

# INTERACCIONES ENTRE LOS COMPONENTES DE LA DIETA

*Benjamín Caballero*<sup>1</sup>

Massachusetts Institute of Technology  
Cambridge, Mass., EUA

## RESUMEN

En este artículo se describe un número considerable de interacciones dietarias. De éstas, sólo un número relativamente pequeño han demostrado ser de relevancia en la nutrición humana, bajo condiciones de dietas reales. Estas interacciones ocurren más a menudo a nivel del lumen intestinal, pero también pueden suscitarse durante la utilización o el almacenamiento de nutrientes. Las dietas de consumo tradicional de los países en desarrollo, que corrientemente incluyen cereales no refinados y otras fuentes de fibra, pueden inhibir la biodisponibilidad de nutrientes minerales, contribuyendo así a deficiencias específicas. Las interacciones entre nutrientes también pueden afectar el estado nutricional, particularmente en grupos de población tales como el de personas de edad avanzada, quienes frecuentemente reciben medicación prolongada, y cuya ingesta de alimentos sea sólo marginalmente adecuada.

## INTRODUCCION

Las dietas constituyen una compleja matriz química y biológica, resultado de las propiedades de cada alimento y de las interacciones que se producen espontáneamente, o bien debido al procesamiento industrial o a la preparación hogareña. Dichas interacciones pueden modificar notablemente la calidad nutricional de las dietas, al afectar la cantidad real de cada nutriente que se halla disponible para su absorción.

Tomado en su