tiene vellosidades más cortas y menor superficie de absorción que el yeyuno en condiciones normales, sin embargo, es capaz de adaptarse a una resección yeyunal con un significativo incremento en longitud.

La adaptación intestinal también puede ser estimulada por las secreciones y por las hormonas gastrointestinales (Pauley-Hunter y Vanderhoof, 2014). El péptido similar al glucagón-2 (GLP-2) es una hormona enterotrófica, antisecretora y moduladora del tránsito intestinal actualmente considerada como el principal estímulo hormonal para la adaptación intestinal (Jeppesen y col., 2001; Jeppesen 2002). Es secretada por las células L en íleon terminal y colon en respuesta a la ingesta. En pacientes con SIC y colon preservado, las concentraciones de GLP-2 están elevadas (Jeppesen y col., 2000). Otras hormonas que pueden contribuir al proceso de adaptación son enteroglucagon, hormona de crecimiento, colecistoquinina, gastrina, neurotensina, insulina (Sukhotnik y col., 2005), leptina etc.

El proceso de adaptación se inicia tras la resección intestinal y puede continuar durante 2 años (Gouttebel y col., 1989). Dado que la nutrición oral estimula la adaptación intestinal es

importante iniciar la alimentación con dieta oral o enteral tan pronto como sea posible tras la resección (Buchman, 2006).

MATERIAL Y METODO



3. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha estudiado la utilización digestiva de la grasa y la utilización nutritiva de Fe, Cu, Zn de dietas elaboradas con leche de vaca o cabra en comparación con una dieta estándar recomendada por el Instituto Americano de Nutrición (1993) en síndrome de malabsorción intestinal provocado por una resección del 50% de intestino delgado distal.

Dieta E: Dieta estándar, preparada al 10% de grasa (aceite de oliva) y 20% de proteína (caseína y DL-metionina).

Dieta V: Constituida fundamentalmente por leche de vaca. Preparada al 10% de grasa (procedente de leche de vaca) y 20% de proteína (procedente de leche de vaca, caseína y DL-metionina).

Dieta C: Constituida fundamentalmente por leche de cabra. Preparada al 10% de grasa (procedente de la leche de cabra) y 20% de proteína (procedente de la leche de cabra, caseína y DL-metionina).

3.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

Se han utilizado 69 ratas macho adultas raza Wistar albina, de peso medio inicial 177 ± 3 gramos, procedentes del Servicio de Animales de Laboratorio de la Universidad de Granada, distribuidas en 6 experimentos.

EXPERIMENTO I

Dieta: ET

Técnica: Biológica de Thomas-Mitchell

Duración: 1 mes de adaptación a la dieta y 7 días de período principal.

Animales: 11 ratas macho adultas de raza Wistar albina, transectadas (controles).

Análisis: Determinación de grasa en dieta y heces y Fe, Cuy Zn en dieta, orina, heces y riñones, hígado, testículos, músculo *longísimus dorsi*, fémur, esternón, corazón, bazo, cerebro.

EXPERIMENTO II

Dieta: ER

Técnica: Biológica de Thomas-Mitchell

Animales: 13 ratas macho adultas de raza Wistar albina con resección del 50 % del intestino delgado distal.

Análisis: Determinación de grasa en dieta y heces y Fe, Cuy Zn en dieta, orina, heces y riñones, hígado, testículos, músculo *longísimus dorsi*, fémur, esternón, corazón, bazo, cerebro.

EXPERIMENTO III

Dieta: VT

Técnica: Biológica de Thomas-Mitchell

Duración: 1 mes de adaptación a la dieta y 7 días de período principal.

Animales: 10 ratas macho adultas de raza Wistar albina, transectadas (controles).

Análisis: Determinación de grasa en dieta y heces y Fe, Cuy Zn en dieta, orina, heces y riñones, hígado, testículos, músculo *longísimus dorsi*, fémur, esternón, corazón, bazo, cerebro.

EXPERIMENTO IV

Dieta: VR

Técnica: Biológica de Thomas-Mitchell

Duración: 1 mes de adaptación a la dieta y 7 días de período principal

Animales: 11 ratas macho adultas de raza Wistar albina con resección del 50 % del intestino delgado distal.

Análisis: Determinación de grasa en dieta y heces y Fe, Cuy Zn en dieta, orina, heces y riñones, hígado, testículos, músculo *longísimus dorsi*, fémur, esternón, corazón, bazo, cerebro.

EXPERIMENTO V

Dieta: CT

Técnica: Biológica de Thomas-Mitchell

Duración: 1 mes de adaptación a la dieta y 7 días de período principal

Animales: 14 ratas macho adultas de raza Wistar albina, transectadas (controles).

Análisis: Determinación de grasa en dieta y heces y Fe, Cu y Zn en dieta, orina, heces y riñones, hígado, testículos, músculo *longissimus dorsi*, fémur, esternón, corazón, bazo, cerebro.

EXPERIMENTO VI

Dieta: CR

Técnica: Biológica de Thomas-Mitchell

Duración: 1 mes de adaptación a la dieta y 7 días de período principal.

Animales: 10 ratas macho adultas de raza Wistar albina con resección del 50 % del intestino delgado distal

Análisis: Determinación de Fe, Cu y Zn en hígado, riñones, testículos, músculo *longissimus dorsi*, fémur, esternón, corazón, bazo, cerebro, orina, heces y dieta. Determinación de grasa en heces y dieta.

Figura 12. Diseño experimental del estudio



3.2. DIETAS UTILIZADAS

En los experimentos I y II, se ha utilizado una dieta semisintética ajustada a la siguiente composición porcentual:

Dieta estándar (E)	
	S.S.(%)
Proteína (caseína)	20,94
DL-metionina	0,30
Grasa (aceite de oliva)	11,22
Fibra (celulosa)	50,21
Corrector mineral	3,65
Corrector vitamínico	1,04
Cloruro de colina	0,20
Almidón	50,65
Sacarosa	10,00

En los experimentos III y IV se ha utilizado una dieta semisintética ajustada a la siguiente composición porcentual:

Dieta con leche de vaca (V)	
	S.S. (%)
Proteína (leche de vaca, caseína)	19,06
DL- metionina	0,30
Grasa (leche de vaca)	9,79
Fibra (celulosa)	4,03
Corrector mineral	3,53
Corrector vitamínico	1,01
Cloruro de colina	0,20
Almidón	42,10
Sacarosa	10,68
Lactosa(leche de vaca)	13,10

En los experimentos V y VI se ha utilizado una dieta semisintética ajustada a la siguiente composición porcentual:

Dieta con leche de cabra (C)	
	S.S. (%)
Proteína (leche de cabra, caseína)	19,39
DL-metionina	0,30
Grasa (leche de cabra)	9,21
Fibra (celulosa)	4,59
Corrector mineral	3,56
Corrector vitamínico	1,02
Cloruro de colina	0,20
Almidón	44,82
Sacarosa	10,54
Lactosa (leche de cabra)	8,50

Los correctores vitamínico y mineral fueron elaborados según las recomendaciones del Instituto Americano de Nutrición (AIN, 1993).

Corrector vitamínico		
	U.I.	g/kg de corrector
Clorhidrato de tiamina		0,6000
Riboflavina		0,6000
Clorhidrato de piridoxina		0,7000
Acido nicotínico		3,0000
Pantotenato cálcico		1,6000
Acido fólico		0,2000
Biotina		0,0200
Cianocobalamina		0,0025
Vitamina A (acetato de retinol)	4000	
Vitamina D ₃ (colecalfiferoles)	1000	
Vitamina E (tocoferoles)	75	
Vitamina K (menadiona)		0,0050
Sacarosa finamente dividida		hasta 1000

Corrector mineral			
	g/Kg de corrector		
	Dieta E	Dieta V	Dieta C
Fosfato cálcico dibásico	500	202,45	373
Cloruro sódico	74	74	74
Citrato potásico monohidratado	220	220	220
Sulfato potásico	52	52	52
Oxido de magnesio	24	13	11,75
Carbonato de manganeso (43%-48% de Mn)	3,5	3,5	3,5
Citrato férrico (16%-17% de Fe)	6	5,70	5,65
Carbonato de cinc (70% de óxido de Zn)	1,6	1,11	1,2
Carbonato cúprico (53%-SS % de Cu)	0,3	0,28	0,25
Ioduro potásico	0,01	0,01	0,01
Selenito sódico pentahidratado	0,01	0,01	0,01
Sulfato de cromo y potasio dodecahidratado	0,55	0,55	0,55
Sacarosa	118,03	427,39	258,07

La cantidad de Fe, Cu y Zn recomendada por el Instituto Americano de Nutrición (AIN, 1993) es la siguiente:

Fe: 35mg/Kg de dieta.

Cu: 6mg/Kg de dieta.

Zn: 30mg/Kg de dieta.

Requerimientos de Fe, Cu y Zn en ratas adultas (AIN, 1993):

Fe: 45mg/Kg de dieta.

Cu: 6mg/Kg de dieta.

Zn: 35mg/Kg de dieta.

Cada una de las dietas ensayadas ha sido elaborada con un corrector mineral específico. La dieta E se ha elaborado según las recomendaciones del Instituto Americano de Nutrición (Reeves y col., 1993) y en las dietas V (con leche de vaca) y C (con leche de cabra) para elaborar los correctores minerales se ha tenido en cuenta el contenido mineral que aporta la leche en cada caso.

En el análisis de las tres dietas ensayadas se ha obtenido la siguiente composición en Fe, Cu y Zn:

(mg/Kg dieta)	Dieta E	Dieta V	Dieta C
Fe	31,15	30,02	30,03
Cu	5,19	5,09	5,33
Zn	34,41	30,96	31,52

Composicion en ácidos grasos de las distintas fuentes grasas empleadas (Alferez y col.;2001)

Ácidos grasos (%)	Dieta E	Dieta V	Dieta C
C4:0		3,67	2,46
C6:0		2,89	4,11
C8:0		1,27	4,25
C10:0		2,55	11,37
C12:0		2,58	4,51
C14:0		8,73	9,34
C14:1		0,96	0,52
C16:0	11,32	28,63	24,17
C16:1	0,95	1,52	0,93
C17:0		0,64	0,81
C18:0	4,34	13,79	9,56
C18:1	74,12	26,99	22,1
C18:2	7,64	3,36	2,08
C18:3	0,61	1,42	0,78
C20:0		0,2	0,35
C20:2		0,22	0,16
C20:3		0,05	0,06
C20:4		0,23	0,15
C20:5		0,06	0,06
C22:0		0,09	0,13
C22:6		0,03	0,04
MCT		21,7	36,04
Ácidos grasos saturados	16,02	65,68	71,88
Ácidos grasos insaturados	83,98	34,86	26,86
Ácidos grasos monoinsaturados	75,06	29,48	23,54
Ácidos grasos poliinsaturados	8,25	5,38	3,32

3.3.INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA: RESECCIÓN INTESTINAL

La técnica quirúrgica de resección intestinal fue descrita por Murillo y col.(1978) y perfeccionada por Eastin y col. (1980) y Hartiti y col. (1995).

Después de haber mantenido los animales durante 24 horas en ayunas, se anestesian con pentobarbital sódico (5 mg/100 g de peso corporal) vía intraperitoneal. Tras laparotomía media, se localiza el intestino delgado y se mide su longitud total

desde el ángulo duodeno-yeyunal hasta la válvula ileo-cecal. En nuestro caso la parte de intestino a reseca es la mitad distal (resección del 50% de intestino delgado distal).

Antes de reseca se ligan cada uno de los vasos que irrigan la zona a eliminar, preservando la vascularización del intestino remanente. Tras seccionar ambos extremos, preservando la válvula ileocecal, se practica una anastomosis termino-terminal usando hilo de seda 6-0 y aguja curva. Durante todo el proceso, y para evitar las adherencias, se mantiene el intestino húmedo con solución salina al 0,9%. Una vez terminada la anastomosis se coloca el intestino en la cavidad peritoneal y se procede a cerrar el plano muscular con hilo de lino. La piel se cierra con aguja recta usando hilo de seda 2-0. Para evitar el desarrollo de alguna infección durante la operación (aproximadamente una hora), se trata la herida con desinfectante local (Betadine®).

A las ratas transectadas, se les practicó la misma operación quirúrgica con la diferencia de no haberle extirpado segmento intestinal alguno, únicamente se les secciona el segmento intestinal para realizar la anastomosis en idénticas condiciones a las que han sido descritas anteriormente.

3.4. POSTOPERATORIO Y MANTENIMIENTO DE LOS ANIMALES

Después de la operación quirúrgica, los animales se mantienen en jaulas individuales de metabolismo ideadas por Schiller, que permiten un perfecto control de alimento y separación de heces y orina. Dichas células están alojadas en una cámara termorregulada a $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, convenientemente ventilada y con fotoperiodo controlado de 12 horas. Durante las 24 horas siguientes las ratas toman sólo solución glucosada al 5%. A continuación son alimentadas “ad libitum” vigilando durante este período la recuperación postoperatoria de los animales y la presencia o no de heces diarreicas. Considerando que una ingesta normal es signo de recuperación (Barrionuevo y Campos 1980).

En todos los experimentos, el período de adaptación es de un mes, mientras que el período principal tiene una duración de 7 días.

En todos los experimentos se determinan: ingesta de alimento, peso de los animales, eliminación fecal, absorción absoluta, coeficiente de digestibilidad, eliminación urinaria y retención absoluta (balance) de Fe, Cu y Zn. Asimismo, se determinan los niveles de Fe, Cu y Zn en diferentes órganos implicados en su homeostasis (bazo, cerebro, corazón, esternón, fémur, hígado, músculo *longissimus dorsi*, riñones y testículos).

A lo largo de todo el período principal, la orina se recoge sobre una solución ácida de HCl, el volumen total recogido durante los 7 días de dicho período se conserva en frigorífico para posteriores análisis. Las heces se guardan en el congelador a -40°C para su posterior análisis.

Al final del período experimental, los animales son anestesiados vía intraperitoneal con pentobarbital sódico (5 mg/100 g peso corporal) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) y se procede a disecar el conducto biliar común en el que se realiza una incisión en pico de flauta, a 5-10 mm de su desembocadura en el duodeno, insertando un acánula de polivinilo (PE-10) para el drenaje de bilis. La recogida de muestras de bilis se prolonga durante 30 minutos en viales previamente tarados, determinando el flujo biliar por diferencia de pesada al ser la densidad de la bilis aproximadamente igual a 1. Una vez recogida la muestra de bilis los animales se sacrifican por canulación de la aorta abdominal y se procede a la obtención de sangre que se centrifuga para obtener el suero (2500 rpm durante 10 minutos), y se conserva congelado (-40°C) hasta un posterior análisis.

Una vez sacrificados los animales, se les extirpan bazo, cerebro, corazón, esternón, fémur, hígado, músculo “*longissimus dorsi*”, riñones y testículos que se conservan congelados (-40°C) hasta su posterior análisis.

3.5. ÍNDICES BIOLÓGICOS

La metodología utilizada en el cálculo de los diferentes índices empleados es la siguiente:

Coefficiente de digestibilidad aparente (C.D.A.):

$$\text{C.D.A.} = \frac{A}{I} = \frac{I-F}{I} \times 100$$

$$A = I - F$$

Retenido (R) o balance:

$$R = I - (F + U)$$

Relación retención frente a ingesta (R/I):

$$\% R/I = \frac{R}{I} = \frac{I - (F + U)}{I} \times 100$$

Las siglas empleadas en estas fórmulas son las indicadas por la FAO/OMS (1966):

A = Absorbido

I = Ingerido

F = Excreción fecal

U = Excreción urinaria

B = Balance

3.6.TÉCNICAS ANALÍTICAS

3.6.1.Materia seca

Determinada como la parte de la sustancia que no desaparece al someter la muestra a una temperatura de $105\pm 2^{\circ}\text{C}$, hasta que alcance un peso constante.

3.6.2. Grasa

Determinación de grasa

La presencia de cantidades importantes de compuestos solubles en agua, tales como carbohidratos, urea, ácido láctico, glicerol y otros pueden interferir con la extracción de grasa; si están presentes, extraer 2 gramos de la muestra en un filtro de pliegues colocado en un embudo con 5 porciones de 20ml de agua. Secar a estufa a 10°C .

Extraer en soxhlet la muestra desecada colocada en un cartucho de papel de filtro, con éter de petróleo. El tiempo de extracción puede variar desde 4 horas a velocidades de conducción de 5 a 6 gotas/segundo a 16 horas a 2-3 gotas/segundo. Desechar el extracto, situado en matraz seco previamente tratado, durante al menos 1 hora a 105°C . Enfriar en desecador y finalmente pesar.

$$\% \text{ extracto etéreo} = (P - P') \times 100 / A$$

P = Peso del matraz con el extracto seco, g

P' = Peso del matraz vacío y seco, g

A = Peso de la muestra, g

Acidograma

El perfil de ácidos grasos se determinó en muestras de leche liofilizada sometidas a un proceso de extracción y esterificación con hexano y una mezcla de metanol/acetil cloruro (10:1 v/v), según la metodología propuesta por Sukhija y Palmquist (1988). El estándar interno usado fue ácido nonadecaenoico (C19:0). La muestra se mantiene en baño a 70°C con agitación continua durante 1 hora y, posteriormente, se adicionan 2 ml de hexano y 4 ml de carbonato potásico al 6% y se centrifuga a 3500 rpm durante 10 min. A continuación, se traspasa la fase orgánica a otro tubo y se añade, aproximadamente, 1 g de sulfato sódico anhidro y, tras breve reposo, se centrifuga a 3500 rpm durante 10 min. Finalmente, el sobrenadante se traspasa a un vial para su posterior inyección en el cromatógrafo.

Los ésteres metílicos de los ácidos grasos fueron separados en un cromatógrafo de gases Perkin Elmer Autosystem (Perkin-Elmer Corp., Norwalk CT) provisto de una columna capilar S-2560 (100 m x 0.25 mm de diámetro interno x 0.2 µm) (Supelco Bellefonte, PA) equipado con detector ionizador de llama (FID). La temperatura fue programada de 150-185°C a 5°C/min manteniéndose durante 30 min y después de 185-230, 5°C/min durante 26 min. El gas portador fue el nitrógeno y las temperaturas de inyección y detección fueron de 250 y 275°C respectivamente. Los picos individuales de los ácidos grasos fueron determinados usando estándares de los ésteres metílicos puros (Supelco Bellefonte, PA). Los estándares para los isómeros del ácido linoleico conjugado fueron proporcionados por Matreya Inc., PA. Las áreas de los picos individuales de los ácidos grasos fueron corregidos usando un estándar de aceite de mantequilla (CRM 146; Commission of de European Community, Bureau of References, Brusells. Belgium).

3.6.3.Minerales totales

Se determinan por mineralización total de la muestra por vía húmeda de un gramo de muestra (en el caso de la dieta y heces) o del órgano completo. La muestra se coloca en un vaso de precipitado, se añaden 10-12 ml de ácido nítrico concentrado (riqueza del 69%)

y se tapa con un vidrio de reloj. Se coloca en un baño de arena (Selecta, Barcelona, España) a una temperatura de 70-80°C y se espera la aparición de vapores rojizos/anaranjados de óxido nítrico. Se añaden 2 mL de nítrico a la muestra, tantas veces como sea necesario hasta la aparición de vapores blanquecinos. En este momento se comienza a añadir 10 mL de mezcla nítrico/perclórico (4:1, v/v) en alícuotas de 2 mL cada vez, hasta completar la mineralización. Una vez finalizada la mineralización, se deja enfriar, se filtra en papel Whatman del nº 41 (libre de cenizas), y se enrasa hasta un volumen final de 25 mL en un matraz aforado. Como resultado final obtenemos una solución transparente que emplearemos en la posterior determinación de minerales.

Las concentraciones de Fe, Cu y Zn de la dieta, heces, orina, riñones, hígado, testículos, músculo (*longissimus dorsi*), fémur, bazo, corazón, esternón, bazo, cerebro, se determinan por espectrofotometría de absorción atómica (Perkin Elmer 1100B, Norwalk, USA) a partir de una muestra adecuada, previamente mineralizada por vía húmeda y diluida convenientemente, comparándose frente a una serie de patrones de concentración conocida. En la espectroscopía atómica se consigue que los átomos individuales de una especie interactúen con la radiación electromagnética.

3.6.4. Determinación de ácidos biliares totales, colesterol total y fosfolípidos en bilis e índice de litogenicidad

El volumen de bilis fué determinado gravimétricamente, asumiendo una densidad de 1.0 g/ml, y el flujo de bilis se expresó como microlitros por gramos de hígado.

3.6.4.1. Ácidos biliares totales

Se han determinado enzimáticamente según el método de Talalay (1960), usando 3 α -hidroxiesteroide deshidrogenasa (Sigma).

3.6.4.2. Colesterol total

Se ha determinado según el método CHOD-PAD. (Spinreact, Girona, Spain) (Deeg y Ziegenhorn, 1983).

3.6.4.3. Fosfolípidos

Se determinan según el método de Trinder-CHO. (Spinreact, Girona, Spain) (Takeyama y col., 1977).

3.6.4.4. Índice de litogenicidad

El índice de litogenicidad (índice de saturación de colesterol) de la bilis se ha determinado mediante la relación molar entre colesterol, fosfolípidos y ácidos biliares y concentración de lípidos totales. El índice de litogenicidad fue calculado a partir del cociente entre el porcentaje de colesterol molar en la muestra dividido por el porcentaje de colesterol molar a saturación; este último valor fue calculado con la siguiente función polinómica de tercer grado (Thomas y Hofmann, 1973):

Porcentaje de colesterol molar a saturación = $3.082 - 0.804x + 117.05x^2 - 204.94x^3$, donde x es la concentración de fosfolípidos dividido por la suma de las concentraciones de ácidos biliares + fosfolípidos, expresado en moles por litro.

3.6.5. Determinaciones bioquímicas en suero

3.6.5.1. Triglicéridos

Triglicérido GPO-PAP. Test enzimático colorimétrico. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.

3.6.5.2. Colesterol

Peridochrom Colesterol. Método CHOD-PAP. Test color enzimático, determinado en suero a 546 nm. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.

3.6.5.3. Colesterol-HDL

Monotest COLESTEROL. Método CHOD-PAP. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.

3.6.5.4. GOT/ASAT

Monotest AST/AST/GOT según IFCC. Test UV. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.

3.6.5.5. GPT/ALAT

Monotest AST/AST/GPT según IFCC. Test UV. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica.

3.7. CONTROL DE CALIDAD

Dada la importancia de una exacta determinación de los distintos parámetros estudiados se ha llevado a cabo un control de calidad de estas determinaciones. Este control incluye el análisis de un conjunto de patrones primarios y muestras problemas. Los estándares primarios son de dos tipos: propios de cada determinación y sueros controles liofilizados (BCR certified reference material CRM 063R; Community Bureau of Reference, Brussels, Belgium). Los valores derivados del análisis de este material de referencia son:

- Fe: $2.23 \pm 0.29 \mu\text{g/g}$ (valor certificado: $2.32 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$).
- Cu: $180 \pm 4 \mu\text{g/g}$ (valor certificado: $187 \pm 3 \mu\text{g/g}$).
- Zn: $139 \pm 2 \text{ mg/kg}$ (valor certificado: $143 \pm 4 \text{ mg/kg}$).

En nuestro caso, tanto la desviación estándar de la media de los patrones primarios entre ellos, como en relación con las muestras problema no fueron significativos en ningún caso a lo largo de todo el tiempo de experimentación en que se ha realizado el trabajo.

3.8. TRATAMIENTO ESTADISTICO

Se ha calculado el valor medio (\bar{x}) y el error estándar de la media (E.E.M) para cada parámetro estudiado.

$$E.E.M = \sigma_{n-1} / \sqrt{n}$$

Para comparar entre grupos de animales alimentados con la misma dieta (transectados frente a resecados), se utilizó el test de la “t de Student” para muestras independientes.

Para determinar los efectos de la resección intestinal y tipo de dieta se ha realizado el análisis de la varianza (One-Way ANOVA) con un test “post hoc” de Bonferroni para conocer las diferencias entre grupos. Se consideran significativas las diferencias de valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se han efectuado con el paquete estadístico “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS, versión 18.0, 2010).



RESULTADOS Y DISCUSION

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Ingesta y cambios ponderales

La ingesta de alimento no mostró diferencias significativas entre animales controles (transectados) y con resección intestinal, para cada una de las dietas ensayadas. En ambos grupos de animales, controles y resecados, la ingesta de alimento fue significativamente menor para la dieta elaborada con leche de cabra en comparación con la de leche de vaca ($P < 0.01$) y la dieta estándar ($P < 0.05$). A su vez, la ingesta de la dieta estándar fue menor que la dieta con leche de vaca ($P < 0.05$). La ingesta de alimento está influenciada por la calidad lipídica de la dieta, la leche de cabra tiene un alto contenido de MCT y estos son más rápidamente metabolizables para producir energía comparados con los LCT, los animales ajustan la ingesta de alimento de acuerdo a una más rápida y fácil disponibilidad energética. Además, dadas las especiales características organolépticas de la leche de cabra, la cual tiene un intenso olor y fuerte sabor así como ligero sabor salado, podría explicar la menor ingesta (Tabla I; Fig.1a).

En relación a la ganancia de peso, fue similar para todos los grupos de animales del estudio, a pesar de las diferentes ingestas independientemente del tipo de dieta; por tanto, los animales que consumen la dieta basada en leche de cabra presentan una ganancia de peso similar a la de los otros animales, aunque la cantidad de alimento consumido sea menor (Tabla I; Fig.1b), lo que podría explicarse por la disponibilidad de energía proporcionada por cada dieta (Alfárez y col. 1990). Según Tappenden y col. (1997), los ácidos grasos de cadena corta favorecen la adaptación del intestino remanente después de una resección, debido, al menos en parte, al incremento de la cantidad de otros nutrientes transportados a través de la membrana basolateral. Es posible que los ácidos grasos de cadena media, los cuales son absorbidos dentro de las células intestinales sin reesterificación y entrando a la circulación portal directamente, tengan el mismo efecto sobre la adaptación intestinal. Por lo tanto, no sólo se ha favorecido la obtención de energía directamente por la presencia de MCT en la dieta sino que también podría aumentar como consecuencia de la mayor absorción de los demás nutrientes presentes en la dieta. A fin de que los ácidos grasos entren en la

mitocondria y puedan ser oxidados, se requiere la presencia de carnitina, y esta se encuentra en la leche de cabra en grandes cantidades (136 $\mu\text{mol/l}$) (Sandor y col. 1982, Penn y col. 1987). Aunque los MCT no necesitan carnitina para entrar en la mitocondria, y por tanto su β -oxidación es más rápida que la de los LCT (Bach y Babayan, 1985), el alto contenido en carnitina de la leche de cabra favorece la obtención de energía de otras grasas presentes en la dieta. Una consecuencia de esto es que aunque las tres dietas tienen el mismo contenido calórico, la ingesta es inferior cuando se proporciona la dieta de leche de cabra, sin embargo, la ganancia de peso es similar a las otras dos dietas.

4.2. Utilización digestiva de la grasa

La resección intestinal, en general, afectó la utilización digestiva de la grasa para todas las dietas pero sólo fue estadísticamente significativo para la dieta con leche de vaca en la que la utilización digestiva de la grasa fue menor en ratas con resección intestinal que en las controles (transectadas) ($P < 0.01$). La menor absorción de grasa en ratas con resección intestinal, para las tres dietas experimentales ensayadas, es el resultado de una disminución en la superficie de absorción y de un incremento en la velocidad del tránsito intestinal, lo cual conduce a una reducción del tiempo de contacto de la grasa con la mucosa intestinal. Estos resultados están de acuerdo con los hallazgos de otros autores (Barrionuevo y Campos, 1980; Coves y col. 1988; Tappenden y col. 1997).

En ambos grupos de animales (transectados y resecados) alimentados con dieta estándar, cuya fuente grasa es aceite de oliva, el CDA de la grasa fue mayor que para las dietas basadas en leche de vaca ($P < 0.01$) y cabra ($P < 0.05$) y mayor para la leche de cabra que para la leche de vaca ($P < 0.05$) (CDA de grasa: $E > C > V$). (Tabla II; Fig.2).

La proporción de grasa (10%), incluida en la dieta estándar (aceite de oliva) mejora la utilización digestiva de este nutriente en ambos grupos de animales, especialmente en ratas transectadas comparadas con los resultados obtenidos por Coves y col. (1991a) con un menor contenido de grasa (4%). Es de destacar, que aunque la superficie absorptiva está disminuida tras la resección de la mitad del intestino delgado

distal, el mayor contenido de grasa en la dieta (10%) no condujo a mayores pérdidas fecales con respecto a las ratas resecadas alimentadas con la dieta de aceite de oliva (4%) y la absorción fue claramente mejorada. El intestino remanente, dada su alta capacidad de adaptación, es capaz de mejorar la utilización digestiva de la grasa cuando la proporción en la dieta es más del doble. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Alférez y col. (1990), que observaron que a pesar de un alto nivel de grasa en la dieta (14,5%) se favorece la absorción de la grasa. Este efecto también se observa en animales resecados, lo que pone de manifiesto el alto grado de adaptabilidad de las ratas en situaciones de malabsorción (Warner y col., 1997). La comparación de la utilización digestiva del aceite de oliva (grasa vegetal) con los otros dos tipos de grasa animal utilizados (procedente de leche de cabra o vaca) revela que en las ratas transectadas y resecadas, la utilización es mayor cuando la fuente grasa de la dieta es aceite de oliva, debido a su alto nivel de digestibilidad, observaciones que también han sido confirmadas por otros autores (Coves y col., 1991b).

En relación a la utilización digestiva de la grasa (CDA) la leche de cabra tiene efectos beneficiosos en animales transectados y especialmente en aquellos que presentan síndrome de malabsorción. Esto puede ser debido a que la leche de cabra mejora la utilización digestiva y al reducir la eliminación fecal de los nutrientes (característico de este tipo de síndromes). La grasa de la leche de cabra es más digestible que la de la leche de vaca dado que los glóbulos de grasa de la leche de cabra son de menor tamaño y proporcionan una mayor superficie de acción de las lipasas favoreciendo la digestión en el hombre (Zervas y Tsiplakou, 2013). Además de la diferencia de tamaño, los glóbulos de grasa de la leche de cabra están mejor distribuidos en la emulsión láctea que los de la leche bovina y estos pequeños glóbulos de grasa se dispersan mejor, presentando así una homogenización natural.

Los principales ácidos grasos de cadena corta, caproico (C6:0), caprílico (C8:0) y cáprico (C10:0), corresponden con el 15-18% de los ácidos grasos de la leche de cabra, mientras que en la leche de vaca sólo representan el 5-9% (Chilliard y col., 2006). La alta digestibilidad de la grasa de la dieta con leche de cabra también puede ser debida, por tanto, al alto contenido en ácidos grasos de cadena corta y media de este tipo de leche con respecto a la de vaca.

De todo lo dicho anteriormente concluimos que la utilización digestiva de la grasa de la leche de cabra no sólo es mucho mayor que la de la leche de vaca sino que se aproxima al CDA del aceite de oliva, en ambos grupos de animales transectados y resecados.

4.3. Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo lipídico y hepático

Los niveles séricos de triglicéridos no se afectan por la resección intestinal para los tres tipos de dieta ensayados, siendo similar al de sus controles (transectados), a pesar de que el CDA de la grasa es menor en animales con resección intestinal. Estos resultados pueden ser debidos a que, en términos absolutos, la absorción de grasa es semejante en ambos grupos de animales y por lo tanto el nivel de triglicéridos deberá ser también del mismo orden. Al suministrar la dieta elaborada con leche de vaca los animales, tanto transectados como resecados, presentan mayores niveles de triglicéridos en suero respecto a los que consumen la dieta estándar (aceite de oliva) y la dieta de leche de cabra cuyos valores son similares ($P < 0.01$) (Tabla III Fig.3a). Estos resultados podrían ser debido al favorable perfil de ácidos grasos de la leche de cabra respecto a la de vaca, con un contenido ligeramente mayor de ácidos grasos mono y poliinsaturados (Haenlein, 2001).

Por otra parte, el mayor contenido en enzimas y minerales antioxidantes de la leche de cabra (Debski y col., 1987; Alférez y col., 2003) podría contribuir a la modificación de los lípidos plasmáticos. Gorinstein y col. (2002) encontraron que el aceite de oliva tiene un efecto positivo sobre el perfil lipídico debido, en parte, a su alto potencial antioxidante.

Los niveles séricos de colesterol en animales transectados alimentados con dieta estándar (10% aceite de oliva) son del mismo orden que los encontrados por otros autores (Coves y col. 1991a; Lisbona y col., 1999) con un nivel de grasa en la dieta de un 4% y 5% respectivamente. Esto indica que para niveles mayores de grasa en la dieta la utilización del aceite de oliva no afecta los niveles séricos de colesterol en ratas.

En animales con resección intestinal alimentados con dieta estándar (aceite de oliva) los niveles séricos de colesterol son menores que en los animales controles ($P < 0.05$), esto coincide con las investigaciones de Coves y col. (1991a). Este descenso en los niveles séricos de colesterol podría ser consecuencia de que en los animales resecados la circulación enterohepática de sales biliares se encuentra interrumpida en gran medida y por tanto, el colesterol sintetizado "de novo" será dirigido a la biosíntesis de ácidos biliares (Turkey y Dietschy, 1981, 1982; Gómez-Ayala y col., 1994).

En cambio, en ratas alimentadas con dietas elaboradas a base de leche (vaca o cabra), los niveles séricos de colesterol fueron similares para los dos grupos de animales, lo cual puede ser debido al colesterol suministrado por la leche. Por tanto, aunque en animales resecados el colesterol endógeno descienda por derivación hacia la síntesis de sales biliares (Turkey y Dietschy, 1981, 1982; Gómez-Ayala y col., 1994) hay una entrada de colesterol exógeno procedente la dieta que podría compensar ese descenso de colesterol en ratas con resección intestinal.

En los animales controles, los niveles séricos de colesterol fueron similares para la dieta estándar y la dieta de leche de vaca, y significativamente menores en los animales que recibieron leche de cabra ($P < 0.01$). En ratas con resección intestinal, los niveles más bajos de colesterol se encontraron en los animales alimentados con dieta de leche de cabra o dieta estándar en comparación a la de vaca ($P < 0.05$) (Tabla III; Fig. 3b).

El nivel de colesterol más bajo corresponde a los dos grupos de animales que consumen la dieta basada en leche de cabra. Este descenso en los niveles séricos de colesterol en los animales que consumen dieta a base de leche de cabra puede ser debido, en parte a la menor ingesta y también al mayor contenido de MCT (36%) en esta dieta comparado con la elaborada con leche de vaca (21%), ya que la presencia de MCT en la dieta reduce la síntesis endógena de colesterol y su absorción intestinal (The American Dietetic Association, 1992).

La síntesis endógena de colesterol a partir de Acetil-CoA, obtenido por la β -oxidación de los MCT en la mitocondria se encuentra enlentecida al estar disminuida la síntesis de la enzima clave en la síntesis de colesterol. Además, existe una menor

absorción de esteroides y por tanto de colesterol cuando los MCT están incluidos en la dieta, debido a la preferencia en la absorción de los MCT frente a los LCT (García Unciti, 1996).

Los niveles séricos de colesterol-HDL no se modifican por la resección intestinal y son similares a los de los animales controles para cada una de las dietas ensayadas. Por otro lado, no se observaron diferencias en los niveles de HDL-colesterol en animales transectados alimentados con los tres tipos de dieta. Si bien, en ratas con resección intestinal que consumen la grasa de leche de cabra los niveles séricos de colesterol-HDL son mayores que lo que consumen la grasa de leche de vaca ($P < 0.01$) y similar a los que consumen la dieta estándar (aceite de oliva) (Tabla III; Fig. 3c) y según Thomsom y col. (1999), este tipo de grasa vegetal es beneficiosa para los humanos por aumentar esta fracción de colesterol.

Los niveles séricos de GOT son similares en animales transectados y ressecados alimentados con la dieta a base de leche de vaca y la dieta estándar, sin embargo, en la dieta a base de leche de cabra estos son menores en ratas con resección intestinal respecto a sus controles ($P < 0.001$). Los niveles séricos de GPT son similares en ratas transectadas y ressecadas alimentadas con dietas a base de leche y mayor en las ratas ressecadas alimentadas con dieta estándar con respecto a las ratas transectadas alimentadas con la misma dieta ($P < 0.05$). Al comparar las dietas con leche se observa que los animales ressecados alimentados con la dieta de leche de cabra es la que conduce a unos niveles menores de GOT y GPT comparada con la dieta con leche de vaca. ($P < 0.01$) (Tabla III; Figs. 3d y 3e).

A pesar de las variaciones observadas en los niveles séricos de GOT y GPT para las tres dietas ensayadas, en ambos grupos de animales (controles y ressecados), los valores séricos de estas enzimas se encontraron dentro de los límites normales descritos en la bibliografía para la rata (Iffa Credo, 1988).

4.4. Composición biliar y parámetros en bilis

El flujo de bilis y la concentración y producción de ácidos biliares no presentan diferencias significativas ni por efecto de la resección ni por el tipo de dieta suministrado. La concentración y producción biliar de colesterol son mayores en ratas resecadas que en transectadas alimentadas con la dieta estándar ($P < 0.05$) y similares entre ambos grupos de animales para las dietas basadas en leche (Tabla IV; Figs.4a,4b, 4c) El contenido de colesterol en bilis y la producción de colesterol es significativamente mayor en las ratas alimentadas con dieta basada en leche de cabra con respecto a las que consumen dieta a base de leche de vaca y dieta estándar en ambos grupos de animales (transectados y resecados) ($P < 0.01$) (Tabla IV; Figs.4d y 4e). La concentración de fosfolípidos no se afecta por la resección intestinal para ninguna de las tres dietas. Además, fue significativamente mayor para las ratas, transectadas y resecadas, alimentadas con leche de vaca en comparación con la dieta estándar y dieta elaborada con leche de cabra ($P < 0.001$ y $P < 0.05$ respectivamente)(Tabla IV; Fig.f). La producción de fosfolípidos, la producción de ácidos biliares y la relación entre ambos no está afectada por la resección intestinal ni por las dietas ensayadas (Tabla IV; Figs.4c,4g y 4i). El índice de litogenicidad de la bilis no presenta diferencias por la resección intestinal. En relación al tipo de dieta, la elaborada con leche de vaca es la que presenta mayor índice litogénico ($P < 0.05$)(Tabla IV; Fig.4h). La relación entre producción de colesterol biliar y producción de ácidos biliares más fosfolípidos no está alterada por la resección intestinal y es significativamente menor en los animales alimentados con dieta de leche de vaca que en los alimentados con dieta basada en leche de cabra ($P < 0.001$) y dieta estándar ($P < 0.05$) (Tabla IV; Fig. 4j).

La mayor concentración y producción biliar de colesterol en animales transectados y resecados alimentados con dieta elaborada con leche de cabra, en comparación con la de vaca y la dieta estándar, coincide con los menores niveles séricos de colesterol. Bajo nuestras condiciones experimentales, el efecto hipocolesterolémico observado en las ratas alimentadas con dieta a base de leche de cabra es debido a que este tipo de leche contiene una grasa que induce cambios en el transporte y metabolismo de colesterol en el hígado dando lugar a una mayor derivación de colesterol plasmático hacia la bilis (Smit y col., 1991). La grasa dietaria influye en el

metabolismo lipídico (Feoli y col., 2003), la grasa de la leche de cabra tiene una mayor contenido en ácidos grasos monoinsaturados que la de vaca (Haenlein, 2001) y es conocido que estos ácidos grasos tienen un efecto hipocolesterolémico (Kris- Etherton y Yu, 1997) debido a una excreción más rápida de colesterol dietario a través de la bilis (Bravo y col., 1998). Además, el mayor contenido de MCT en la leche de cabra (36%) en comparación a la de vaca (21%), reduce la síntesis de colesterol endógeno y su absorción intestinal (García Unciti, 1996; Villalon y col., 1987). La mayor concentración de colesterol en bilis junto con una menor secreción de ácidos biliares da lugar un incremento en la saturación de colesterol en bilis (Kesaniemi, 1996), lo que puede ser medido mediante el índice de litogenicidad (Metzger y col., 1972). En nuestras condiciones experimentales, el índice de litogenicidad fue ligeramente menor para la dieta estándar (aceite de oliva) y la dieta elaborada con leche de cabra en comparación con la dieta de leche de vaca, si bien todos los valores se encuentran dentro del rango normal reportado en la bibliografía (Bravo y col., 1998). Estos resultados muestran el efecto beneficioso de la grasa de la leche de cabra, similar a la del aceite de oliva al disminuir el riesgo de formación de cálculos biliares.

4.5. Utilización digestiva y metabólica de hierro

La utilización digestiva (CDA) y metabólica (R/I) de Fe son menores en ratas con resección del 50% de IDD que en animales controles (transectados) independientemente del tipo de dieta suministrada (E, V o C) ($P < 0.001$) (Tabla V; Fig.5). La menor absorción y retención de Fe en animales con resección intestinal puede ser causada por la reducción de la superficie de absorción, que conduce a un aumento en los niveles de Fe procedente de la digestión en el lumen intestinal; por lo tanto, hay un aumento en la competencia por sitios de unión a la proteína transportadora y así una disminución de la absorción del Fe y consecuentemente su retención (Hartiti y col., 1994), a pesar de que la resección intestinal es distal y el duodeno, segmento preferencial para la absorción de Fe, está intacto (Conrad y Umbreit, 1993). Por otra parte, según Gómez-Ayala y col., (1998), mediante técnica de perfusión intestinal in vivo el Fe se absorbe también en el segmento de yeyuno e íleon, tanto por transporte activo como por difusión, y así cuando se extirpa todo el íleon y gran parte del yeyuno,

es lógico que deba existir un pronunciado descenso en la absorción del Fe en los animales con resección del 50% de IDD.

El tipo de dieta suministrada afecta al aprovechamiento digestivo y metabólico del Fe. Al comparar las tres dietas ensayadas los animales controles y resecados alimentados con la dieta a base de leche de cabra presentan un coeficiente de digestibilidad aparente de Fe y un balance mayores que los alimentados con las otras dos dietas (dieta estándar y dieta de leche de vaca) ($P < 0.01$). El CDA y R/I de Fe fueron mayores en los animales que consumen la dieta estándar respecto a los alimentados con leche de vaca ($P < 0.05$). (CDA y R/I de Fe: $C > E > V$) (Tabla V; Fig.5).

Todas las dietas incluyen el mismo contenido en Fe, pero la calidad de la grasa es diferente, y así los mayores niveles de triglicéridos de cadena media (MCT) contenidos en la leche de cabra (36%), en comparación con el 21% de la leche de vaca y el 0% de la dieta estándar, podrían influir en la mayor absorción de Fe, tanto en animales resecados como en transectados. Los MCT en la dieta son rápidamente absorbidos y metabolizados para obtener energía (García Unciti, 1996) y por lo tanto podría aumentar la síntesis de proteínas transportadoras y como consecuencia la absorción del Fe. Por otra parte, según Tappenden y col. (1997), los ácidos grasos de cadena corta favorecen la adaptación intestinal después de la resección, probablemente debido a la mayor cantidad de los otros nutrientes transportados a través la membrana basolateral. Es posible que los ácidos grasos de cadena media, que son absorbidos dentro de las células intestinales sin reesterificación, entrando directamente en la circulación portal, tengan el mismo efecto sobre la adaptación intestinal. Por lo tanto, no sólo esta favorecida la obtención de energía directamente por la presencia de MCT en la dieta, sino que también podría aumentar como consecuencia de la mayor absorción de los demás nutrientes presentes en la dieta. Los efectos más beneficiosos de la dieta de la leche de cabra en la utilización digestiva de Fe, con respecto a la dieta de la leche de vaca, pueden ser debidos además a diversos factores nutricionales que están presentes en mayor cantidad en la leche de cabra. Estos incluyen cisteína (Souci y col., 1989; Van Campen, 1973), un aminoácido que mejora la absorción de Fe y la lisina, que permite la solubilización de Fe férrico o ferroso por la formación de quelatos tridentados y es el

principal factor asociado a una mayor absorción del metal por el intestino, (Van Campen, 1973). Por otra parte, el mayor contenido de ácido ascórbico (vitamina C) en la leche de cabra (Jandal, 1996; Souci y col., 1989) podría contribuir a aumentar la absorción de Fe en ratas alimentadas con dieta basada en leche de cabra, ya que la vitamina C forma un quelato con este mineral, que sigue siendo soluble a un pH más alto dentro del intestino (Czajka-Narins, 1998). Además, aunque las tres dietas contienen caseína, proteína animal que favorece la absorción de Fe (Layrisse y Martínez-Torres, 1972), desde un punto de vista cualitativo la caseína derivada de la leche de cabra es más soluble y contiene una proporción mayor de otras proteínas solubles (β -lactoglobulina, α -lactoalbumina y albúmina sérica) (Boza y Sanz Sampelayo, 1997). Esta mayor solubilidad de la proteína que contiene la dieta de leche de cabra podría favorecer la absorción de Fe. Según un estudio realizado por Sakai y col., (1992), las cantidades grandes (800 a 1000 ml/día) de leche de vaca consumida por los bebés podrían producir una deficiencia de Fe.

El presente estudio revela el efecto beneficioso de la leche de cabra, en comparación con leche de vaca, sobre la utilización digestiva y metabólica de Fe, tanto entre los animales control y entre personas los que tienen síndrome de malabsorción. Esto implica que el consumo de leche de cabra, en lugar de leche de vaca, podría prevenir la deficiencia de Fe y por lo tanto la incidencia de anemia ferropénica nutricional, una patología altamente prevalente (Caballo y col., 1993).

Con respecto al contenido de Fe en los diferentes órganos estudiados, los dos grupos de animales (transectados y resecados) alimentados con las tres dietas ensayadas no presentan diferencias en hígado, bazo, esternón y fémur, mientras que en corazón el contenido de Fe es mayor en ratas con resección intestinal para las dietas basadas en leche ($P < 0,001$) (Tabla VI; Figs.6a,6b,6c,6d y 6e).

Comparando las tres dietas, la elaborada con leche de vaca, en animales transectados y resecados el contenido de Fe es menor en los órganos estudiados, especialmente en hígado y en bazo, con respecto a la dieta estándar y la elaborada con leche de cabra ($P < 0,001$). El depósito de Fe en esternón es mayor en animales resecados alimentados con la leche de cabra que en los que consumen las otras dos

dietas ($P < 0.01$). En el fémur, sin embargo, en ratas transectadas alimentadas con la dieta estándar el contenido de Fe fue mayor que en las que consumen la dieta de leche de cabra y vaca ($P < 0,001$) (Tabla VI; Figs.6a,6b,6c,6d y 6e).

En ratas transectadas y resecadas el depósito de Fe en hígado (órgano de reserva preferencial para el Fe en forma de ferritina), bazo (órgano que contiene Fe en forma de hemosiderina) y esternón (órgano eritropoyético) sigue el patrón observado para la absorción y retención (en valores absolutos) de Fe, para las tres dietas ensayadas. Por lo tanto, el contenido de Fe en hígado y bazo es mayor en animales alimentados con dieta estándar y dieta elaborada con leche de cabra que con la dieta basada en leche de vaca, mientras que en el esternón, a pesar de que se observa la misma tendencia, las diferencias son muy pequeñas. El menor contenido de Fe en hígado y bazo en las ratas alimentadas con dieta basada en leche de vaca pueden explicarse por las observaciones de Hallberg y col., (1998), quien demostró que el calcio derivado de la leche de vaca interfiere con la absorción del Fe en la dieta. Este efecto no se observa cuando las ratas consumen la dieta a base de leche de cabra, lo que puede ser debido a que este tipo de leche disminuye las interacciones Ca-Fe (Park y col., 1986).

4.6. Utilización digestiva y metabólica de cobre

El aprovechamiento digestivo (CDA) y metabólico (R/I) de Cu se encuentran afectados negativamente por la resección intestinal para la dieta estándar y para la dieta basada en leche de vaca ($P < 0.001$ y $P < 0.01$, respectivamente). Sin embargo, los animales con resección intestinal alimentados con dieta a base de leche de cabra mostraron niveles de utilización digestiva y metabólica de Cu similares a los de los animales controles.

Al comparar las diferentes dietas ensayadas, en animales transectados alimentados con dieta basada en leche de cabra y dieta estándar, el CDA de Cu es similar entre ellas y superior a los animales alimentados con leche de vaca ($P < 0.001$), (CDA del Cu transectadas: $C=E>V$). En animales resecados, la utilización digestiva de Cu fue mayor con la dieta de leche de cabra, seguida por la dieta estándar, y la menor la

dieta de leche de vaca ($P < 0.001$, C-V y E-V; y $P < 0.01$, E-C) (CDA de Cu resecadas: $C > E > V$). Respecto al balance de Cu es similar en ratas controles y resecadas alimentados con la dieta estándar y la dieta de leche de cabra y mayor en las ratas que consumen dieta de leche de vaca ($P < 0.001$) (balance de Cu: $E = C > V$) (Tabla VII; Fig.7).

La utilización digestiva de Cu se reduce por la resección del 50% de IDD en animales alimentados la dieta estándar y la elaborada con leche de vaca, consecuencia de la menor superficie disponible para la absorción. Resultado que está de acuerdo con los obtenidos por Urbano y Campbell (1984) y por Hartiti y col., (1995b). Estudios previos en ratas han demostrado que la resección de IDD modifica la fisiología biliar (Lisbona y col., 1991; Gómez-Ayala y col., 1994), la bilis es el principal medio de la excreción de Cu, a través de las heces (Linder y Roboz, 1989), aunque este no es el único medio, porque en los seres humanos y ratas una pequeña proporción del Cu es excretado en la orina; por otra parte, importantes cantidades de este mineral se encuentran en el tracto gastrointestinal con la saliva y los jugos gástricos, pancreáticos e intestinales (Linder y Roboz, 1989). Prácticamente el 50% de la excreción de Cu es a través de la bilis, y dado que esta excreción está afectada por la resección del intestino distal, la utilización digestiva de este mineral se ve afectada (Hartiti y col., 1995b). Después de la resección, hay una reducción del 16% en la utilización digestiva de Cu en las ratas alimentadas con la dieta estándar, un valor que es menor que la de Fe, alrededor del 40%. Este menor efecto de la resección intestinal sobre la utilización digestiva de Cu puede ser debido a que el estómago y el duodeno proximal son los sitios donde la absorción de Cu es mayor y más rápida (Harris, 1991); en el tipo de resección realizada, estos sitios han sido preservados, y sólo se ha eliminado el IDD. Este efecto negativo de la resección intestinal sobre la utilización digestiva de Cu es más evidente cuando las ratas consumen la dieta a base de leche de vaca, mientras que la absorción de Cu en las ratas alimentadas con dieta de leche de cabra no se vió afectada. Teniendo en cuenta el tipo de dieta suministrada, el alto contenido de MCT (36%) de la leche de cabra debe tener un efecto positivo sobre la absorción de Cu, en ambos grupos de animales (transectados y resecados), con respecto a la leche de vaca, que tiene un menor contenido de MCT (21%) y la dieta estándar (0%). Estos resultados coinciden con los de Hartiti y col., (1995b), que observaron que un alto contenido de MCT en la dieta

mejora la utilización digestiva de Cu. Este efecto puede ser causado por la modificación de la función biliar por estos tipos de ácidos grasos (Lisbona y col., 1991) ya que, según Johnston y col (1992), la homeostasis del Cu está regulada por la excreción biliar. El efecto beneficioso de la leche de cabra en la absorción de Cu también puede atribuirse al mayor contenido de cisteína en leche de cabra (83 mg/100 g) con respecto a la leche de vaca (28 mg/100 g) (Souci y col., 1989), ya que este aminoácido es el principal componente de la metalotioneína, proteína que interviene en la absorción Cu (Linder, 1996).

El depósito de Cu en los órganos estudiados no presenta diferencias entre animales transectados y resecados alimentados con la dieta estándar, excepto en riñones (T>R) ($P < 0.05$). El contenido de Cu fue mayor en animales transectados alimentados con dieta a base de leche de vaca que en animales resecados ($P < 0.001$, riñón y esternón; y $P < 0.01$, hígado, bazo y fémur). Con respecto a la dieta de la leche de cabra, no se observaron diferencias por la resección en el contenido de Cu en ninguno de los órganos estudiados (Tabla VIII; Figs. 8a, 8b,8c,8d,8e y 8f).

Al comparar las diferentes dietas ensayadas, en general, en animales controles (transectados) el contenido de Cu en los distintos órganos estudiados fue mayor con la dieta estándar respecto a las dietas basadas en leche (cabra o vaca) (dieta estándar/dieta leche vaca: $P < 0.001$, hígado y fémur; $P < 0.01$, esternón y corazón; $P < 0.05$, riñones y bazo; dieta estándar/dieta leche cabra: $P < 0.001$, fémur; $P < 0.01$, esternón; $P < 0.05$, hígado, bazo y corazón), excepto en riñón donde es mayor el depósito de Cu con la dieta de leche de cabra que con las otras dos dietas ensayadas ($P < 0.001$ (Tabla VIII; Figs. 8a, 8b,8c,8d,8e y 8f)

El contenido de Cu en riñón, fémur, esternón e hígado fue mayor en animales alimentados con dieta elaborada con leche de cabra que en aquellos alimentados con dieta de leche de vaca ($P < 0.001$ resecados y $P < 0.05$ transectados, riñón) (transectados y resecados $P < 0,01$, fémur) (resecados $P < 0.001$, esternón e hígado); esta tendencia también era evidente para los demás órganos estudiados, aunque no se observaron diferencias significativas. Con respecto a los animales resecados, el contenido de Cu fue mayor en los animales alimentados con la dieta estándar en comparación con los alimentados con dieta de leche de vaca, para todos los órganos estudiados ($P < 0,001$),

excepto en riñón y corazón, aunque también se observó la misma tendencia sin llegar a ser significativo. Comparando la dieta estándar con la basada en leche de cabra, el depósito de Cu en órganos en ratas resecadas es del mismo orden, excepto en riñón, el contenido de Cu es mayor en los animales alimentados con dieta de leche de cabra ($P < 0,001$). Al considerar las dietas basadas en leche, el depósito de Cu en los diferentes órganos estudiados es mayor cuando los animales resecados consumen la dieta basada en leche de cabra respecto a los alimentados con dieta de leche de vaca, ($P < 0.001$, riñones, hígado, esternón y fémur; y $P < 0.05$, bazo) excepto en corazón, aunque se observó la misma tendencia, sin llegar a ser significativa (Tabla VIII; Figs. 8a, 8b,8c,8d,8e y 8f)

La distribución de Cu en el organismo se realiza en dos fases, primero por medio de una transferencia desde el intestino al hígado y los riñones y una fase posterior del hígado al resto del organismo (Linder, 1996). El riñón es rico en Cu (Anderson y col., 1985) y, como muestra este estudio, es el órgano que mejor refleja los eventos a nivel digestivo y metabolismo. Por lo tanto, el contenido de Cu en riñón fue menor entre los animales resecados, excepto cuando consumieron la dieta a base de leche cabra, cuyo efecto beneficioso sobre la absorción y retención de Cu significan que está presente en cantidades similares a las encontradas en las ratas controles (transectadas). La misma tendencia es evidente en los otros órganos estudiados (hígado, corazón, esternón, fémur y bazo) para la dieta de la leche de cabra. Este no es el caso para las otras dos dietas, en particular, la elaborada con leche de vaca.

4.7. Utilización digestiva y metabólica de cinc

La utilización digestiva (CDA) y metabólica de Zn no está afectada por la resección intestinal en ratas alimentadas con las tres dietas ensayadas excepto la retención cuando los animales fueron alimentados con dieta basada en leche de vaca ($P < 0,05$) (Tabla IX; Fig. 9).

La resección del 50% de intestino delgado distal afecta severamente la utilización digestiva y metabólica de Zn (CDA y retención) que se reducen casi a la

mitad (Hartiti y col., 1995). Sin embargo, en el presente estudio, cuando los animales resecados fueron alimentados con las tres dietas ensayadas (estándar, vaca y cabra), el CDA de Zn era similar a la de los animales controles. Esta falta de efecto de resección intestinal en la utilización digestiva de Zn podría ser debido al mayor contenido de proteína (20%) y grasa (10%) que en las dietas suministradas por Hartiti y col. (1994a, b), 12% y 5% respectivamente. Sandstro y col. (1989) mostraron que existe una fuerte correlación entre el contenido de nitrógeno de la dieta y la absorción de Zn. Además, las proteínas de origen animal (proporcionadas por la leche) tienen un mayor efecto positivo sobre la absorción de Zn que las proteínas vegetales. El Zn es absorbido en el intestino delgado, especialmente en el duodeno y el yeyuno (Cousins, 1989; Lee y col., 1989) en la rata, aunque también se absorbe en el colon (Naveh y col., 1993). Estos segmentos, excepto la parte del yeyuno, fueron preservados en la resección realizada en el presente estudio. En estudios previos (Lisbona y col., 1994; López Aliaga y col., 1994; Alférez y col., 1996), se ha demostrado que 40 días después de la resección de intestino delgado distal, los segmentos restantes (duodeno, yeyuno y colon proximal) sufren un proceso de adaptación y hay un aumento en la capacidad de absorción de Fe, Cu y Zn por unidad de longitud y peso de la mucosa intestinal. Este incremento es particularmente evidente cuando los animales son alimentados con una dieta en la que la grasa contiene casi un 35% de MCT y un suplemento de vitamina D₃ (Lisbona y col., 1994; López Aliaga y col., 1994; Alférez y col., 1996). Es posible que dicha adaptación también pueda aumentar la capacidad de absorber otros micronutrientes, entre ellos el Zn. Además, si hay un alto porcentaje de proteína en la dieta (20%), un factor que favorece la absorción de este mineral (Sandstro y col., 1989), esto podría también contribuir a mejorar la utilización digestiva de Zn.

La mayor absorción y CDA de Zn se observó en ratas alimentadas con la dieta con leche de cabra; los niveles fueron casi un 50% superior en los animales controles ($P < 0.001$) (dieta de leche de cabra vs las otras dos dietas) y dos veces más alta para los animales resecados ($P < 0.001$) (CDA de Zn: C > E = V). La retención de Zn fue mayor para ambos grupos de animales alimentados con la dieta con leche de cabra que para las alimentadas con las otras dos dietas; aunque sólo se observaron diferencias significativas en el caso de los animales resecados ($P < 0.001$) (Retención de Zn: C > E = V) (Tabla IX. Fig.9).

El contenido de Zn en la leche de cabra es más alto que la de leche de vaca (4.8 mg/l y 13,3 mg/l respectivamente) (Boza y Sanz Sampelayo, 1997). Por otra parte, la biodisponibilidad del Zn en la leche de cabra podría ser más alta que en la leche de vaca, por varias razones. En primer lugar, la leche de cabra contiene una mayor cantidad de vitaminas C y D (Jandal, 1996; Souci, 1989) y según Hartiti y col. (1994b), esto podría contribuir al mayor CDA de Zn en los animales alimentados con dieta de leche de cabra. Además, la leche de cabra es más rica en cisteína (830 mg/l) que la leche de vaca (280 mg/l) (Souci y col., 1989). Este aminoácido es activo en la absorción y en el metabolismo del Zn. El paso de Zn a través de la vesícula de la membrana del borde en cepillo se lleva a cabo mediante un sistema de transporte de péptidos (Tacnet y col., 1993). La fase intracelular de la absorción del Zn (movimiento transcelular) ha sido extensamente estudiada (Richards y Cousins, 1977; Hempe y Cousin, 1991). La unión de Zn con la cisteína-rica en proteína intestinal (CRIP) está correlacionada con la absorción; pero no es probable que actúe en movimiento transcelular. Por el contrario, la expresión génica de la metalotionina (MT) en el intestino está directamente correlacionada con la ingesta dietética de Zn (Cousins y Lee-Ambrose, 1992). La absorción de Zn disminuye dado que la síntesis de MT se eleva en respuesta al Zn dietario (Hoadley y col., 1988). Basándose en lo anterior, la mayor cantidad de cisteína en la dieta de la leche de cabra podría favorecer la utilización digestiva y metabólica de Zn. Además, la leche de cabra tiene un mayor contenido en MCT que la leche de vaca (Haenlein, 1996). Según Tappenden y col. (1997), los ácidos grasos de cadena corta favorecen la adaptación intestinal después de la resección, probablemente debido a la mayor cantidad de los demás nutrientes transportados a través de la membrana basolateral del enterocito. Es posible que los ácidos grasos de cadena media, que son absorbidos dentro de las células intestinales sin reesterificación entrando directamente en la circulación portal, tengan un efecto similar sobre la adaptación intestinal. Por lo tanto, no sólo está favorecida la retención de energía directamente por la presencia de MCT en la dieta, sino que también podría aumentar como consecuencia de la mayor absorción de los demás nutrientes en la dieta, tales como Zn.

En relación a la distribución de Zn en el organismo, la resección intestinal no afectó el contenido de Zn en animales alimentados con las dietas estándar o la elaborada a base de leche de vaca, excepto en testículos y bazo de ratas alimentadas

con la dieta estándar ($P < 0.001$) y el corazón para lo alimentados con la dieta de leche de vaca ($P < 0.05$), donde los depósitos de Zn fueron más bajos que en los animales controles (transectados). En ratas alimentadas con la dieta de la leche de cabra, el contenido de Zn en fémur, testículos, riñones, bazo o cerebro no mostró diferencias entre animales controles y resecados. Sin embargo, en esternón ($P < 0,001$), hígado, corazón y músculo L.D. ($P < 0,01$) la concentración de Zn fue mayor en ratas con resección intestinal en comparación con los animales controles (transectados). La dieta de la leche de cabra en general produce los depósitos más altos de Zn en los diferentes órganos estudiados tanto en animales resecados como transectados para fémur, testículos, riñón, corazón ($P < 0.001$), bazo y músculo ($P < 0.05$), sólo en transectados para hígado ($P < 0.001$) y en resecados para cerebro ($P < 0.001$) seguido por la dieta estándar y por la dieta de la leche de vaca donde los valores son prácticamente similares. (Tabla X; Figs. 10a, 10b, 10c, 10d, 10e, 10f, 10g, 10h y 10i).

En general el depósito de Zn en los órganos estudiados no presenta diferencias entre animales transectados y resecados, resultados que están de acuerdo con los hallazgos de Hartiti y col. (1994a, b). En relación al tipo de dieta suministrada, la dieta de la leche de cabra produce los depósitos más altos de Zn en los diferentes órganos estudiados, seguido por la dieta estándar y por la dieta de la leche de vaca. El contenido de grasa en las dietas (10%) es el doble que recomienda el Instituto Americano de Nutrición (1993). Alférez y col., (2001) encontró que un incremento en el contenido de lípidos de la dieta mejora la utilización digestiva de la grasa en animales con resección del 50% de IDD y que los valores de CDA se acercan a los de los animales controles. Estos resultados sugieren que las ratas resecadas tienen un mayor aporte de energía para el consumo de ATP en los mecanismos de absorción por transporte activo de Zn que podría conducir a un aumento en la utilización digestiva de este mineral. Además, la dieta de leche de cabra produce los mejores resultados para la utilización digestiva y metabólica de Zn tanto en animales transectados como en resecados.

Los depósitos de Zn en hueso (fémur) fueron mayores que en los otros órganos estudiados. Según Bobilya y col. (1994), las reservas de hueso proporcionan una fuente utilizable de Zn que varía según el consumo del mineral. Después del fémur, el mayor contenido de Zn se encontró en testículos (King y Keen, 1999). En orden descendente

de contenido de Zn, éstos fueron seguidos por el esternón, hígado, corazón, bazo, músculo L.D. y cerebro. Foster y col. (1979) y Wastney y col. (1986) realizaron estudios con modelos cinéticos de hombres y animales, utilizando Zn65 como un trazador y encontraron que el tejido hepático para ser el más reactivo al Zn, seguido por el pancreático, renal y tejidos del bazo; en todos ellos, el intercambio fue rápido, mientras que era lento en el sistema nervioso central y en el hueso. Estas reacciones están sujetas a regulación hormonal (Henkin y col. 1984; Dunn y Cousins, 1989). Según Miller y col. (1994), la reserva intercambiable de Zn es muy pequeña, de manera que una deficiencia se produce rápidamente cuando hay una incapacidad para adaptarse al consumo (de Oro, 1989).

5. TABLAS Y FIGURAS

Tabla I. Ingesta de alimento y cambios ponderales en animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados (n=11)	Resecados (n=13)	Transectados (n=10)	Resecados (n=11)	Transectados (n=14)	Resecados (n=10)
S.S. ingerida (g/rata/día)	18.62±0.59 ^a	19.18± 0.64 ^A	20.71 ± 0.50 ^b	22.16 ± 0.58 ^B	16.24 ± 0.34 ^c	16.85 ± 0.62 ^C
Peso inicial (g)	328.1 ±8.20	324.9 ± 6.30	333.6 ± 8.90	331.2 ± 6.40	326.7 ± 5.80	322.0 ± 6.30
Peso final (g)	350.5 ±9.30	344.8 ± 7.90	351.2 ± 8.90	350.8 ± 6.80	315.7 ± 6.10	344.8 ± 6.90
Δ peso (g/rata/día)	3.21 ±0.30	2.85 ± 0.48	2.51 ± 0.57	2.81 ± 0.22	2.71 ± 0.21	2.86 ± 0.32

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales ressecados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la *t* de Student (p<0,05)

Figura 1. Ingesta de alimento y cambios ponderales en animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

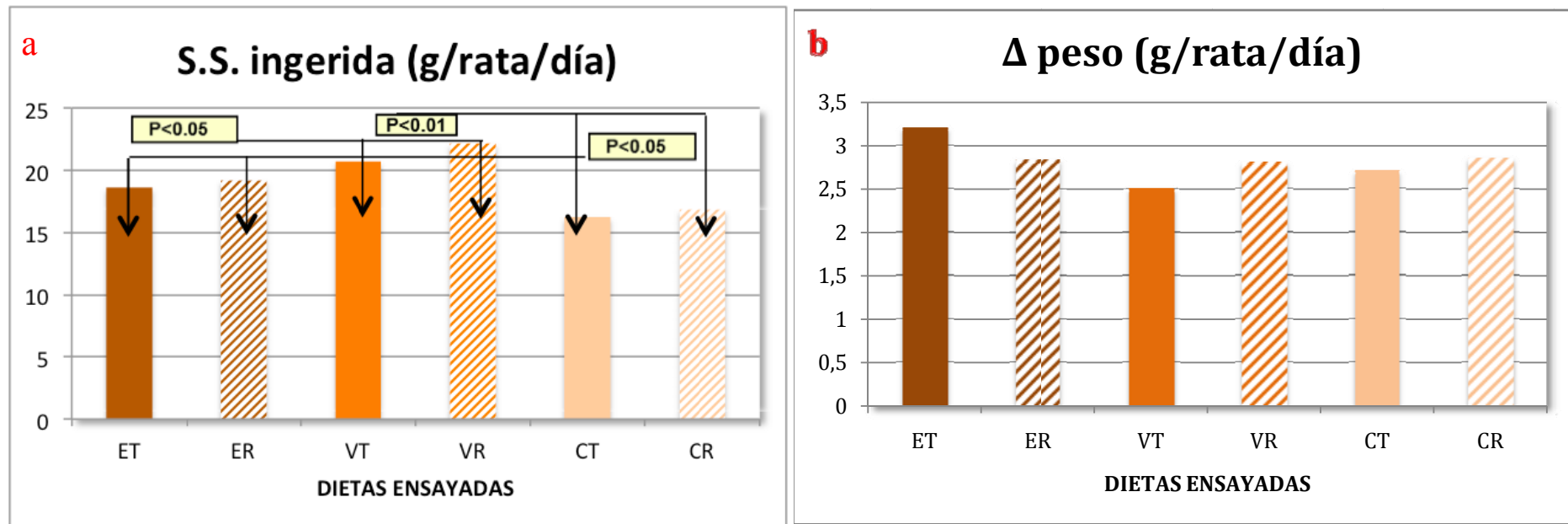


Tabla II. Utilización digestiva de la grasa en animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados (n=11)	Resecados (n=13)	Transectados (n=10)	Resecados (n=11)	Transectados (n=14)	Resecados (n=10)
Grasa ingerida (mg/rata/día)	1902,7±60,7 ^a	1960,2± 65,8 ^A	1888,3 ± 81,4 ^b	2168,8 ± 56,8 ^{BD}	1495,8 ± 31, ^c 1	1551,6 ± 56,8 ^C
Grasa fecal (mg/rata/día)	107,8 ±16,0 ^a	193,6 ± 17,9 ^{AD}	274,4 ± 28,7 ^b	574,5 ± 33,9 ^{BD}	142,9 ± 7,4 ^c	207,1 ± 24,3 ^{CD}
Grasa absorbida (mg/rata/día)	1794,9 ±64,9 ^a	1766,6± 59,4 ^A	1613,9 ± 69,0 ^b	1594,4 ± 41,5 ^B	1352,9 ± 29,4 ^c	1344,5 ± 47,3 ^C
CDA (%)	94,2 ±0,9 ^a	90,1 ± 0,8 ^A	85,6 ± 1,2 ^b	73,2 ± 1,2 ^{BD}	90,4 ± 0,5 ^c	86,8 ± 1,2 ^C

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales ressecados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la *t* de Student (p<0,05)

Figura 2. Utilización digestiva de la grasa en animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

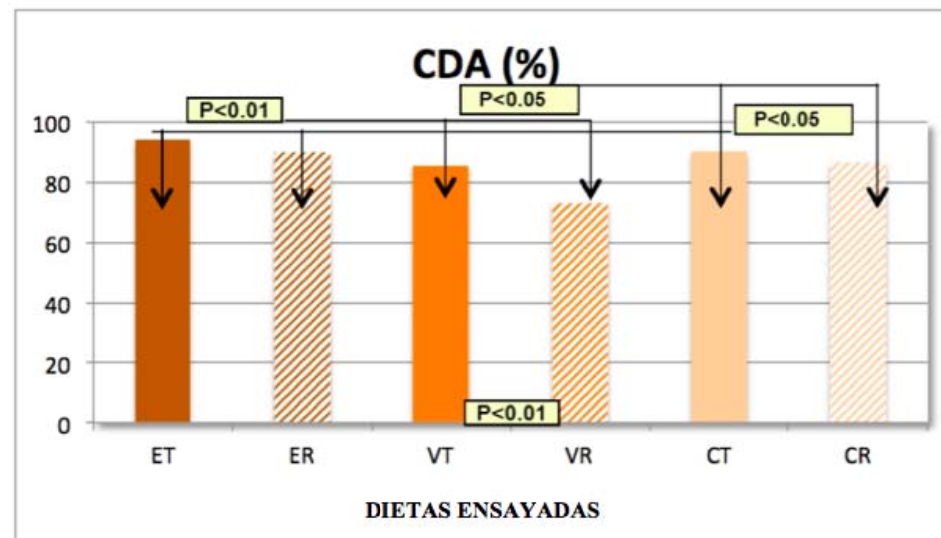


Tabla III. Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo lipídico y hepático en animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados (n=11)	Resecados (n=13)	Transectados (n=10)	Resecados (n=11)	Transectados (n=14)	Resecados (n=10)
Triglicéridos (g/l)	0,65±0,024 ^a	0,64± 0,023 ^A	0,84 ± 0,016 ^b	0,82 ± 0,015 ^B	0,81 ± 0,016 ^b	0,81 ± 0,021 ^B
Colesterol (g/l)	0,76±0,022 ^a	0,66 ± 0,022 ^{AD}	0,79 ± 0,014 ^a	0,75 ± 0,016 ^B	0,67 ± 0,014 ^b	0,64 ± 0,017 ^A
Colesterol-HDL (g/l)	0,16 ±0,029	0,20 ± 0,015 ^A	0,16 ± 0,009	0,14 ± 0,006 ^B	0,17 ±0,008	0,19 ± 0,016 ^A
GOT (UI/l)	99±9,7 ^a	92±6,6 ^A	107±7,6 ^a	93±5,7 ^A	91±4,3 ^b	78±2,6 ^{BD}
GPT (UI/l)	13±1,0 ^a	17±1,4 ^{AD}	23±1,0 ^b	24±1,3 ^B	20±1,5 ^b	17±0,6 ^A

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales resecados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la *t* de Student (p<0,05)

Figura 3. Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo lipídico en animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

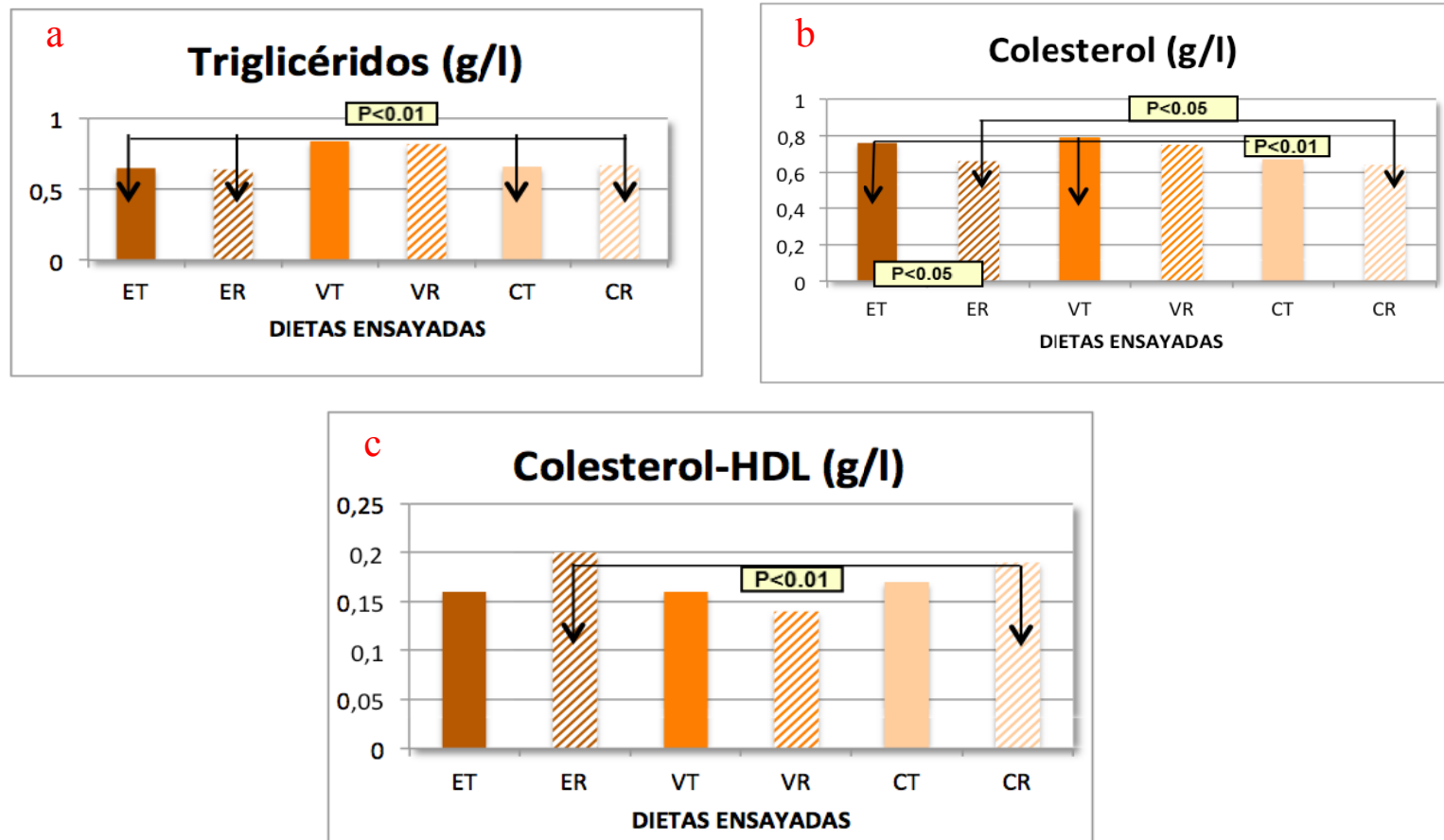


Figura 3. Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo hepático en animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

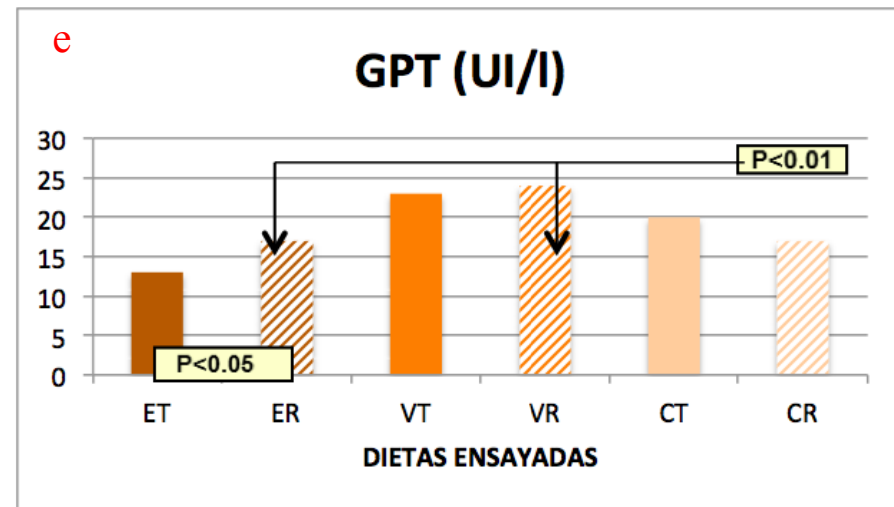
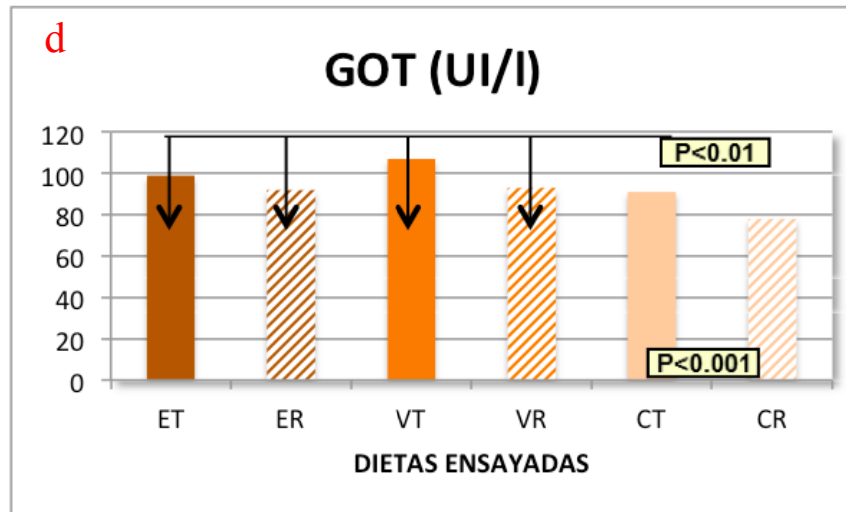


Tabla 4. Composición biliar y parámetros en bilis de animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados	Resecados	Transectados	Resecados	Transectados	Resecados
	(n=11)	(n=13)	(n=10)	(n=11)	(n=14)	(n=10)
Flujo de bilis ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{g}$ hígado)	1,68 \pm 0,35	1,59 \pm 0,29	1,54 \pm 0,31	1,59 \pm 0,28	1,59 \pm 0,27	1,61 \pm 0,33
Concentración de ácido biliar (mmol/L)	33,31 \pm 5,72	32,28 \pm 5,48	32,62 \pm 6,01	31,13 \pm 5,47	36,59 \pm 5,73	34,19 \pm 6,14
Producción de ácidos biliares (mmol/min/g hígado)	56,16 \pm 11,14	54,89 \pm 10,85	61,83 \pm 13,14	58,99 \pm 11,25	57,19 \pm 12,74	55,78 \pm 11,43
Concentración colesterol (mmol/L)	0,677 \pm 0,026 ^a	0,749 \pm 0,032 ^{AD}	0,558 \pm 0,041 ^a	0,593 \pm 0,037 ^A	0,840 \pm 0,042 ^b	0,985 \pm 0,039 ^B
Producción de colesterol (mmol/min/g hígado)	0,987 \pm 0,151 ^a	1,123 \pm 0,163 ^{AD}	0,863 \pm 0,143 ^a	0,989 \pm 0,158 ^A	1,340 \pm 0,172 ^b	1,450 \pm 0,169 ^B
Concentración de fosfolípidos (mmol/L)	6,01 \pm 0,93 ^a	6,71 \pm 0,87 ^A	7,74 \pm 0,89 ^b	8,25 \pm 0,95 ^B	6,98 \pm 0,54 ^a	7,24 \pm 0,61 ^A
Producción de fosfolípidos (mmol/min/g hígado)	11,27 \pm 1,24	11,43 \pm 1,43	11,91 \pm 1,18	12,03 \pm 1,09	11,26 \pm 1,35	11,97 \pm 1,41
Índice litogénico	0,271 \pm 0,012 ^a	0,287 \pm 0,007 ^A	0,303 \pm 0,008 ^b	0,310 \pm 0,005 ^B	0,278 \pm 0,009 ^a	0,293 \pm 0,006 ^A
PFL/PAB	0,210 \pm 0,021	0,203 \pm 0,017	0,204 \pm 0,009	0,198 \pm 0,012	0,207 \pm 0,026	0,205 \pm 0,0018
PCO/PAB+PFL	0,0175 \pm 0,002 ^a	0,0164 \pm 0,001 ^A	0,0122 \pm 0,029 ^b	0,0132 \pm 0,035 ^B	0,0203 \pm 0,009 ^c	0,0210 \pm 0,018 ^C

PFL/PAB. Producción de fosfolípidos/ Producción de ácidos biliares

PCO/PAB+PFL. Producción de colesterol/Producción ácidos biliares+Producción

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados. Test post hoc de Bonferroni ($p < 0,05$)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales resecados. Test post hoc de Bonferroni ($p < 0,05$)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la t de Student ($p < 0,05$)

Figura 4. Composición biliar y parámetros en bilis de animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

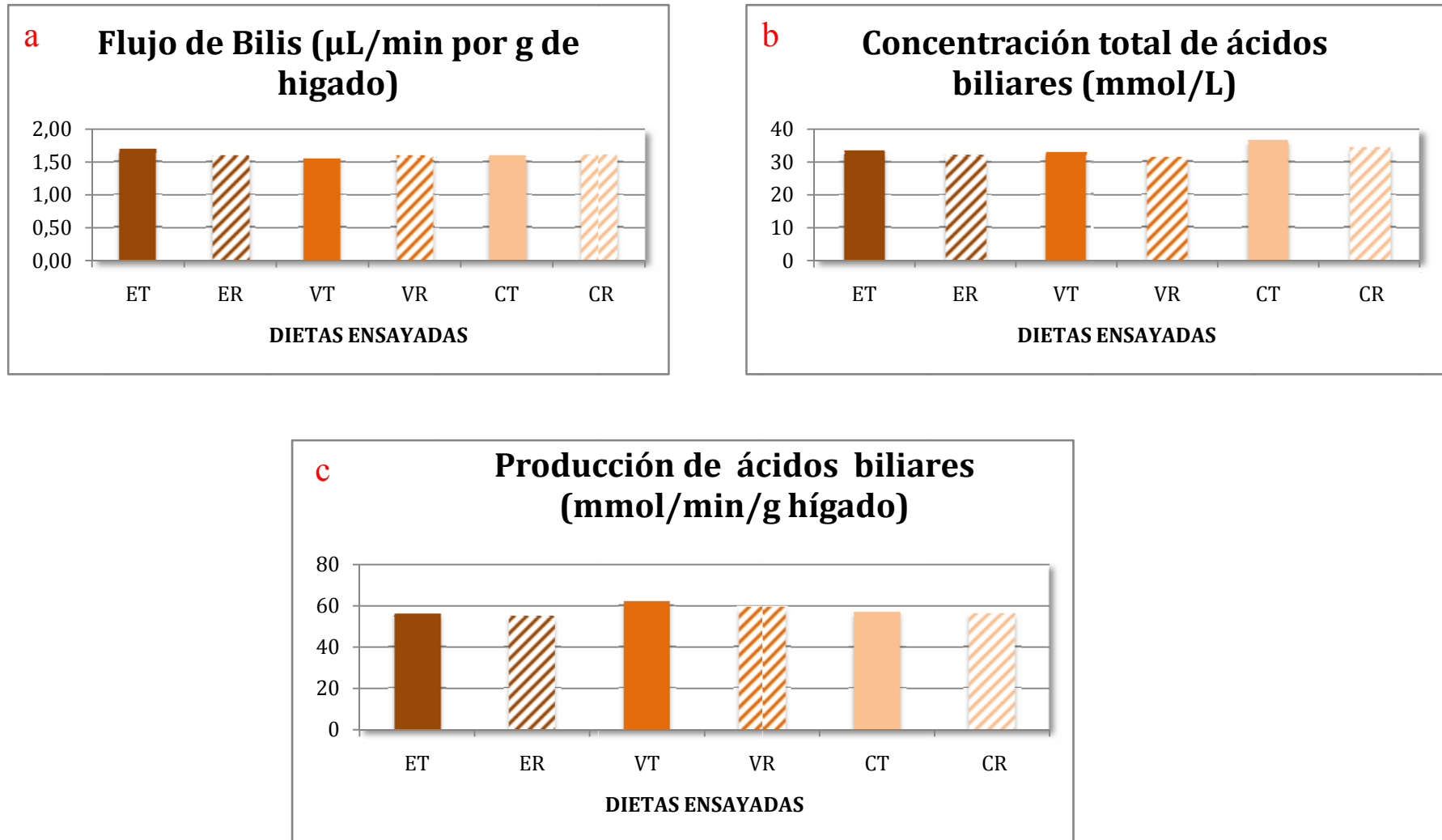


Figura 4. Composición biliar y parámetros en bilis de animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

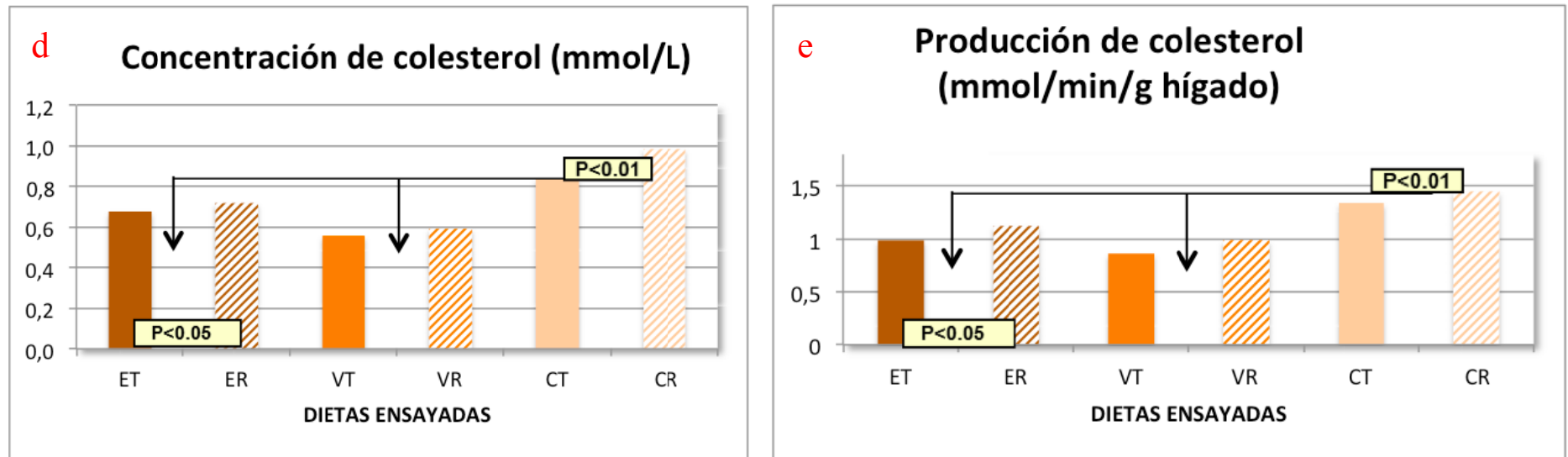


Figura 4. Composición biliar y parámetros en bilis de animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

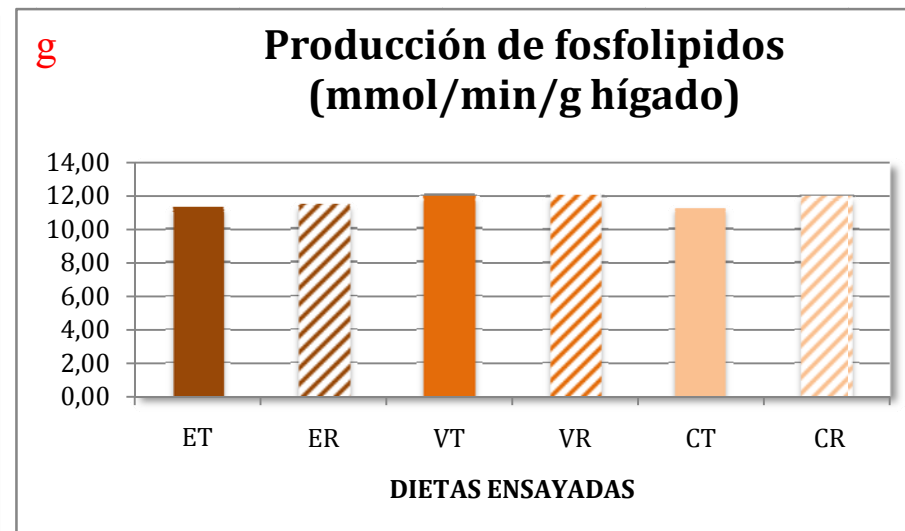
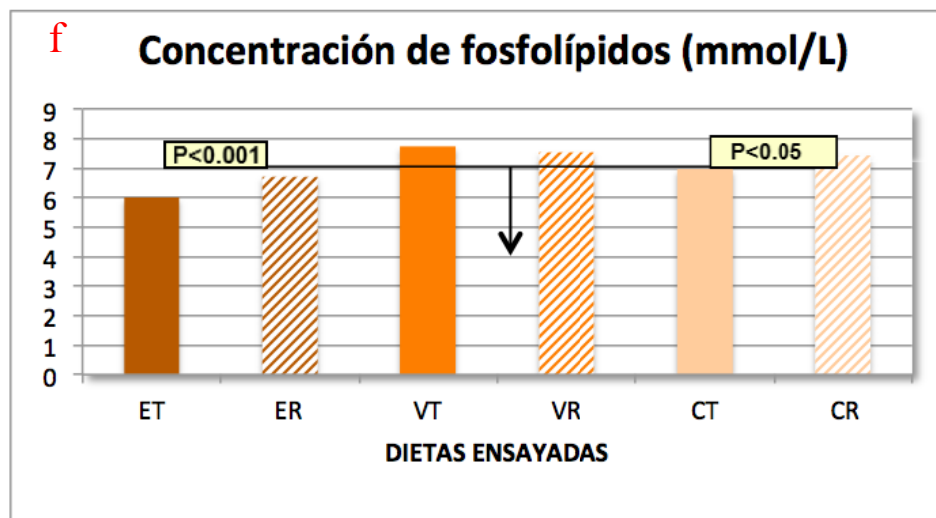


Figura 4. Composición biliar y parámetros en bilis de animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

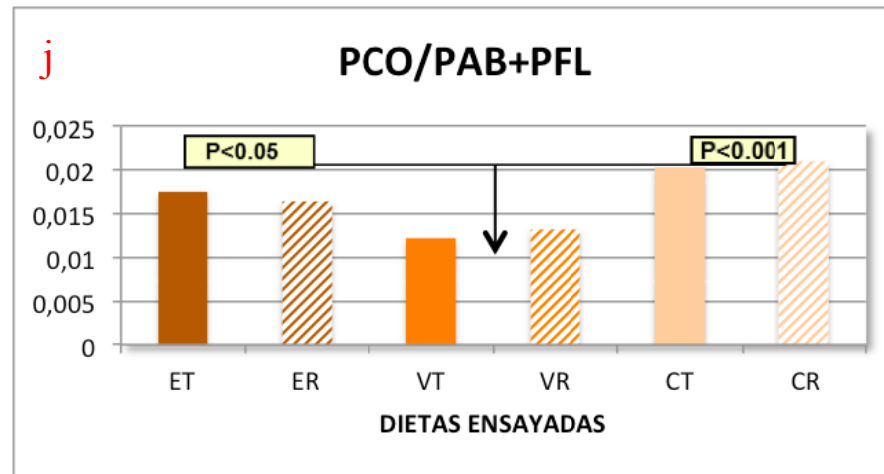
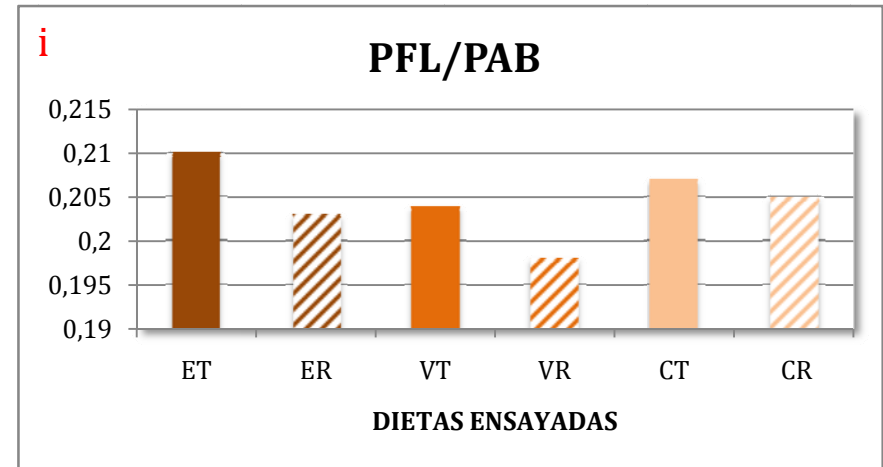
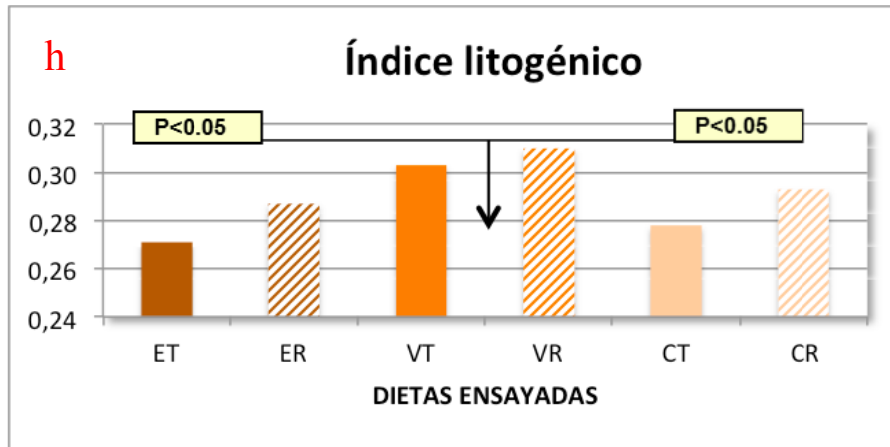


Tabla V. Utilización digestiva y metabólica de hierro en animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados (n=11)	Resecados (n=13)	Transectados (n=10)	Resecados (n=11)	Transectados (n=14)	Resecados (n=10)
Fe ingerido (µg/rata/día)	579,9±18,5 ^a	597,5± 20,1 ^A	621,6 ± 15 ^b	665,1 ± 17,8 ^B	487,7 ± 10,1 ^c	505,9 ± 18,5 ^C
Fe fecal (µg/rata/día)	451,2 ± 18,8 ^a	522,8 ± 17,4 ^{AD}	509,1 ± 17,7 ^a	611,9 ± 18,4 ^{BD}	357,1 ± 9,2 ^b	425,3 ± 18,5 ^C
Fe absorbido (µg/rata/día)	128,1 ± 5,6	74,7 ± 7,1 ^D	112,5 ± 8,0	61,2 ± 3,7 ^{BD}	130,6 ± 9,3	80,6 ± 5,7 ^{CD}
CDA(%)	22,1± 1,1 ^a	12,5 ± 1,1 ^{AD}	18,1 ± 1,1 ^b	9,2± 0,7 ^{BD}	26,6 ± 1,7 ^c	16,1 ± 1,2 ^{CD}
Fe urinario (µg/rata/día)	2,8 ± 0,2 ^a	4,1 ± 0,6 ^{AD}	7,8 ± 0,6 ^b	13,8± 1,0 ^{BD}	3,5± 0,4 ^c	7,0 ± 0,7 ^{CD}
Fe retenido (µg/rata/día)	125,8 ± 5,6 ^a	70,6 ± 7,2 ^{AD}	104,7 ± 7,8 ^b	47,4± 3,5 ^{BD}	127,1 ± 9,4 ^a	73,6± 5,5 ^{CD}
R/I (%)	21,6 ± 1,1 ^a	11,8 ± 1,1 ^{AD}	16,8 ± 1,1 ^b	7,1 ± 0,6 ^{BD}	26,1 ± 1,7 ^c	14,6± 1,2 ^{AD}

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales ressecados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la *t* de Student (p<0,05)

Figura 5. Utilización digestiva y metabólica de hierro en animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

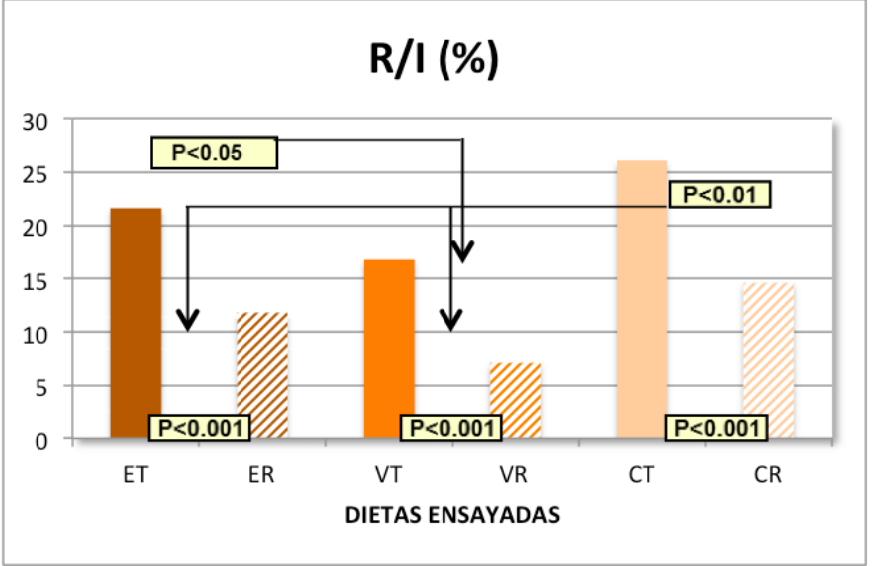
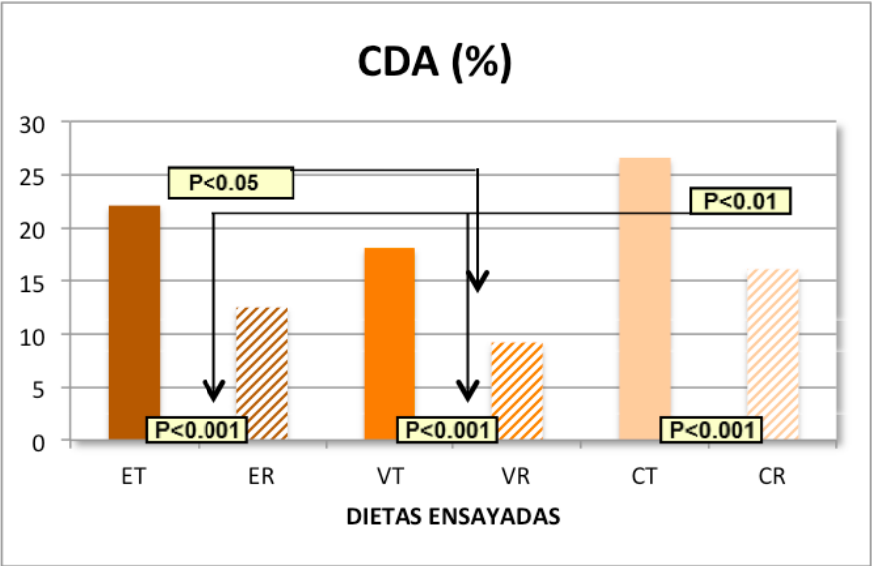


Tabla VI. Concentración de hierro en órganos de animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

Órgano (µg/g S.S.)	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados (n=11)	Resecados (n=13)	Transectados (n=10)	Resecados (n=11)	Transectados (n=14)	Resecados (n=10)
Hígado	240,3 ± 3,4 ^a	245,8 ± 3,8 ^A	212,3 ± 2,4 ^b	220,8 ± 3,7 ^B	230,3 ± 6,9 ^a	242,1 ± 3,4 ^A
Bazo	1299,1 ± 48,8 ^a	1252,6 ± 32,4 ^A	1102,8 ± 26,7 ^b	1047,8 ± 74,9 ^B	1284,9 ± 28,2 ^a	1306,7 ± 30,9 ^A
Esternón	73,6 ± 2,4 ^a	69,8 ± 2,2 ^A	71,1 ± 0,9 ^b	66,4 ± 1,3 ^A	74,0 ± 0,8 ^a	82,2 ± 4,8 ^B
Corazón	258,5 ± 17,9 ^a	283,9 ± 12,2	244,6 ± 3,2 ^b	278,6 ± 3,1 ^D	255,1 ± 2,1 ^a	287,2 ± 3,5 ^D
Fémur	50,9 ± 1,4 ^a	53,6 ± 2,6 ^A	43,8 ± 0,6 ^b	45,4 ± 1,5 ^B	45,6 ± 0,7 ^b	49,4 ± 0,7 ^A

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales ressecados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la *t* de Student (p<0,05)

Figura 6. Concentración de hierro en órganos de animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

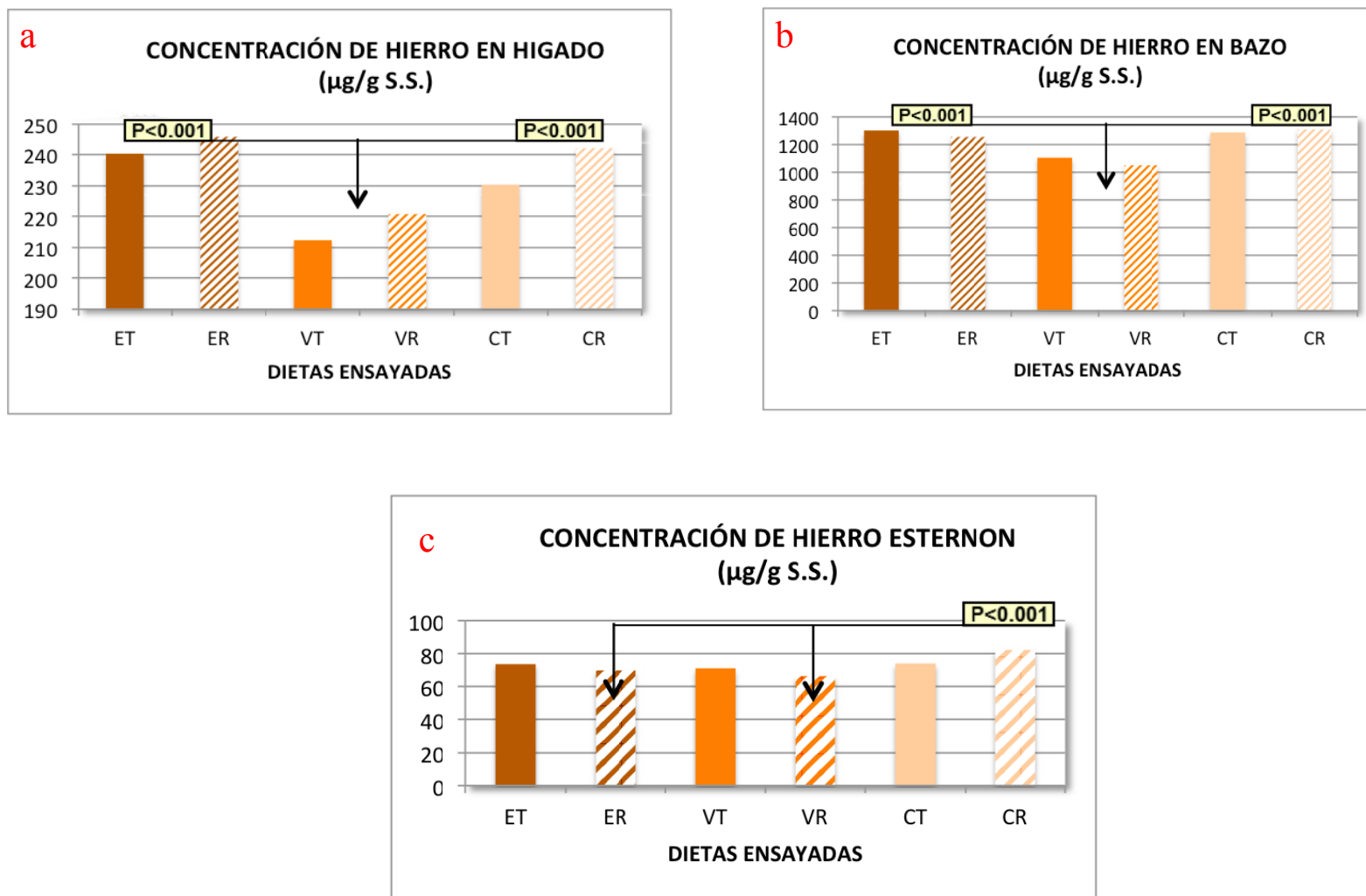


Figura 6. Concentración de hierro en órganos de animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

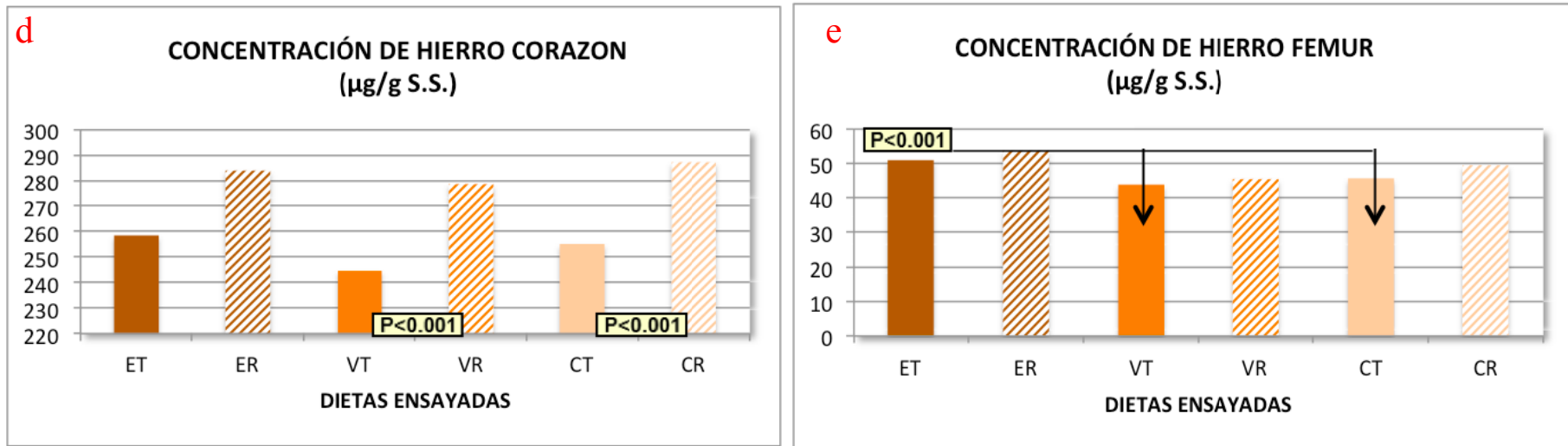


Tabla VII. Utilización digestiva y metabólica de cobre en animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados (n=11)	Resecados (n=13)	Transectados (n=10)	Resecados (n=11)	Transectados (n=14)	Resecados (n=10)
Cu ingerido (µg/rata/día)	96,6 ± 3,1 ^a	99,5 ± 3,3 ^A	105,4 ± 2,5 ^b	112,8 ± 2,9 ^B	86,6 ± 1,8 ^c	89,8 ± 3,3 ^C
Cu fecal (µg/rata/día)	54,9 ± 2,8 ^a	63,3 ± 1,5 ^{AD}	68,5 ± 2,7 ^b	87,7 ± 1,4 ^{BD}	48,3 ± 1,1 ^c	50,7 ± 2,6 ^C
Cu absorbido (µg/rata/día)	41,7 ± 0,8 ^a	36,2 ± 2,7 ^A	36,9 ± 1,9 ^b	25,1 ± 2,5 ^{BD}	38,2 ± 1,4 ^a	39,0 ± 2,1 ^A
CDA(%)	43,4 ± 1,2 ^a	36,4 ± 1,6 ^{AD}	35,0 ± 1,8 ^b	21,9 ± 1,6 ^{BD}	44,1 ± 1,0 ^a	43,6 ± 2,0 ^C
Cu urinario (µg/rata/día)	6,0 ± 0,3	5,8 ± 0,2 ^A	5,9 ± 0,7	4,2 ± 0,2 ^{BD}	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,5 ^A
Cu retenido (µg/rata/día)	35,7 ± 0,9 ^a	30,6 ± 2,7 ^A	31,1 ± 1,8 ^b	20,8 ± 2,4 ^{BD}	32,5 ± 1,3 ^b	33,3 ± 2,0 ^A
R/I (%)	37,2 ± 1,2 ^a	30,8 ± 1,7 ^{AD}	29,4 ± 1,7 ^b	18,2 ± 1,6 ^{BD}	37,4 ± 1,1 ^a	37,1 ± 1,8 ^C

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales resecados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la *t* de Student (p<0,05)

Figura 7. Utilización digestiva y metabólica de cobre en animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

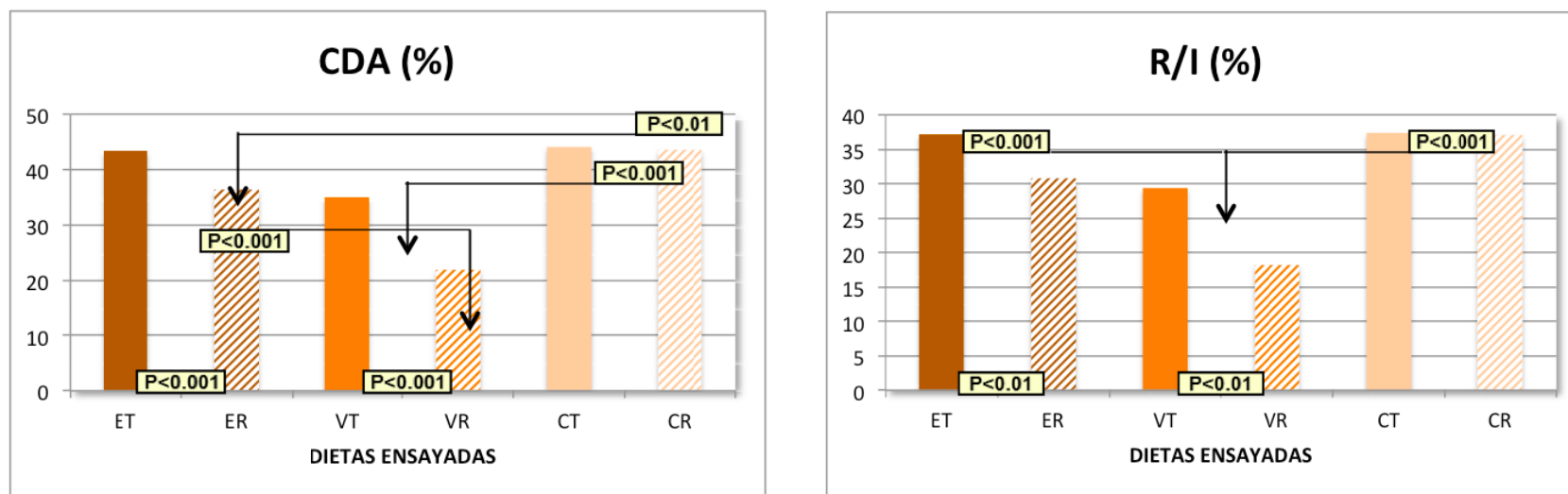


Tabla VIII. Concentración de cobre en órganos de animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

Órgano (µg/g S.S.)	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados (n=11)	Resecados (n=13)	Transectados (n=10)	Resecados (n=11)	Transectados (n=14)	Resecados (n=10)
Riñón	30,3 ± 1,6 ^a	25,2 ± 1,9 ^{AD}	27,1 ± 0,8 ^b	22,1 ± 0,5 ^{AD}	31,6 ± 1,3 ^a	32,7 ± 1,8 ^B
Hígado	17,5 ± 0,4 ^a	17,0 ± 0,4 ^A	15,0 ± 0,5 ^b	12,7 ± 0,6 ^{BD}	16,2 ± 0,4 ^b	16,7 ± 0,9 ^A
Corazón	19,1 ± 0,5 ^a	18,1 ± 0,7	16,2 ± 0,4 ^b	16,9 ± 0,4	17,3 ± 0,7 ^b	18,1 ± 0,8
Esternón	9,5 ± 0,4 ^a	8,7 ± 0,3 ^A	7,2 ± 0,2 ^b	4,8 ± 0,3 ^{BD}	7,8 ± 0,6 ^b	9,2 ± 0,2 ^A
Fémur	7,0 ± 0,2 ^a	6,6 ± 0,3 ^A	5,1 ± 0,2 ^b	4,2 ± 0,2 ^{BD}	6,1 ± 0,2 ^c	6,6 ± 0,3 ^A
Bazo	9,0 ± 0,4 ^a	8,9 ± 0,5 ^A	8,0 ± 0,2 ^b	6,6 ± 0,5 ^{BD}	8,0 ± 0,4 ^b	8,2 ± 0,4 ^A

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales ressecados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la *t* de Student (p<0,05)

Figura 8. Concentración de cobre en órganos de animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

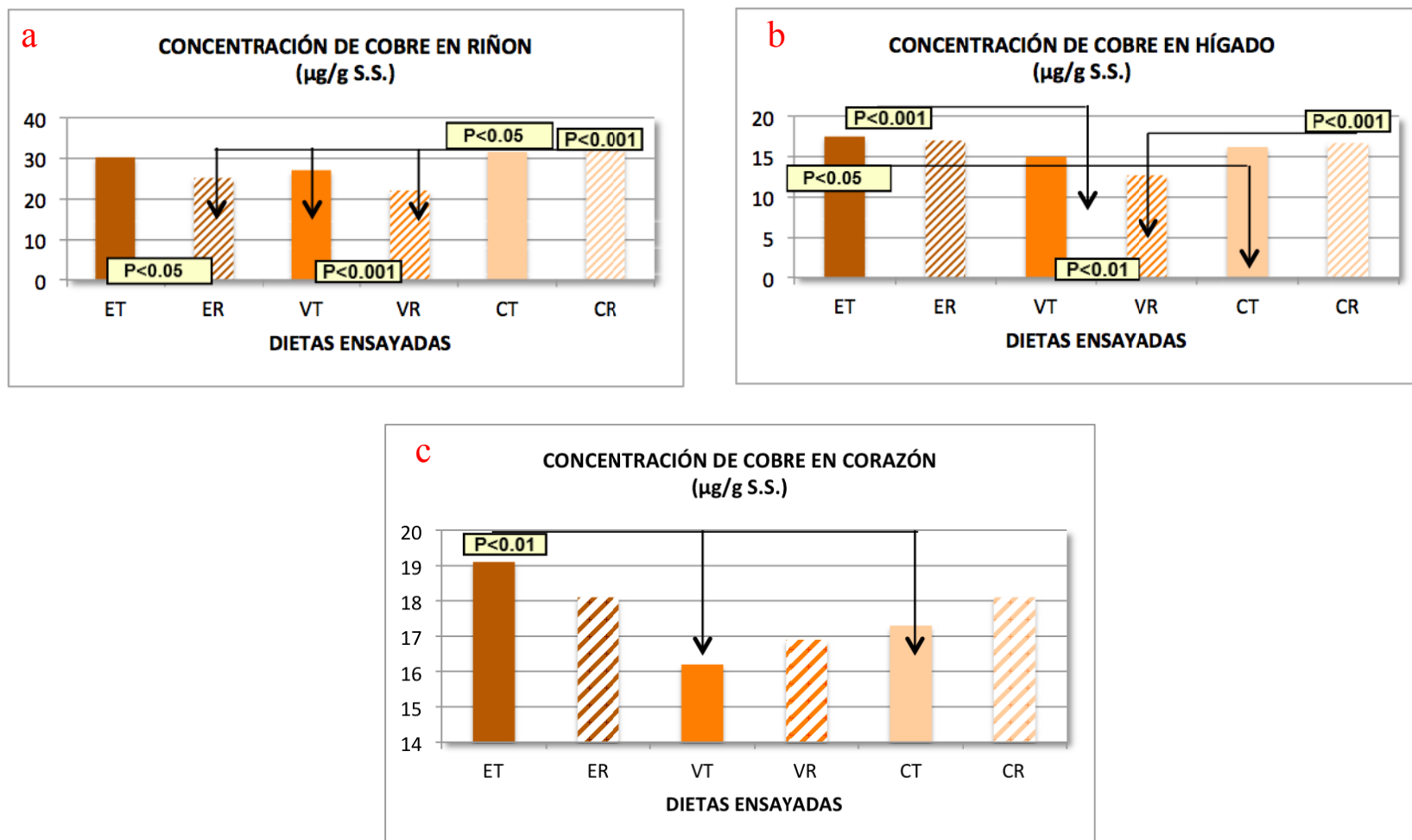


Figura 8. Concentración de cobre en órganos de animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

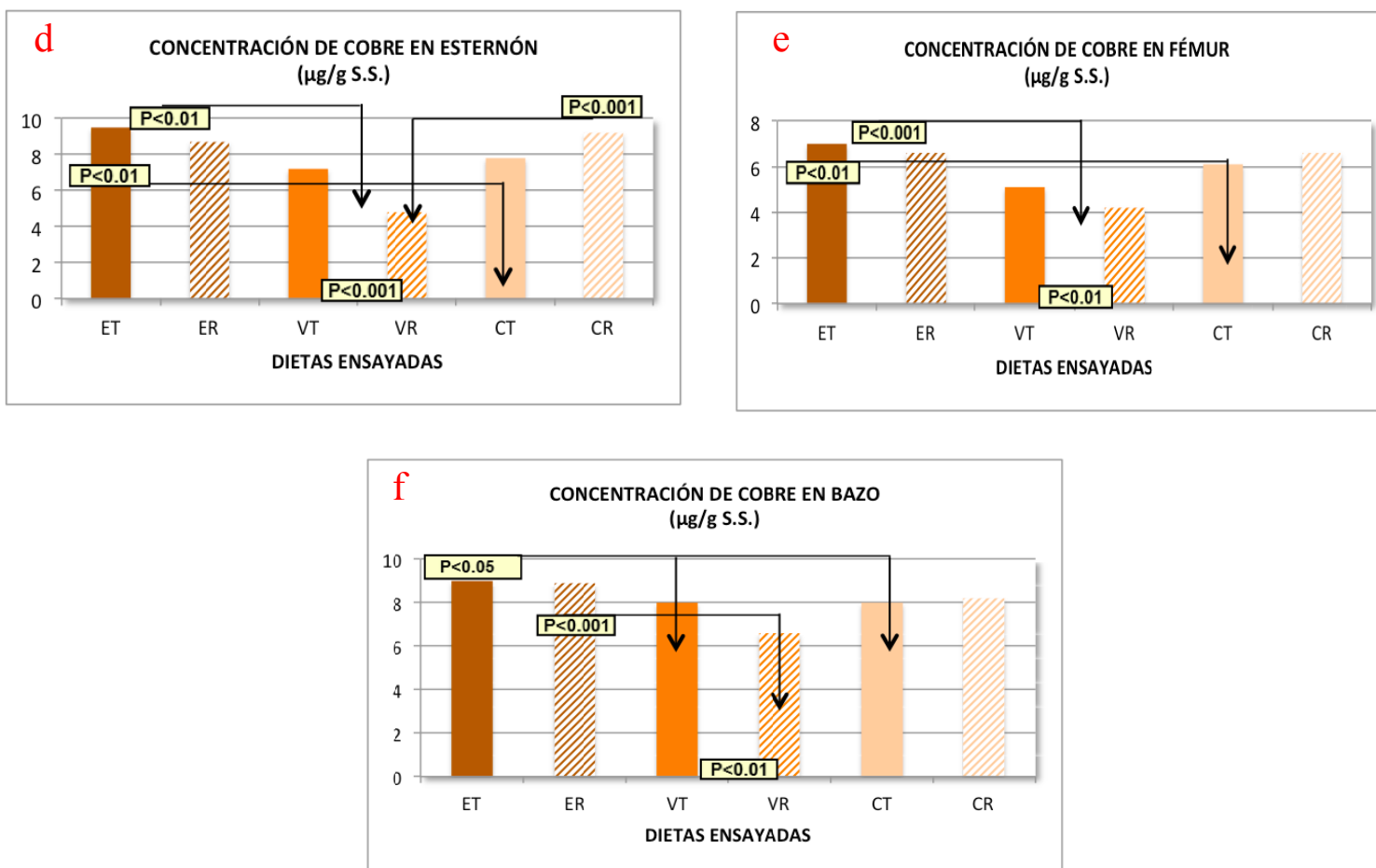


Tabla IX. Utilización digestiva y metabólica de cinc en animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas

	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados (n=11)	Resecados (n=13)	Transectados (n=10)	Resecados (n=11)	Transectados (n=14)	Resecados (n=10)
Zn ingerido (µg/rata/día)	640,6 ± 20,5 ^a	660,0 ± 22,2 ^A	640,7 ± 15,5 ^a	685,9 ± 18,0 ^A	511,9 ± 19,4 ^b	531,0 ± 19,0 ^B
Zn fecal (µg/rata/día)	526,9 ± 17,1 ^a	554,6 ± 22,1 ^A	529,3 ± 13,4 ^a	587,7 ± 18,1 ^B	375,0 ± 14,2 ^b	356,3 ± 24,9 ^C
Zn absorbido (µg/rata/día)	113,7 ± 4,6 ^a	105,4 ± 8,4 ^A	111,7 ± 4,3 ^a	98,3 ± 5,0 ^{AD}	137,0 ± 11,2 ^b	174,7 ± 10,3 ^B
CDA(%)	17,0 ± 0,5 ^a	16,1 ± 1,2 ^A	17,4 ± 0,6 ^a	14,4 ± 0,8 ^{AD}	26,8 ± 2,2 ^b	33,6 ± 2,6 ^B
Zn urinario (µg/rata/día)	2,8 ± 0,5 ^a	5,1 ± 0,6 ^A	4,3 ± 0,3 ^a	7,0 ± 0,9 ^B	6,0 ± 0,9 ^b	5,3 ± 0,8 ^A
Zn retenido (µg/rata/día)	111,0 ± 4,8	100,3 ± 8,4 ^A	107,5 ± 4,3	91,3 ± 5,6 ^{BD}	131,0 ± 11,4	169,4 ± 10,4 ^C
R/I (%)	17,3 ± 0,5	15,3 ± 1,3	16,8 ± 0,6	13,4 ± 0,9	25,6 ± 2,2	32,0 ± 3,9

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales resecados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la *t* de Student (p<0,05)

Figura 9. Utilización digestiva y metabólica de cinc en animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

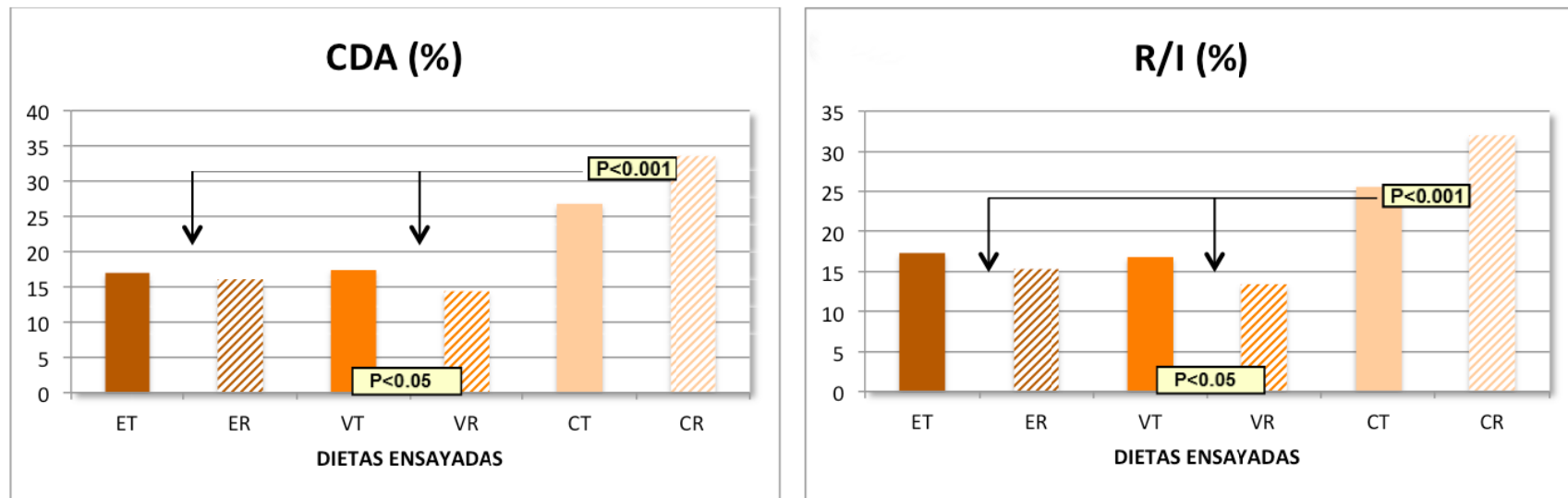


Tabla X. Concentración de cinc en órganos de animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

Órgano (µg/g S.S.)	DIETA ESTANDAR		DIETA CON LECHE DE VACA		DIETA CON LECHE DE CABRA	
	Transectados (n=11)	Resecados (n=13)	Transectados (n=10)	Resecados (n=11)	Transectados (n=14)	Resecados (n=10)
Fémur	183,4 ± 2,9 ^a	177,7 ± 5,2 ^A	179,1 ± 3,6 ^a	175,8 ± 2,5 ^A	193,0 ± 2,9 ^b	192,4 ± 3,9 ^B
Testículos	178,7 ± 2,2 ^a	163,4 ± 3,9 ^{AD}	165,2 ± 3,5 ^b	165,7 ± 3,7 ^A	183,3 ± 3,1 ^a	186,0 ± 3,5 ^B
Esternón	123,1 ± 1,8 ^a	126,2 ± 2,6 ^A	132,4 ± 1,1 ^b	128,2 ± 2,6 ^A	134,6 ± 0,7 ^b	153,9 ± 4,9 ^{BD}
Hígado	110,7 ± 2,3 ^a	113,3 ± 1,3 ^A	100,1 ± 1,3 ^b	102,1 ± 1,7 ^A	116,0 ± 1,6 ^c	125,1 ± 3,0 ^{BD}
Riñón	92,0 ± 2,0 ^a	92,4 ± 1,7 ^A	88,8 ± 2,3 ^b	90,8 ± 2,0 ^A	96,4 ± 1,9 ^a	105,6 ± 5,7 ^B
Corazón	76,2 ± 1,1 ^a	74,0 ± 1,4 ^A	67,1 ± 0,9 ^b	62,7 ± 1,4 ^{BD}	78,4 ± 2,3 ^a	95,1 ± 4,9 ^{CD}
Bazo	78,5 ± 1,2 ^a	71,2 ± 1,9 ^{AD}	70,5 ± 3 ^b	63,8 ± 2,5 ^B	77,5 ± 1,8 ^a	77,3 ± 2,1 ^A
Músculo L.D.	59,9 ± 2,2 ^a	64,9 ± 2,4 ^A	55,1 ± 2,9 ^b	62,1 ± 3,8 ^B	63,2 ± 1,4 ^a	70,4 ± 1,8 ^{AD}
Cerebro	51,7 ± 0,4 ^a	51,7 ± 0,2 ^A	37,2 ± 1,0 ^b	42,0 ± 0,8 ^{BD}	50,6 ± 1,6 ^a	55,8 ± 2,0 ^C

Musculo L.D. Musculo “Longissimus dorsi”

Los resultados están expresados como valor medio y error estándar de la media

^{a,b,c} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales transectados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^{A,B,C} Distinta letra en la misma fila indica diferencias significativas entre grupos de animales ressecados. Test *post hoc* de Bonferroni (p<0,05)

^D Diferencias significativas respecto al grupo transectado. Test de la *t* de Student (p<0,05)

Figura 10. Concentración de cinc en órganos de animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

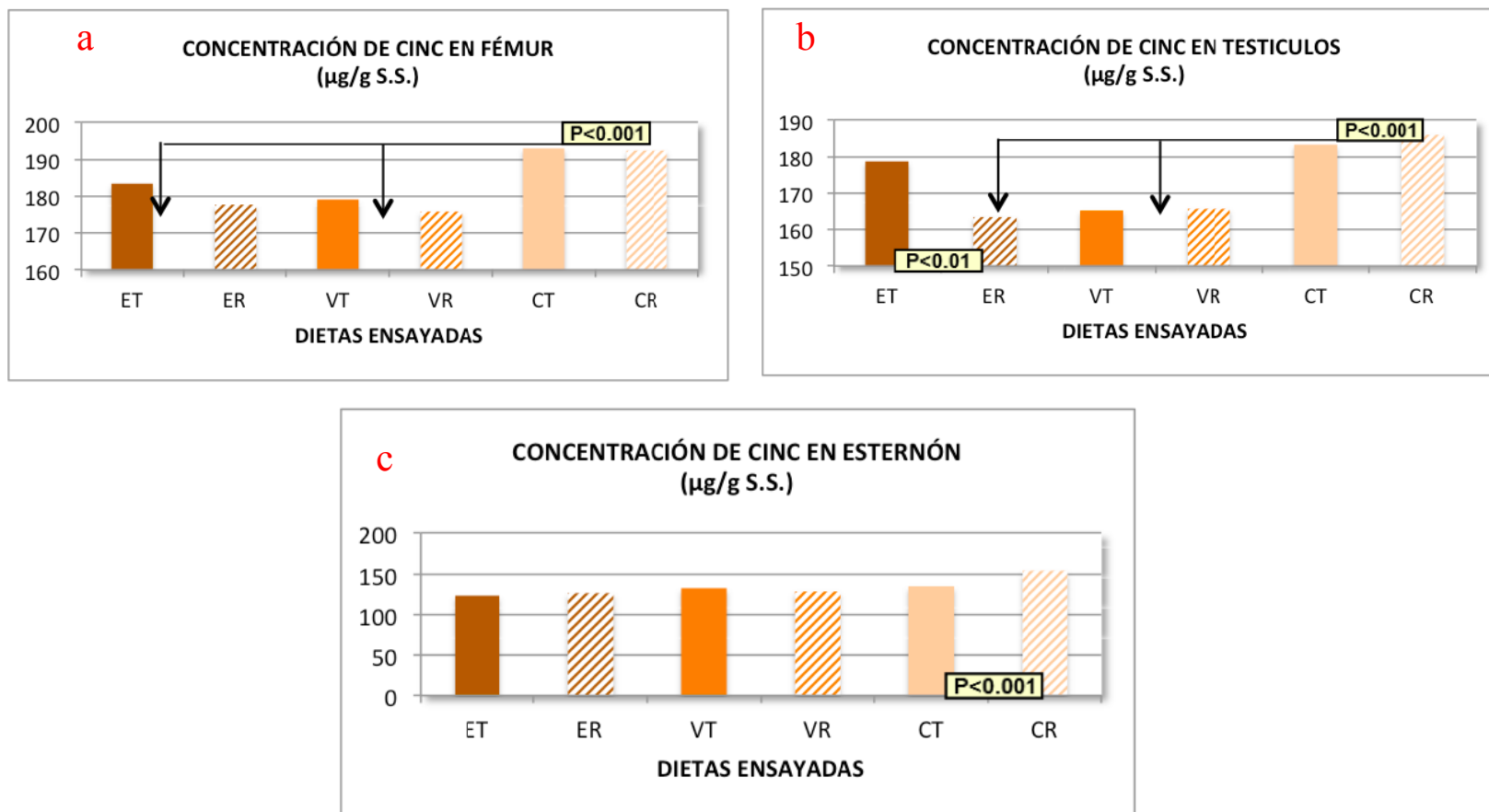


Figura 10. Concentración de cinc en órganos de animales transectados y ressecados alimentados con las dietas ensayadas

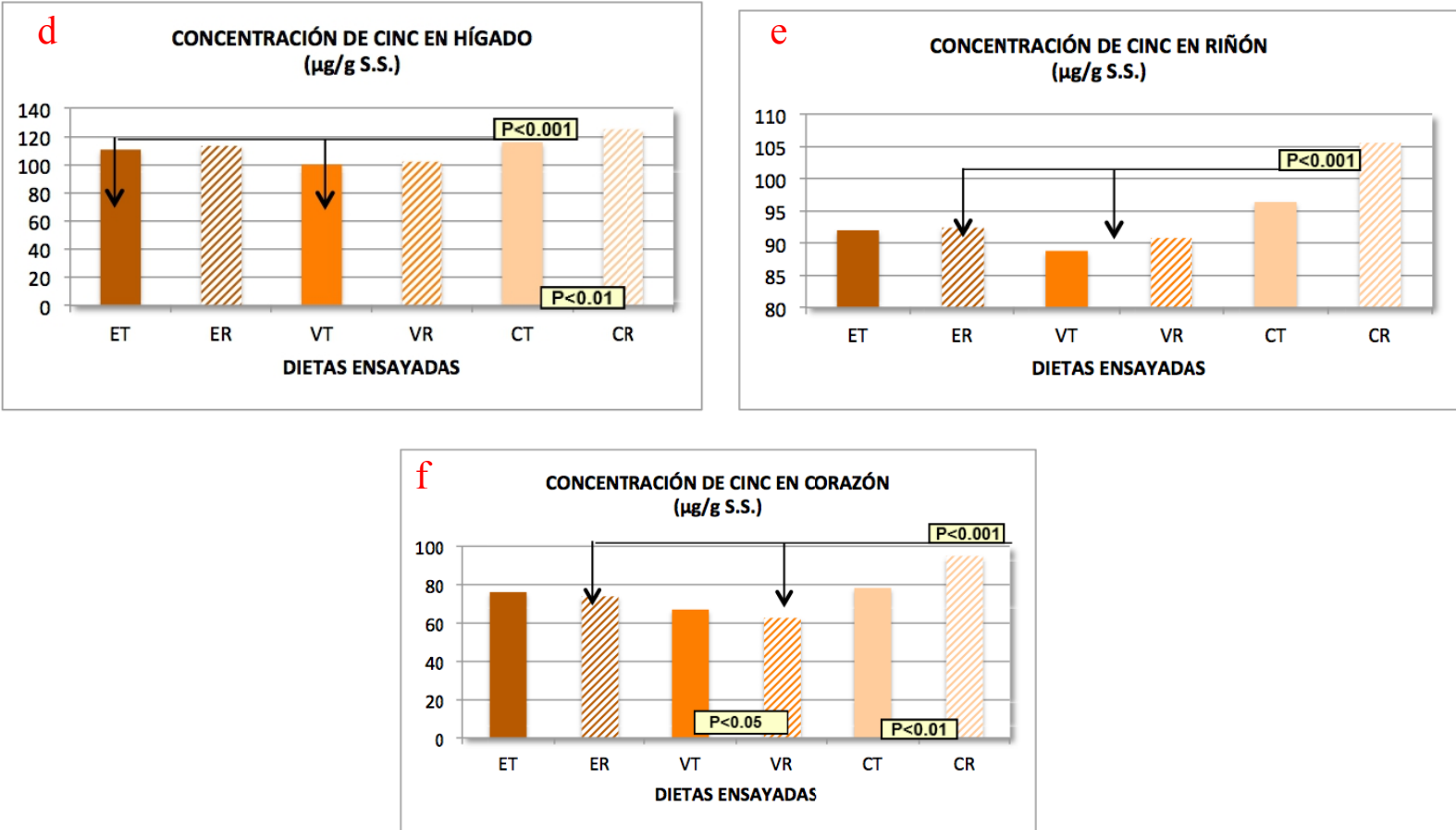
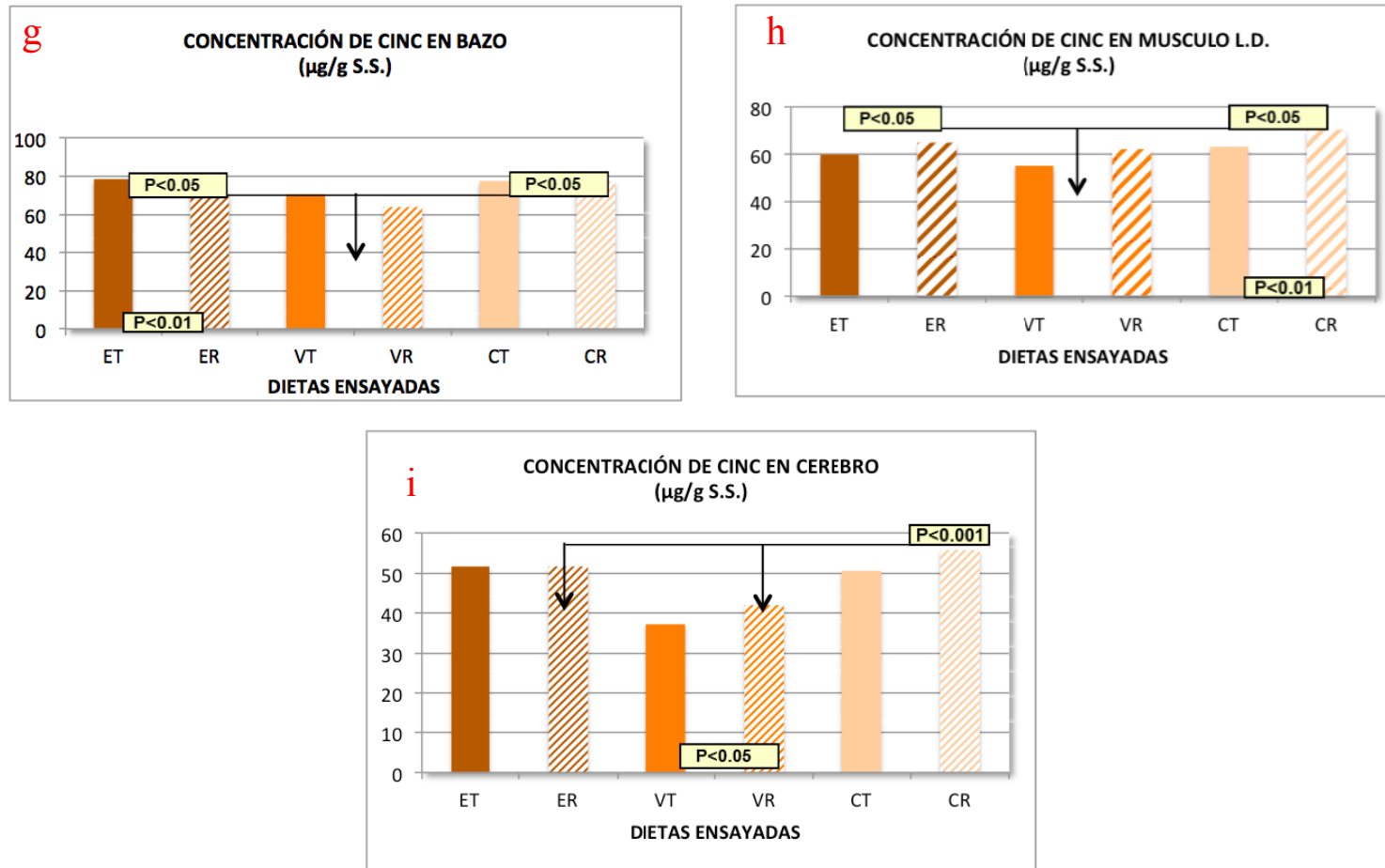


Figura 10. Concentración de cinc en órganos de animales transectados y resecados alimentados con las dietas ensayadas



RESUMEN Y CONCLUSIONES

6. RESUMEN Y CONCLUSIONES

La investigación llevada a cabo estudia el efecto de la administración de dietas basadas en leche (vaca o cabra), en comparación con una dieta estándar sobre la utilización digestiva de grasa y la utilización nutritiva de hierro, cobre y cinc, en ratas con resección del 50% de intestino delgado distal y transectadas (controles).

Para realizar este estudio se han suministrado durante 40 días tres dietas con el mismo contenido de grasa (10%) y proteína (20%), pero de distinta calidad lipídica y proteica: aceite de oliva y caseína para la dieta estándar y grasa y proteína procedente de leche (vaca o cabra respectivamente) para las dietas elaboradas a base de leche de vaca o cabra.

El estudio global ha comprendido un total de 6 experimentos, 3 en ratas controles transectadas y 3 en ratas con resección intestinal alimentadas con las tres dietas a ensayar. En todos los experimentos se estudian los siguientes índices y parámetros: peso de los animales, incremento de peso, ingesta de alimento, eliminación fecal y coeficiente de digestibilidad aparente de grasa, hierro, cobre y cinc y eliminación urinaria, balance y depósito de hierro, cobre y cinc en distintos órganos implicados en la homeostasis de estos minerales.

También se han estudiado parámetros relacionados con el metabolismo lipídico y hepático, tales como colesterol total, colesterol-HDL, triglicéridos y transaminasas (GOT/ASAT y GPT/ALAT). Además, se ha analizado la composición biliar y se han determinado diversos parámetros en bilis.

Tras la discusión de los resultados obtenidos en la presente memoria se han podido llegar a las siguientes CONCLUSIONES:

CONCLUSIÓN PRIMERA

La resección del 50% de intestino delgado distal afecta negativamente la utilización digestiva de la grasa para la dieta basada en leche de vaca. En cambio, para la dieta estándar y la elaborada con leche de cabra el coeficiente de digestibilidad aparente de la grasa no se altera por la resección intestinal y es superior en ambos grupos de animales, transectados y resecados, respecto a la dieta con leche de vaca, debido al perfil lipídico del aceite de oliva, con alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados y de la grasa de la leche de cabra rica en MCT.

CONCLUSIÓN SEGUNDA

En general, el perfil lipídico en suero se afecta por la resección intestinal. La dieta de leche de cabra disminuye los niveles séricos de colesterol total y triglicéridos y aumenta los niveles de colesterol-HDL, efecto similar al encontrado con la dieta elaborada con aceite de oliva. En animales resecados, la dieta elaborada con leche de cabra conduce a unos valores más bajos de transaminasas (GOT y GPT) que la de leche de vaca.

CONCLUSIÓN TERCERA

El efecto hipocolesterolémico de la dieta basada en leche de cabra se debe a que su grasa induce a cambios en el transporte y metabolismo del colesterol hepático, con una mayor derivación del colesterol plasmático hacia la bilis. Además, el índice de litogenicidad es menor con la dieta estándar (aceite de oliva) y con la elaborada con leche de cabra; por tanto, el efecto beneficioso de la grasa de la leche de cabra es similar al del aceite de oliva, por disminuir los niveles séricos de colesterol así como el riesgo de formación de cálculos biliares.

CONCLUSIÓN CUARTA

La resección del 50% de intestino delgado distal reduce la utilización digestiva y metabólica de Fe y no afecta la de Cu y Zn para las tres dietas ensayadas. La dieta de leche de cabra mejora la utilización nutritiva de Fe, Cu y Zn respecto a la de leche de vaca, especialmente en ratas con resección intestinal.

CONCLUSIÓN QUINTA

La resección intestinal afecta negativamente el depósito de Cu y Zn para la dietas estándar y la elaborada con leche de vaca, en tanto la dieta de leche de cabra tanto en animales transectados como ressecados conduce, en general, a depósitos más altos de Fe, Cu y Zn en órganos, respecto a la dieta con leche de vaca.

CONCLUSIÓN GENERAL

El consumo de leche de cabra mejora la utilización digestiva de la grasa y el perfil lipídico, aumenta la excreción biliar de colesterol y disminuye el índice de litogenicidad en animales con resección intestinal, de manera similar a la dieta estándar cuya fuente de grasa es aceite de oliva. Además, la leche de cabra aumenta la utilización nutritiva y el depósito de Fe, Cu y Zn en animales con resección intestinal.



7. BIBLIOGRAFÍA

A

ABDEL-AZEIM S, LI X, CHUNG LW, MOROKUMA K. Zinc-homocysteine binding in cobalamin- dependent methionine synthase and its role in the substrate activation: DFT, ONIOM, and QM/MM molecular dynamics studies. *J Comput Chem* 2011, 32(15): 3154-67.

ADAMSON JW. Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds). *Harrison principios de medicina interna*. 18ª ed. México: McGraw Hill; 2012. Vol (1). pp. 844-51.

AGTE V, JAHAGIRDAR M, CHIPLONKAR S. Apparent absorption of eight micronutrients and phytic acid from vegetarian meals in ileostomized human volunteers. *Nutrition* 2005, 21(6):678-85.

ALEXANDER D, BALL MJ, MANN J. Nutrient intake and haematological status of vegetarians and age-sex matched omnivores. *Eur J Clin Nutr* 1994, 48(8):538-46.

ALFÉREZ MJM, LÓPEZ-ALIAGA I, BARRIONUEVO M, LISBONA F, HARTITI S, PALLARÉS I, CAMPOS MS. Calcium absorption in rats with distal intestinal resection: influence of dietary fat, cholecalciferol and nature of the adaptive response. *Int J Vit Nutr Res* 1996, 66:59-65.

ALFÉREZ MJM, LÓPEZ-ALIAGA I, BARRIONUEVO M, CAMPOS MS. Effect of dietary inclusion of goat milk on the bioavailability of zinc and selenium in rats. *J Dairy Res* 2003, 70:181-7.

ALFÉREZ MJM, LÓPEZ-ALIAGA I, NESTARES T, DÍAZ-CASTRO J, BARRIONUEVO M, ROS PB, CAMPOS MS. Dietary goat milk improves iron bioavailability in rats with induced nutritional ferropenic anaemia in comparison with cow milk. *Int Dairy J* 2006, 16:813-21.

ALFIN-SLATER AB, AFTORGOOD L. Lípidos. La nutrición en la salud y en la enfermedad. *Conocimientos actuales*. Versión original de Robert s, Goodhart y col. 1987: 102-129

AMERICAN DAIRY GOAT ASSOCIATION. Goat milk facts, and treatment. *AmJ Hematol* 2004, 81:202- 9.

ANDERSON GJ, DARSHAN D, WILKINS SJ, FRAZER DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals* 2007, 20(3-4):665-74.

ANDREWS NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999, 341:1986-95.

ANDRIOPOULOS B, JR, CORRADINI E, XIA Y, FAASSE SA, CHEN S, GRGUREVIC L. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet* 2009, 41(4):482-7.

ARBIZA SF. Producción de caprinos. AGT Editores México 1986. pp: 105-28.

ARMAH CN, SHARP P, MELLON FA, PARIAGH S, LUND EK, DAINY JR, TEUCHER B AND FAIRWEATHER-TAIT SJ. L-alpha-glycerophosphocholine contributes to meat's enhancement of nonheme iron absorption. *J Nutr* 2008, 138:873-7.

ARREDONDO M, MARTINEZ R, NUNEZ MT, RUZ M, OLIVARES M. Inhibition of iron and copper uptake by iron, copper and zinc. *Biol Res* 2006, 39:95-102.

ARREDONDO M, NUNEZ MT. Iron and copper metabolism. *Mol Aspects Med* 2005, 26(4-5): 313-27.

ASCENSIÓN M. Micronutrientes y Sistema Inmune. In: *Inmunonutrición en la Salud y la Enfermedad*. Madrid: Panamericana 2011, pp. 180-94.

AUROUSSEAU B, VERMOREL M, THERIEZ M, VEZINHET A. Effects of substitution of tricapyryling or coconut oil for tallow in milk replacers offered to preruminant lambs. *Annales de Zootechnie* 1989, 38:49-59.

B

BABAYAN VK. Medium chain length fatty acids esters and their medical and nutritional applications. *J Am Oil Chem Soc* 1981, 59:49A-51.

BABITT JL, HUANG FW, WRIGHTING DM, XIA Y, SIDIS Y, SAMAD TA. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 2006, 38(5):531-9.

BACH AC, BABAYAN UK. Triglicéridos de cadena media, versión actualizada. *Am J Clin Nutr* 1982, 36:950-62.

BACH AC, FREY A, LUTZ O. Clinical and experimental effects on medium chain-triglyceride-based fat emulsions. A review. *Clin Nutr* 1989; 8:223-35.

BACH AC, INGENBLECK Y, FREY A. The usefulness of dietary medium-chain triglycerides in body weight control: fact or fancy? *J Lipid Res* 1996, 37:708-26.

BAILLIE FJ, MORRISON AE, FERGUS I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2003, 25(6):353-7.

BALL M, BARTLETT MA. Dietary intake and iron status of Australian vegetarian women. *Am J Clin Nutr* 1999, 70(3):353-8.

BAO W, RONG Y, RONG S, LIU L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012, 10:119.

BARRIONUEVO M, CAMPOS MS. Resecciones intestinales en la rata: influencia sobre la absorción lipídica. *Rev Clin Esp* 1980, 157:187-90.

BARRIONUEVO M, LÓPEZ ALIAGA I, ALFÉREZ MJ, MESA E, NESTÁRES T, CAMPOS MS. Beneficial effect of goat milk on bioavailability of copper, zinc and selenium in rats. *J Physiol Biochem* 2003, 59(2): 111-18.

BEARD JL. Iron biology in immune function, muscle, metabolism, and neuronal functioning. *J Nutr* 2001, 131:568-79.

BEAUMONT C, DELABY C. Recycling iron in normal and pathological states. *Semin Hematol* 2009, 46(4):328-38.

BEDCA. Base de Datos Española de Composición de Alimentos. 2007.

- BEGUIN Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003, 329(1-2):9-22.
- BERGER J, WIERINGA FT, LACROUX A, DIJKHUIZEN MA. Strategies to prevent iron deficiency and improve reproductive health. *Nutr Rev* 2011, 69 Suppl 1:S78-86.
- BERMEJO B, OLONA M, SERRA M, CARRERA A, VAQUE J. Prevalencia de ferropenia en la población laboral femenina en edad fértil. *Rev Clin Esp* 1996, 196(7):446-50.
- BEUTLER E, WAALLEN J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?. *Blood* 2006, 107(5):1747-50.
- BEVILACQUA C, MARTIN P, CANDALH C, FAUQUANT J, PIOT M, ROUCAYROL AM, PILLA F and HEYMAN M. Goats' milk of defective α S1-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to β -lactoglobulin in guinea pigs. *J. Dairy Sci* 2001, 68:217-22.
- BIANCA-MARÍA E, RAVILACQUA C, MARTIN P, CHANDAL C. Goat's milk of defective α s1-casen genotype decreases intestinal and systemic sensibilization to β -lactoglobulin in guinea pigs. *J Dairy Res* 2001, 68:217-27.
- BINES JE, TAYLOR RG, JUSTICE F, et al. Diet following small bowel resection: Influence of diet complexity on intestinal adaptation following massive small bowel resection in a preclinical model. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17(11):1170-9.
- BLANCO ROJO R. Factores dietéticos, genéticos y fisiológicos de riesgo de anemia ferropénica, y eficacia de un alimento funcional en mujeres con deficiencia de hierro. Tesis Doctoral, 2012. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
- BLEACKLEY MR, WONG AY, HUDSON DM, WU CH, MACGILLIVRAY RT. Blood iron homeostasis: newly discovered proteins and iron imbalance. *Transfus Med Rev* 2009, 23(2):103-23.
- BLOEM MW. Interdependence of vitamin A and iron: an important association for programmes of anaemia control. *Proc Nutr Soc* 1995, 54(2): 501-8.
- BORGSTRÖM B. On the interactions between pancreatic lipase and colipase and the substrate, and the importance of bile salts. *J Lipid Res* 1975 Nov; 16(6):411-7.
- BORRÁS A. Cómo comer y beber leche. *Comité Nacional Lechero* 1968, 8:7-130.
- BOTHWELL TH. Overview and mechanism of iron regulation. *Nutr Rev* 1995, 53: 237-45.
- BOTHWELL TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000, 72: S257-64.
- BOZA J. Obtención de hidrolizados enzimáticos de proteínas lácteas. Estudio del valor nutritivo y de la capacidad antigénica. Tesis Doctoral. 1992. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.
- BOZA J. Papel del ganado caprino en las zonas desfavorecidas. In: *Proceedings of the XXX National and IX International of the SEOC. Annual Meeting 2005. Inaugural Conference, Granada, Spain.*

BOZA J, SANZ-SAMPELAYO MR. Nutritional aspects of goat milk. *An Acad Cienc Vet* 1997, Andalucía Oriental, 10:109-39.

BRAVO E, FLORA L, CANTAFORA A, DE LUCA V, TRIPODI M, AVELLAM & BOTHAM KM. The influence of dietary saturated and unsaturated fat on hepatic cholesterol metabolism and the biliary excretion of chylomicron cholesterol in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1998, 1390:134-48.

BREWER GJ. Neurologically presenting Wilson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2005, 19(3): 185-92.

BRITTON RS, RAMM GA, OLYNYK J, SINGH R, O'NEILL R, BACON BR. Pathophysiology of iron toxicity. *Adv Exp Med Biol* 1994, 356: 239-353.

BRODY T. *Nutritional Biochemistry* 1999. 2nd ed. San Diego: Academic Press.

BROOKS FP. Mecanismos de digestión y absorción. *Fundamentos científicos de gastroenterología*, versión original de Sircius W y Smith AN. 1983: 413-421

BUCHMAN AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006, 130(suppl):S5-S15.

BUCHMAN AL, SCOLAPIO J, FRYER J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124:1111-34.

C

CALDER PHILIP CJ, GILL HS. Zinc, infection and immune function. In: *Nutrition and immune function*, CAB International 2002, 193-207.

CAMPOS MS, BARRIONUEVO M, ALFÉREZ MJM, NESTARES T, DÍAZ-CASTRO J, ROS PB, ORTEGA E, LOPEZ-ALIAGA I. Consumption of caprine milk improves metabolism of calcium and phosphorus in rats with nutritional ferropenic anaemia. In *Dairy J* 2007, 17:412-9.

CAMPOS MS, LÓPEZ ALIAGA I, ALFÉREZ MJM, NESTARES T, BARRIONUEVO M. Effects of goats' or cows' milk on nutritive utilization of calcium and phosphorus in rats with intestinal resection. *Br J Nutr* 2003, 90:61-7.

CASANOVAS G, MLECZKO-SANECKA K, ALTAMURA S, HENTZE MW, MUCKENTHALER MU. Bone morphogenetic protein (BMP)-responsive elements located in the proximal and distal hepcidin promoter are critical for its response to HJV/BMP/SMAD. *J Mol Med* 2009, 87(5):471-80.

CHACÓN A. Aspectos nutricionales de la leche de cabra (*Capra hircus*) y sus variaciones en el proceso agroindustrial. *Agronomía Mesoamericana* 2005, 16(2): 239-325.

CHACÓN A. Comparación de la titulación de la acidez de leche caprina y bovina con hidróxido de sodio y cal común saturada. *Agronomía Mesoamericana* 2006, 17(1):55-61.

CHAN S, MC COWEN KC, BISTRIAN B. Medium-chain triglyceride and n-3 polyunsaturated fatty acid-containing emulsions in intravenous nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998, 1(2): 163-9.

- CHANDAN RC, ATTAIE R, SAHANI KM. Nutritional aspects of goat milk and its products. In: Recent advances in goat production. Pre-Conference Proceedings, Vol. I, part II 1992, pp: 399320.
- CHASAPIS CT, LOU SIDOU AC, SPILIOPOULOU CA, STEFANIDOU ME. Zinc and human health: an update. Arch Toxicol 2012, 86(4):521–34.
- CHASTON T, CHUNG B, MASCARENHAS M, MARKS J, PATEL B, SRAI SK. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. Gut 2008, 57(3):374-82.
- CHEN W, HUANG FW, DE RENSHAW TB, ANDREWS NC. Skeletal muscle hemojuvelin is dispensable for systemic iron homeostasis. Blood 2011, 117(23):6319-25.
- CHILLARD Y, SELSELET G, BAS P, MORAND P. Characteristics of lipolytic system in goat milk. J Dairy Sci 1984, 67(10): 2216-23.
- CHILLIARD Y. Caractéristiques biochimiques des lipides du lait de chèvre. Comparaison avec les laits de vache et humain. In: Intérêts nutritionnel et diététique du lait de chèvre. INRA éditions 1996, pp: 51-65.
- CLEGG ME. Medium-chain triglycerides are advantageous in promoting weight loss although not beneficial to exercise performance. Int J Food Sci Nutr 2010, 61: 653–79.
- COGSWELL ME, LOOKER AC, PFEIFFER CM, COOK JD, LACHER DA, BEARD JL. Assessment of iron deficiency in US preschool children and nonpregnant females of childbearing age: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. Am J Clin Nutr 2009, 89(5):1334-42.
- CONRAD ME, UMBREIT JN, MOORE EG, UZEL C, BERRY MR. Alternate iron transport pathway. Mobilferritin and integrin in K562 cells. J Biol Chem 1994, 269(10):7169-73.
- CONRAD ME, UMBREIT JN. Iron absorption and transport. Am J Hematol 2000, 64:287-98.
- CONRAD ME, UMBREIT JN. Pathways of iron absorption. Blood Cells Mol Dis 2002, 29:336-55.
- COOK JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2005, 18(2):319-32.
- COVES F, LISBONA F, GARCÍA JA, CAMPOS MS. Influence of two dietary sources of fat on lipid digestive utilization and metabolism in rats with intestinal resection. J Clin Nutr Gastroenterol 1988, 3:37-41.
- COVES F,
- CZAJKA-NARINS DM. Minerals. In: Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. 9^a Ed, McGraw-Hill Interamericana 1998, México DF, pp: 123-67.

D

DAEL P, SHEN L, RENTERGHEM R, DEELSTRA H. Selenium content of goat milk and its distribution in protein fractions. *Zeitschrift fuer Lebensmittel Untersuchung und Forschung* 1992, 195(1):3-7.

DALLMAN PR, YIP R, OSKI FA. Iron deficiency and related nutritional anemias In: NATHAM, OSKÍ S. Hematology of infancy and childhood. 4a Ed. Philadelphia: WB Saunders 1993, pp: 413-50.

DARSHAN D, ANDERSON GJ. Interacting signals in the control of hepcidin expression. *Biometals* 2009, 22(1):77-87.

DEBSKI B, PICCIANO MP, MILNE JA.. Selenium content and distribution of human, cow and goat milk. *J Nutr* 1987, 117:1091–1097.

DEEG R, ZIEGENHORN J. Kinetic enzymic method for automated determination of total cholesterol in serum. *Clin Chem* 1983, 10:1798–802.

DE DOMENICO I, LO E, WARD DM, KAPLAN J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci* 2009. U.S.A. 106(10):3800-5.

DE LA GUARDIA PEÑA O, USTÁRIZ GARCÍA C, GARCÍA GARCÍA MDLÁ, MORERA BARRIOS L. Algunas aplicaciones clínicas del zinc y su acción sobre el sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2011, 27, 367-81.

DESJARDINS M. ER-mediated phagocytosis: a new membrane for new functions. *Nat Rev Immunol* 2003, 3(4):280-91.

DÍAZ GARCÍA CM, ÁLVAREZ GONZÁLEZ JL. Aspectos fisiológicos del catión zinc y sus implicaciones cardiovasculares. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2009, 28(2). Versión On-line ISSN 1561-3011.

DÍAZ-CASTRO J, ALFÉREZ MJM, LÓPEZ-ALIAGA I, NESTARES T, CAMPOS MS. Effect of calcium-supplemented goat or cow milk on zinc status in rats with nutritional ferroperenic anaemia. *Int Dairy J* 2009, 19:116-21.

DÍAZ-CASTRO J, ALFÉREZ MJM, LÓPEZ-ALIAGA I, NESTARES T, CAMPOS MS. Effect of calcium-fortified milk-rich diets (either goat's or cow's milk) on copper bioavailability in iron-deficient anemia. *Dairy Sci Technol* 2010, 91:203-12.

DOLDI SB. Intestinal adaptation following jejunum-ileal bypass. *Clin Nutr* 1991; 10:138-45.

DONOVAN A, LIMA CA, PINKUS JL, PINKUS GS, ZON LI, ROBINE S. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005, 1(3):191- 200.

DOSTALOVA J. Goat milk. *Vyziva* 1994, 49(2):43-4.

DOWLING RH, BOOTH CC. Functional composition after small bowel resection in man. *Lancet* 1966; 2:146-7

DUGDALE AE. Predicting iron and folate deficiency anaemias from standard blood testing: the mechanism and implications for clinical medicine and public health in developing countries. *Theor Biol Med Model* 2006, 9:3-34.

E

EASTIN WC, WILSON HD, SCHEDL HF. Intestinal resection and calcium absorption in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980, 163:553-7.

EDUARDO BRAMBILLA VLA. Metabolismo del zinc y las metalotioneinas en los procesos quirúrgicos. *Mensaje Bioquímico* 2012, XXXVI, 39-50.

ELMADFA I, KORNSTEINER M. Fats and fatty acid requirements for adults. *Ann Nutr Metab* 2009, 55: 56-75.

F

FAIRBANKS VF, SHILS M, OLSON JA, SHIKE M, ROSS AC. Iron in medicine and Nutrition. In: *Nutrition in health and disease*. 9ª Ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999, pp: 223-39.

FAIRWEATHER-TAIT SJ. Bioavailability of nutrients and other bioactive components from dietary supplements iron. *J Nutr* 2001, 131: S1383-S6.

FERNANDES A, PREZA GC, PHUNG Y, DE DOMENICO I, KAPLAN J, GANZ T. The molecular basis of hepcidin-resistant hereditary hemochromatosis. *Blood* 2009, 114(2):437-43.

FERRARI M, MISTURA L, PATTERSON E, SJOSTROM M, DIAZ LE, STEHLE P. Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA Study. *Eur J Clin Nutr* 2011.65(3):340-9.

FILIPPI C, DHAWAN A. Current status of human hepatocyte transplantation and its potential for Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2014, 1315:50-5.

FLEMING RE. Hepcidin activation during inflammation: make it STAT. *Gastroenterology* 2007, 132(1):447-9.

FLEMING RE, POMKA P. Iron overload in human disease. *New Engl J Med* 2012, 366(4): 348-59.

FLOREA DI, MILLÁN E, SÁEZ L, PÉREZ DE LA CRUZ A, PLANELLS P, SALMERÓN JI, PLANELLS E. Nosotros y el cinc. *Nutr Hosp* 2012, 27(3), 691-700.

FOOD AND NUTRITION BOARD, INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes for Arsenic, Boron, Calcium, Chromium, Copper, Fluoride, Iodine, Iron, Magnesium, Manganese, Molybdenum, Nickel, Phosphorus, Selenium, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC Nat Ac Press 2004, pp:290-3.

FRAZER DM, WILKINS SJ, BECKER EM, MURPHY TL, VULPE CD, MCKIE AT. A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not Ireg1 or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorption. *Gut* 2003, 52(3):340-6.

G

GAITÁN D C, OLIVARES MG, ARREDONDO MO, PIZARRO A. Iron bioavailability in humans. *Rev Chil Nutr* 2006, 33(2): 142-48.

GALY B, FERRING-APPEL D, KADEN S, GRONE HJ, HENTZE MW. Iron regulatory proteins are essential for intestinal function and control key iron absorption molecules in the duodenum. *Cell Metab* 2008,7(1):79-85.

GANZ T. Iron homeostasis: fitting the puzzle pieces together. *Cell Metab* 2008,7(4):288-90.

GANZ T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011, 117(17):4425-33.

GANZ T, NEMETH E. The hepcidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011, 2011:538-42.

GANZ T, NEMETH E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012,1823:1434-43.

GAO J, CHEN J, KRAMER M, TSUKAMOTO H, ZHANG AS, ENNS CA. Interaction of the hereditary hemochromatosis protein HFE with transferrin receptor 2 is required for transferrin-induced hepcidin expression. *Cell Metab* 2009, 9(3):217-27.

GARCÍA UNCITI MS. Utilidad terapéutica de los triglicéridos de cadena media (MCT). Dietas cetogénicas en la epilepsia infantil. *Nutr Clín* 1996, 16:7-35.

GARCIA-CASAL MN, LAYRISSE M, SOLANO L, BARON MA, ARGUELLO F, LLOVERA D, RAMÍREZ J, LEETS I, TROPPER E. Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *JNutr* 1998,128(3):646-50.

GATEAU C, DELANGLE P. Design of intrahepatocyte copper(I) chelators as drug candidates for Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci* 2014,1315:30-6.

GATTIS SG, HERNICK M, FIERKE CA. Active site metal ion in UDP-3-O-((R)-3-hydroxymyris- toy)- N-acetylglucosamine deacetylase (LpxC) switches between Fe(II) and Zn(II) depending on cellular conditions. *J Biol Chem* 2010, 285: 33788–96.

GHYTON AC. Funciones secretoras del tubo digestivo. *Tratado de fisiología médica* 5ª edición, 1976, 863-75.

GIBSON RS, HESS SY, HOTZ C, BROWN KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2008. 99:S14–S23.

GIL, A. Cobre y Cinc. En: M. Panamericana Editores. *Tratado de Nutrición. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición*. 2ª ed; 2010 Vol. Tomo I, pp. 689-704.

GKOUVATSOS K, PAPANIKOLAOU G, PANTOPOULOS K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta* 2011, 1820(3):188-202.

GODDARD AF, MCINTYRE AS, SCOTT BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000, 46(3-4):IV1-IV5.

GORINSTEIN S, LEONTOWICZ H, LOJEK A, LEONTOWICZ M, CIZ M, KRZEMINSKI R, GRALAK M, CZERWINSKI C, JASTRZEBSKI Z, RAKH- TENBERG S, GRIGELMO-

MIGUEL N, SOLIVA-FORTUNY R, MARTIN- BELLOSO O. Olive oils improve lipid metabolism and increase antioxidant potential in rats fed diets containing cholesterol. *J Agric Food Chem* 2002,50:6102–6108.

GOUTTEBEL MC, SAINT AUBERT B, COLETTE C, ASTRE C, MONNIER LH, JOYEUX H. Intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome. Measurement by calcium absorption. *Dig Dis Sci* 1989, 34:709-15.

GRINDER-PEDERSEN L, BUKHAVE K, JENSEN M, HOJGAARD L, HANSEN M. Calcium from milk or calcium-fortified foods does not inhibit nonheme-iron absorption from a whole diet consumed over a 4-d period. *Am J Clin Nutr*2004, 80: 404-9.

GUEGUEN L. Le valeur nutritionnelle minérale du lait du chèvre. En: Intérêts nutritionnel er diététique du lait de chèvre. INRA editions1996, pp: 67-80.

GUERRERO DB, ROMÁN DA. Manual de nutrición y metabolismo. Ediciones Díaz de Santos, 2006, p. 658.

GUO CH, WANG CL. Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients. *Int JMed Sci* 2013,10(1):79-89.

H

HAENLEIN GFW. Role of goat meat and milk in human nutrition. In: Proceedings of the V international conference on goats. New Delhi1992, pp: 575-80.

HAENLEIN GFW.Nutritional value of dairy products of ewes and goats milk. *Int J Anim Sci*1996, 11:395-411.

HAENLEIN GFW.Past, present, and future perspectives of small ruminant dairy research. *J Dairy Sci*2001, 84:2097-115.

HAENLEIN GFW. Goat milk in human nutrition. *Small Rumin Res*2004, 51:55- 163.

HAENLEIN GFW. About the evolution of goat and sheep milk production. *Small Rumin Res* 2007, 68:3-6.

HALLBERG L, HULTHEN L, GARBY L. Iron stores in man in relation todiet and iron requirements. *Eur J Clin Nutr* 1998 52(9):623-31.

HALLBERG L, HULTHEN L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr* 2000,71(5):1147-60.

HALLTERMAN JS, KACZOROWSKI JM, ALIGNNE CA, AUINGER P, SZILAGYI PG. Iron deficiency and cognitive achievement among schoolaged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001,107(6):1381-6.

HAMRICK I, COUNTS SH. Vitamin and mineral supplements. *Wellness and Prevention* 2008, 35(4):729-47.

HAMOSH M, KLAEVEMAN HL, WOLF RO, SCOW RO. Pharyngeal lipase and digestion of dietary triglyceride in man. *J Clin Invest* 1975:55(5):908–13.

- HAN O. Molecular mechanism of intestinal iron absorption. *Metallomics* 2011, 3(2):103-9.
- HARTITI S, BARRIONUEVO M, LÓPEZ-ALIAGA I, LISBONA F, ALFÉREZ MJM, PALLARÉS I, GÓMEZ-AYALA AE, CAMPOS MS. Effects of intestinal resection, cholecalciferol and ascorbic acid on iron metabolism in rats. *Br J Nutr* 1995,73:871-80.
- HENTZE MW, MUCKENTHALER MU, GALY B, CAMASCHELLA C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* 2010, 142:24–38.
- HENRÍQUEZ-SÁNCHEZ P, DIAZ ROMERO C, RODRIGUEZ RODRIGUEZ E, LOPEZ BLANCO F, ALVAREZ LEON E, DIAZ CREMADES J. Evaluacion bioquimica del estado nutricional de la poblacion canaria. *Arch Latinoam Nutr* 2000, 50(1 Suppl 1):43-54.
- HEPOWIT N, UTHANDI S, MIRANDA HV, TONIUTTI M, PRUNETTI L, OLIVAREZ O, DE VERA IM, FANUCCI GE, CHEN S, MAUPIN-FURLOW JA. Archaeal JAB1/MPN/MOV34 metalloenzyme (HvJAMM1) cleaves ubiquitin-like small archaeal modifier proteins (SAMPs) from protein- conjugates. *Mol Microbiol* 2012, 86(4):971-87.
- HERCBERG S, PREZIOSI P, GALAN P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001, 4(2B):537-45.
- HERSHKO C, RONSON A. Iron deficiency, Helicobacter infection and gastritis. *Acta Haematol* 2009,122(2-3):97-102.
- HILLMAN RS, AULT KA. Iron deficiency Anemia. In: Hillman RS, Ault KA and Rinder HM (Eds). *Hematology in Clinical Practice. A guide to diagnosis and management.* McGraw-Hill 1995, pp: 72-85.
- HOFFMAN, K.E.; YANELLI, K. and BRIDGES, K.R. Ascorbic acid and iron metabolism: alterations in lysosomal function. *Am J Clin Nutr* 1991,54:1188-92.
- HUBERT N, HENTZE MW. Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002,99(19):12345-50.
- HUEBERS HA, FINCH CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 1987, 67(2):520-82.
- HUH EC, HOTCHKISS A, BROUILLETTE J, GLAHN RP. Carbohydrate fractions from cooked fish promote iron uptake by Caco-2 cells. *J Nutr* 2004,134: 1681-9.
- HURET JL, AHMAD M, ARSABAN M, BERNHEIM A, CIGNA J, DESANGLES F, GUIGNARD JC, JACQUEMOT-PERBAL MC, LABARUSSIAS M, LEBÉRRE V, MALO A, MOREL-PAIR C, MOSSAFA H, POTIER JC, TEXIER G, VIGUIÔ F, YAU CHUN WAN-SENON S, ZASADZINSKI A, DESSEN P. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. *Nucleic Acids Res* 2013,41(Database issue):D920-4.
- HURRELL RF, LYNCH SR, TRINIDAD TP, DASSENKO SA, COOK JD. Iron absorption in humans: bovine serum albumin compared with beef muscle and egg white. *Am J Clin Nutr* 1988, 47(1): 102-7.
- HURRELL RF, REDDY MB, JUILLERAT MA, COOK JD. Degradation of phytic acid in cereal porridges improves iron absorption by human subjects. *Am J Clin Nutr* 2003, 77(5): 1213-19.

HURRELL RF, REDDY MB, JUILLERAT MA, COOK JD. Meat protein fractions enhance nonheme iron absorption in humans. *J Nutr* 2006,136: 2808-12.

HURRELL RF, EGLI I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*2010, 91(5):1461S-7S.

I

IP C, BANNI S, ANGIONI E, CARTA G, MCGINLEY J, THOMPSON HJ, BARBANO D, BAUMAN DE. Conjugated linoleic acid- enriched butter fat alters mammary gland morphogenesis and reduces cancer risk in rats. *J Nutr*1999, 129:2135-42.

IVAN M, KONDO K, YANG H, KIM W, VALIANDO J, OHH M, SALIC A, ASARA JM, LA NE WS, KAELIN WG JR. HIF α targeted for VHLmediated destruction by prolinehidroxilation: implications for oxygen sensing. *Science*2001, 292(5516):464-8.

J

JAAKKOLA P, MOLE DR, TIAN YM, WILSON MI, GIELBERT J, GASKELL SJ, KRIEGSHEIM AV, HEBESTREIHF, MUKHERJI M, SCHOFIELD CJ, MAXWELL PH, PUGH CW, RATCLIFFE PJ. Targeting of HIF- α to the Von Hippel Lindau ubiquitylation complex by oxygen regulated proline hidroxilation. *Science* 2001, 292(5516):468-72.

JEEJEEBHOY KN. Short bowel syndrome: a nutritional and medical approach. *CMAJ* 2002, 166(10):1297-302.

JENSEN RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *J Dairy Sci*2002, 85:295-350.

JEPPESEN PB. Clinical significance of GLP-2 in short-bowel syndrome. *J Nutr* 2003, 133:3721-4.

JEPPESEN PB, HARTMANN B, THULESEN J, GRAFF J, LOHMANN J, HANSEN BS. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001, 120:806-15.

JEPPESEN PB, HARTMANN B, THULESEN J. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut* 2000, 47:370-6.

K

KAUTZ L, MEYNARD D, MONNIER A, DARNAUD V, BOUVET R, WANG RH. Iron regulates phosphorylation of Smad1/5/8 and gene expression of Bmp6, Smad7, Id1, and Atoh8 in the mouse liver. *Blood* 2008,112(4):1503-9.

KILDAHL-ANDERSEN O, DAHL IM, THORSTENSEN K, SAGEN E. Iron deficiency anemia in a patient with excessive urinary iron loss. *Eur J Haematol*2000 64: 204-5.

KIM BE, NEVITT T, THIELE DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol*2008, 4(3):176-85.

KIM HA J, LINDSAY R. Contributions of cow, sheep and goat milk to characterizing branched-chain fatty acid and phenolic flavors in varietal cheeses. *J Dairy Sci*1991, 74:3267-74.

KING JC. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr* 2011, 94(2): 679S-84S.

KNUTSON M, WESSLING-RESNICK M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol*2003, 38(1):61-88.

KOULAOUZIDIS A, COTTIER R, BHAT S, SAID E, LINAKER BD, SAEED AA. A ferritin level >50 microg/L is frequently consistent with iron deficiency. *Eur J Intern Med*2009, 20(2):168-70.

L

LABBE RF, DEWANJI A. Iron assessment tests: transferrin receptor “vis a vis” zinc protoporphyrin. *Clin Biochem*2004, 37(3):165-74.

LABBE RF, VREMAN HJ, STEVENSON DK. Zinc protoporphyrin: A metabolite with a mission. *Clin Chem* 1999,45(12):2060-72.

LARA-VILLOSLADA F, OLIVARES M, JIMÉNEZ J, BOZA J, XAUS J. Goat milk is less immunogenic than cow milk in a murine model of atopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*2004, 39:354-60.

LATUNDE-DADA GO, SIMPSON RJ, MCKIE AT. Duodenal cytochrome B expression stimulates iron uptake by human intestinal epithelial cells. *J Nutr*2008, 138(6):991-5.

LEE PL, GELBART T, WEST C, HALLORAN C, BEUTLER E. The human Nramp gene: characterization of the gene structure, alternative splicing, promoter region and polymorphisms. *Blood Cells Mol Dis* 1998, 24(2):199-215.

LENARTOWICZ M, KRZEPTOWSKI W. Structure and function of ATP7A and ATP7B proteins--Cu-transporting ATPases. *Postepy Biochem*2010, 56(3):317-27.

LEONARDUZZI G, SCAVAZZA A, BIASI F, CHIARPOTTO E, CAMANDOLA S, VOGEL S. The lipid peroxidation end product 4-hydroxyl-2, 3-nonenal up regulates transforming growth factor beta1 expression in the macrophage lineage: a link between oxidative injury and fibrosclerosis. *FASEB J* 1997,11:851-7.

LÖNNERDAL B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000, 130: 1378S-83S.

LÖNNERDAL B. Calcium and iron absorption: mechanisms and public health relevance. *Int J Vitam Nutr Res* 2010, 80(4-5):293-9.

LÖNNERDAL B, DEWEY KG. Epidemiología de la deficiencia de hierro en lactantes y niños. *An Nestlé* 1995, 53:12-9.

LÓPEZ-ALIAGA I, ALFÉREZ MJM, BARRIONUEVO M, LISBONA F, CAMPOS MS. Influence of goat and cow milk on the digestive and metabolic utilization of calcium and iron. *J Physiol Biochem*2000, 56:201-8.

LÓPEZ-ALIAGAI, ALFÉREZ MJM, BARRIONUEVO M, NESTARES T, SANZ SAMPELAYO MR, CAMPOS MS. Study of nutritive utilization of protein and magnesium in

rats with resection of the distal small intestine: beneficial effect of goat milk. *J Dairy Sci* 2003, 86:2958-66.

LÓPEZ-ALIAGA I, ALFÉREZ MJM, NESTARES T, ROS PB, BARRIONUEVO M, CAMPOS MS. Goat milk feeding causes an increase in biliary secretion of cholesterol and a decrease in plasma cholesterol levels in rats. *J Dairy Sci* 2005, 88:1024-30.

LÓPEZ DE ROMAÑA D, CASTILLO DC, DIAZ GRANADOS D. El zinc en la salud humana - I. *Revista Chilena de Nutrición* 2010, 37(Nº2): 235-9.

LYNCH S R. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev* 1997, 55(4):102-10.

M

MA Q, KIM EY, HAN O. Bioactive dietary polyphenols decrease heme iron absorption by decreasing basolateral iron release in human intestinal Caco-2 cells. *J Nutr* 2010, 140(6):1117-21.

MACARULLA JM, GOÑI FM. Vías metabólicas degradativas (II). Fosforilación oxidativa en bioquímica humana. 2ª edición. Barcelona editorial Reverté SA 1990, 12: 245-62

MALLEA AAS. Importancia del Zinc en la Nutrición Humana SCEM-UMSA 2002, 36-45.

MARTÍNEZ-FÉREZ A. Obtención de oligosacáridos de la leche de diferentes especies por tecnología de membranas. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 2004.

MASTROGIANNAKI M, MATAK P, KEITH B, SIMON MC, VAULONT S, PEYSSONNAUX C. HIF-2alpha, but not HIF-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest* 2009, 119(5):1159-66.

MATSUO T, TAKEUCHI H. Effects of structural medium and long-chain triglycerides in diets with various levels of fat on body fat accumulation in rats. *Br J Nutr* 2004, 91:219-25.

MCGUIRE MA, MCGUIRE MK. Conjugated linoleic acid (CLA): A ruminant fatty acid with beneficial effects on human health. *Proc Am Soc Anim Sci* 1999, 1-8.

MCKIE AT, BARROW D, LATUNDE-DADA GO, ROLFS A, SAGER G, MUDALY E. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001, 291(5509):1755-9.

MCKIE AT, MARCIANI P, ROLFS A, BRENNAN K, WEHR K, BARROW D. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000, 5(2):299-309.

METZGEROTH G, ADELBERGER V, DORN-BEINEKE A, KUHN C, SCHATZ M, MAYWALD O. Soluble transferrin receptor and zinc protoporphyrin--competitors or efficient partners? *Eur J Haematol* 2005, 75(4):309-17.

MEYNARD D, VAJA V, SUN CC, CORRADINI E, CHEN S, LOPEZ-OTIN C. Regulation of TMPRSS6 by BMP6 and iron in human cells and mice. *Blood* 2011, 118(3):747-56.

MILMAN N. Anemia-still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol*2011, 90(4):369-77.

MIRET S, SIMPSON RJ, MCKIE AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr*2003, 23:283-301.

MOCCHIGIANI E, ROMEO J, MALAVOLTA M, COSTARELLI L, GIACCONI R, DIAZ LE. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordr)* 2013, 35(3):839-60.

MORAND-FEHR P, CHILLIARD Y, SAUVANT D. Goat milk and its components. *Proc Int Conf Goat Production and Disease* 1982, 113-21.

MOREIRAS O, CARBAJAL A, CABRERA L, CUADRADO C. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española. En: Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C (Eds). *Tablas de composición de alimentos. Guía de prácticas. 16ª Edición*. Madrid: Ediciones Pirámide2013, pp: 247-58.

MORENO R. Lácteos como fuente ideal de calcio/fósforo en la dieta. *Alimentación Nutrición y Salud*1995, 2:52-58.

MORIYA M, HO Y-H, GRANA A, NGUYEN L, ALVAREZ A, JAMIL R. Copper is taken up efficiently from albumin and alpha2-macroglobulin by cultured human cells by more than one mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol*2008, 295(3): C708-21.

MUCKENTHALER MU, GALY B, HENTZE MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu Rev Nutr* 2008, 28:197-213.

MULVIHILL B, KIRWAN FM, MORRISSEY PA, FLYNN A. Effect of myofibrillar muscle proteins on the in vitro bioavailability of non-haem iron. *Int J Food Sci Nutr*1998, 49(3):187-92.

MUÑOZ M, GARCÍA-ERCE JA, REMACHA AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011,64(4):281-6.

MURILLO M L, CAMPOS, M S, MATAIX FJ, VARELA G. Influencia de las resecciones intestinales en la rata sobre algunos aspectos de las secreciones digestivas. *Rev Esp Fisiol* 1978, 34:365-70.

N

NESTARES T, DÍAZ-CASTRO J, ALFÉREZ MJM, LÓPEZ-ALIAGA I, BARRIONUEVO M, CAMPOS MS. Calcium-enriched goat milk, in comparison with similarly enriched cow milk, favours magnesium bioavailability in rats with nutritional ferropenic anaemia. *Sci Food Agric*2008, 88:319-27.

NIGHTINGALE JMD. Management of patients with a short bowel. *World J Gastroenterol* 2001,7(6):741-51.

O

OAKHILL JS, MARRITT SJ, GARETA EG, CAMMACK R, MCKIE AT. Functional characterization of human duodenal cytochrome b (Cybrd1): Redox properties in relation to iron and ascorbate metabolism. *Biochim Biophys Acta*2008, 1777(3): 260-8.

O'CONNOR DL. Folate in goat milk products with reference to other vitamins and minerals: a review. *Small Rumin Res*1994, 14:143-9.

OLIVARES M, ARREDONDO M, PIZARRO F. Hierro. En: *Tratado de Nutrición*, Tomo I. Editores Gil A Panamericana 2010, pp: 669-86.

OLIVARES M, ARREDONDO M, PIZARRO F, HIERRO EN. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición*. 2nd ed Madrid: Editores Médica Panamericana2010, pp: 670-86.

OMS. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. *Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales*. Organización Mundial de la Salud2011, (OMS/NMH/NHD/MNM/11.2). Ginebra, Suiza.

P

PAPANIKOLAU G, PANTOPOULOS K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol. ApplPharmacol*2004, 202:199-211.

PAREDES GUERRA G, BOLAÑOS DÍAZ R. Biodisponibilidad del zinc. *Revista Peruana de Pediatría* 2009,62(2), 80-9.

PARIZA MW, PARK Y, COOK ME. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid. *Progr Lipid Res*2001, 40:283-98.

PARK YW. Hypo-allergenic and therapeutic significance of goat milk. *Small Rumin Res*1994, 14:151-5.

PARK YW. Goat milk.Chemistry and nutrition. In: PARK YW and HAENLEIN GFW *Handbook of Milk of Non-bovine Mammals*. Blackwell Publishing, Oxford2006, pp: 34-58.

PARKASH S, JENNESS. The composition and characteristics of goat milk: A review. *Dairy Sci Abstr* 1968,20:67-87.

PASRICHA SR, FLECKNOE-BROWN SC, ALLEN KJ, GIBSON PR, MCMAHON LP, OLYNYK JK. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust*2010, 193(9):525-32.

PATTON S, LONG G, SOKKA T. Effect of storing milk on cholesterol and phospholipid of skim milk. *J Dairy Sci* 1980, 63:697-700.

PAULEY-HUNTER RJ, VANDERHOOF JA. Pathophysiology of the short bowel syndrome.En: Uptodate. <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-the-short-bowel-syndrome>. Acceso 22 de septiembre de 2014.

PEELING P, DAWSON B, GOODMAN C, LANDERS G, TRINDER D. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur J Appl Physiol* 2008,103(4):381-91.

PÉREZ G, VITTORI D, PREGI N, GARBOSSA G, NESSE A. homeostasis del hierro, mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím Clín Latinoam*2005,39: 301-14.

PETERSEN KM, PARKINSON AJ, NOBMANN ED, BULKOW L, YIP R, MOKDAD A. Iron deficiency anemia among Alaska Natives may be due to fecal loss rather than inadequate intake. *J Nutr*1996, 126: 2774-83.

PEYSSONNAUX C, ZINKERNAGEL AS, SCHUEPBACH RA, RANKIN E, VAULONT S, HAASE VH. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest*2007, 117(7):1926-32.

PIETRANGELO A. Heparin in human iron disorders: therapeutic implications. *J Hepatol* 2011,54(1):173-81.

POSATI LP, ORR ML. Composition of foods, dairy and eggs products. *Agriculture Handbook N° 8-1*. USDA-ARS, Consumer and Food Economics Institute Publishers, Washington, DC1976, pp: 77-109.

PRASAD AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol* 2012, 26, 66-9.

PROHASKA JR, ERDMAN JW, MACDONALD IA, ZEISEL SH. Eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Ames: Wiley-Blackwell2012, pp. 540-53.

PROUT W. On the ultimate composition of simple alimentary substances, with some preliminary analyzes of organized bodies in general. *Ann Chimie Phys* 1827; 36: 366-78.

Q

QIU A, JANSEN M, SAKARIS A, MIN SH, CHATTOPADHYAY S, TSAI E. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*2006, 127: 917-28.

R

RAMEY G, DESCHEMIN JC, DUREL B, CANONNE-HERGAUX F, NICOLAS G, VAULONT S. Heparin targets ferroportin for degradation in hepatocytes. *Haematologica*. 2010,95(3):501-4.

RAMEY G, DESCHEMIN JC, VAULONT S. Cross-talk between the mitogen activated protein kinase and bone morphogenetic protein/hemojuvelin pathways is required for the induction of heparin by holotransferrin in primary mouse hepatocytes. *Haematologica*2009,94(6):765-72.

RAMOS E, KAUTZ L, RODRIGUEZ R, HANSEN M, GABAYAN V, GINZBURG Y. Evidence for distinct pathways of heparin regulation by acute and chronic iron loading in mice. *Hepatology*2011, 53(4):1333-41.

REDDY MB, COOK JD. Effect of calcium intake on nonheme iron absorption from a complete diet. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:1820- 5.

REEVES P, DEMARS L, JOHNSON W, LUKASKI H. Dietary copper deficiency reduces iron absorption and duodenal enterocyte hephaestin protein in male and female rats. *Nutr*2005, 135(1): 92-8.

REEVES P, NIELSEN F, FAHEY G. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing Committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr*1993,123:1939-51.

REGO COSTA AC, ROSADO EL, SOARES-MOTA M. Influence of the dietary intake of medium chain triglycerides on body composition, energy expenditure and satiety: a systematic review. *Nutr Hosp*2012,27(1):103-8.

RIDEFELT P, LARSSON A, REHMAN JU, AXELSSON J. Influences of sleep and the circadian rhythm on iron-status indices. *Clin Biochem* 2010,3(16-17):1323-8.

ROBERT IM, MONTGOMERY RK, CAREY MC. Lingual lipase hydrolyses tryglicerides in the presence of lecithin and bile salt micelles. *Gastroenterology* 1982, 82, 1163.

RODRÍGUEZ A, CÁNOVAS G. Síndrome de intestino corto en adultos. Tratamiento nutricional. *Endocrinol Nutr* 2004; 51(4):163-72

ROODENBURG AJC. Comparison between time dependent changes in iron metabolism of rats as induced by marginal deficiency of vitamin A or iron. *Br J Nutr* 1996,71:687-99.

ROSSANDER-HULTEN L, BRUNE M, SANDSTROM B, LONNERDAL B, HALLBERG, L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991, 54(1):152-6.

ROUGHEAD ZK, ZITO CA, HUNT JR. Inhibitory effects of dietary calcium on the initial uptake and subsequent retention of heme and nonheme iron in humans: comparisons using an intestinal lavage method. *Am J Clin Nutr*2005, 82(3):589-97.

RUBIO CD. El zinc: Oligoelemento esencial. *Nutrición Hospitalaria* 2007, 22(1):101-7.

RUÍZ ARGÜELLES GJ. Fundamentos de hematología. Ed Panamericana. 2009, 4ª edición. Madrid, España.

RYDER JW, PORTOCARRERO CP, SONG XM, CUI L, YU M, COMBATSIARIS T, GALUSKA D, BAUMAN DE, BARBANO DM, CHARRON MJ, ZIERATH JR, HOUSEKNECHT KL. Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. *Diabetes*2001, 50:1149-57.

S

SÁNCHEZ C, LOPEZ-JURADO M, PLANELLS E, LLOPIS J, ARANDA P. Assessment of iron and zinc intake and related biochemical parameters in an adult Mediterranean population from southern Spain: influence of lifestyle factors. *J Nutr Biochem* 2009, 20(2):125-31.

SANDBERG A S, BRUNE M, CARLSSON N G, HALLBERG L, SKOGLUND E, ROSSANDER-HULTHEN L. Inositol phosphates with different numbers of phosphate groups influence iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr*1999, 70(2): 240-6.

SANDSTROM B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr*2001, 85(2): S181-5.

SANTANA MA, PIHAKASKI-MAUNSBACH K, SANDAL N, MARCKER KA, SMITH AG. Evidence that the plant host synthesizes the heme moiety of leghemoglobin in root nodules. *Plant Physiol* 1998, 116(4):1259-69.

SANZ CEBALLOS L. Caracterización de la leche de cabra frente a la de vaca. Estudio de su valor nutritivo e inmunológico. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 2007.

SANZ-CEBALLOS LS, RAMOS-MORALES E, DE LA TORRE-ADARVE G, DÍAZ-CASTRO J, PÉREZ L, SANZ-SAMPELAYO MR. Composition of goat and cow milk produced under similar conditions and analyzed by identical methodology. *J Food Comp Anal* 2009, 22:322-9.

SANZ SAMPELAYO MR, MARTÍN AJ, PÉREZ L, GIL EXTREMERA F, BOZA J. Dietary supplements for lactating goats by polyunsaturated fatty acid-rich protected fat. Effects after supplement withdrawal. *J. Dairy Sci*2004, 87:1796-1802.

SCOLAPIO JS. Current update of short-bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20:143-5.

SENIOR JR, ISSELBACHER KJ. Formation of higher glycerides from monopalmitin and palmitoyl-CoA by microsomes of rat intestinal mucosa. *Biochem. Biophys. Res Commun*1961, 6:274-78.

SHAH YM, MATSUBARA T, ITO S, YIM SH, GONZALEZ FJ. Intestinal hypoxia- inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. *Cell Metab*2009, 9(2):152-64.

SHARP P. Ctr1 and its role in body copper homeostasis. *Int J Biochem Cell Biol*2003, 35:288-91.

SHARP P. The molecular basis of copper and iron interactions. *Proc Nutr Soc* 2004, 63(4):563-9.

SHARP P, SRAI SK. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol*2007, 21;13(35):4716-24.

SHAYEGHI M, LATUNDE-DADA GO, OAKHILL JS, LAFTAH AH, TAKEUCHI K, HALLIDAY N. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005, 122:789-801.

SHETLY P. Zinc deficiency and infections. In: *Nutrition, Immunity and Infection* 2010, pp: 101-3.

SILVESTRI L, PAGANI A, NAI A, DE DOMENICO I, KAPLAN J, CAMASCHELLA C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab*2008, 8(6):502-11.

SIMELL O, NIINIKOSKI H, RÖNNEMAA T, RAITAKARI OT, LAGSTRÖM H, LAURINEN M, AROMAA M, HAKALA P, JULA A, JOKINEN E, VALIMAKI I, VIKARI J, STRIP STUDY GROUP. Cohort Profile: the STRIP Study (Special Tuku Coronary Risk

Factor Intervention Project), an Infancy-onset Dietary and Life-style Intervention Trial. *Int J Epidemiol* 2009, 38(3):650-5.

SIMMONDS WJ. The role of micellar solubilization in lipid absorption. *Aust J Exper Biol Med Sci* 1972, 50:403-5.

SIMOVICH M, HAINSWORTH LN, FIELDS PA, UMBREIT JN, CONRAD ME. Localization of the iron transport proteins Mobilferrin and DMT-1 in the duodenum: the surprising role of mucin. *Am J Hematol* 2003, 74(1):32-45.

SOLOMONS, NW. Up date on zinc biology. *Ann Nutr Metab* 2013, 62(suppl 1): 8-17.

SUNDARAM A, KOUTKIA P, APOVIAN CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34(3):207-20.

ST-ONGE MP, JONES P. Physiological effects of medium chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity. *J Nutr* 2002, 132:329-32

STURM A, LAYER P, GOEBELL H. Short-bowel syndrome: an update on the therapeutic approach. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 298-6.

SUBRAMANIAN P, RODRIGUES AV, GHIMIRE-RIJAL S, STEMMLER TL. Iron chaperones for mitochondrial Fe-S cluster biosynthesis and ferritin iron storage. *Curr Opin Chem Biol* 2011, 15(2):312-8.

SUKHOTNIK I, MOGILNER J, SHAMIR R. Effect of subcutaneous insulin on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:132-7.

SWAIN JH, JOHNSON LK, HUNT JR. Electrolytic iron or ferrous sulphate increase body iron in women with moderate to low iron stores. *J Nutr* 2007, 137:620-7.

SWAISGOOD HE. Características de los fluidos líquidos de origen animal: leche». In: ACRIBIA, O.R. *Química de los Alimentos*. Ed Fonema 1992, pp: 889-30.

SWAMYNATHAN SK. Krüppel-like factors: three fingers in control. *Hum Genomics* 2010, 4: 263-70.

T

THACKERAY EW, SANDERSON SO, FOX JC, KUMAR N. Hepatic iron overload or cirrhosis may occur in acquired copper deficiency and is likely mediated by hypoceruloplasminemia. *J Clin Gastroenterol* 2011, 45(2):153-8.

TAKEYAMA M, ITOH S, NAYASAKI T, TANIMAZU I. A new enzymatic method for determination of serum choline-containing phospholipids. *Clin Chem Acta* 1977, 79:93-8.

TALALAY, P. Enzymatic analysis of steroid hormones. *Meth Biochem Anal* 1960, 8:119-43.

TANDY S, WILLIAMS M, LEGGETT A, LOPEZ-JIMENEZ M, DEDES M. Nramp 2 expression is associated with pH-dependent iron uptake across the apical membrane of human intestinal Caco-2 cells. *J Biol Chem* 2000 275:1023-9.

TANNO T, BHANU NV, ONEAL PA, GOH SH, STAKER P, LEE YT. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med*2007,13(9):1096-101.

TANNO T, PORAYETTE P, SRIPICHAJ O, NOH SJ, BYRNES C, BHUPATIRAJU A. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood*2009,114(1):181-6.

TAPPENDEN KA, THOMSONAB, WILD GE, MCBURNEY MI. Short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition enhances functional adaptation to intestinal resection in rats. *Gastroenterology* 1997,112:792-802.

TERRÉS MARTOS, C. Determinación de los niveles de zinc en alimentos, suelos y bebidas del área de motril. Evaluación de su ingesta en la dieta. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 1999.

TEUCHER B, OLIVARES M, CORI H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *Int J Vitam Nutr Res* 2004, 74(6):403-19.

THOMPSON BA, SHARP PA, ELLIOTT R, FAIRWEATHER-TAIT SJ. Inhibitory effect of calcium on non-heme iron absorption may be related to translocation of DMT-1 at the apical membrane of enterocytes. *J Agric Food Chem*2010, 58(14):8414-7.

THOMAS PJ, HOFMANN AF. A simple calculation of the lithogenic index of bile: Expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates. *Gastroenterology* 1973, 65:698–700.

THOMAS K, MITCHELL HH. A method of determining the biological value of protein. *J Biol Chem.* 1923, 58:873-903.

THOMAS C, THOMAS L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*2002, 48(7):1066-76.

THOMPSON JS, FERGUSON DC. Effect of the distal remnant on ileal adaptation. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(4):430-4.

TOXQUI L, DE PIERO A, COURTOIS V, BASTIDA S, SÁNCHEZ-MUNIZ FJ, VAQUERO MP. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp*2010, 25: 350-65.

TENHUNEN R, MARVER H, PIMSTONE NR, TRAGER WF, COOPER DY, SCHMID R. Enzymatic degradation of heme. Oxygenative cleavage requiring cytochrome P-450. *Biochemistry*1972,11(9):1716-20.

TRAUL KA, DRIEDGER A, INGLE DL, NAKHASI D. Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides. *Food Chem Toxicol*2000, 38: 79-98.

TRUMBO P, YATES AA, SCHLICKER S, POOS M. FOOD AND NUTRITION BOARD. Institute of Medicine, The National Academies. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*2001, 01(3):294-01.

TURNLUND JR, COPPER IN: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. (Eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th Ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006, pp:286-99.

U

UC A, MCDONAGH AF, STOKES JB. Metabolism of haem in Caco-2 cells. *Exp Physiol* 2010 95(2): 296-303.

UMBREIT JN, CONRAD ME, MOORE EG, DESAI MP, TURRENS J. Paraferitin: a protein complex with ferrireductase activity is associated with iron absorption in rats. *Biochemistry* 1996,35(20):6460-9.

U.S.D.A. DEPARTMENT OF AGRICULTURE, AGRICULTURAL RESEARCH SERVICE, NUTRIENT DATA LABORATORY. USDA. National Nutrient Database for Standard Reference 2004, 17^a Ed, pp: 106.

UZEL C, CONRAD ME. Absorption of heme iron. *Semin. Hermatol* 1998,35:27-34.

V

VALENZUELA R, RUZ O. Zinc y diabetes: un nutrimento importante en su prevención y tratamiento. *Rev Chil Endocrinol* 2012, 5(2), 76-81.

VAN CAMPEN DR. Enhancement of iron absorption from ligated segments of rat intestine by histidine, cysteine and lysine. Effects of removing ionizing groups and of stereoisomerism. *J Nutr* 1973, 103:139-42.

VAQUERO MP. La nutrición en la prevención de la deficiencia de hierro. En: *Interrogantes y educación sanitaria para la Oficina de Farmacia*. Eds Fundación Tomás Pascual y Pilar Gómez-Cuétara, COFM y RANF. Madrid, España 2011, pp:139-46.

VAQUERO MP, BLANCO-ROJO R, TOXQUI L. Nutrición y anemia. En: *Manual Práctico de Nutrición y Salud. Alimentación para la prevención y el manejo de enfermedades prevalentes*. Eds: Carbajal A, Martínez Roldán C. Exlibris Ediciones. Madrid, España 2012, pp: 367-76.

VELÁZQUEZ OC, SETO RW, ROMBEAU JL. The scientific rationale and clinical application of short-chain fatty acids and medium-chain triglycerides. *Proc Nutr Soc* 1996, 55:49-78.

VIDET-GIBOU D, BELLIARD S, BARDOU-JACQUET E. Iron excess treatable by copper supplementation in acquired aceruloplasminemia: a new form of secondary human iron overload? *Blood* 2009, 114(11): 2360-1.

VOLKE M, GALE DP, MAEGDEFRAU U, SCHLEY G, KLANKE B, BOSSERHOFF AK. Evidence for a lack of a direct transcriptional suppression of the iron regulatory peptide hepcidin by hypoxia-inducible factors. *PLoS One* 2009, 4(11):e7875.

W

WANG Y, HODGKINSON V, ZHU S, WEISMAN GA, PETRIS MJ. Advances in the Understanding of Mammalian Copper Transporters¹². *Adv Nutr* 2011, 2(2):129–37.

WEST AR, OATES PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J Gastroenterol* 2008, 14(26):4101-10.

WESTERGAARD H, DIETSCHY JM. The mechanism whereby bile acid micelles increase the rate of fatty acid and cholesterol uptake into the internal mucosal cell. *J Clin Invest.* 1976, 58: 97-108

WIENK KJ, MARX JJ, BEYNEN AC. The concept of iron bioavailability and its assessment. *Eur J Nutr* 1999, 38(2):51-75.

WIJMENGA C, KLOMP LWJ. Molecular regulation of copper excretion in the liver. *Proc Nutr Soc* 2004, 63(1):31–9.

WILMORE DW. Indications for specific therapy in the rehabilitation of patients with the short-bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(6):895- 906.

WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. *World Health Organization* 2001. Ginebra, Suiza.

WHO and FAO. Guidelines on food fortification with micronutrients 2006. Ginebra, Suiza.

WHO. Assessing the iron status of populations. *World Health Organization* 2007. Ginebra, Suiza.

WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. *WHO Global Database on Anaemia*. Eds de Benoist B, McLean E, Agli I, Cogswell M 2008. Ginebra, Suiza.

WORTHINGTON MT, COHN SM, MILLER SK, LUO RQ, BERG CL. Characterization of a human plasma membrane heme transporter in intestinal and hepatocyte cell lines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001, 280(6):G1172-7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Assessing the iron status of population. Geneva: WHO, 2007. Pp. 38-62. Acceso 15 de abril 2013.

Y

ZIMMERMANN MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr* 2008, 99 Suppl 3:S2-9.

YIP R. Significance of an abnormality low or high haemoglobin concentration during pregnancy. Special consideration of iron nutrition. *Am J Clin Nutr* 2000, 72:272S-9S

Z

ZHANG DL, HUGHES RM, OLLIVIERRE-WILSON H, GHOSH MC, ROUAULT TA. A ferroportin transcript that lacks an iron-responsive element enables duodenal and erythroid precursor cells to evade translational repression. *Cell Metab* 2009, 9(5):461-73.

ZLOTKIN S. Treatment of anemia with microencapsulated ferrous fumarate plus ascorbic acid supplied as sprinkles to complementary (weaning) foods. *Am J Clin Nutr*2001, 74:791-5.

ZOPPI ST, BERRA B, ENNE O. Goat milk products in the diet therapy of arteriopathic patients and/or in geriatric age. *RevIta Sostanze Grasse*1995, 72:67-71.

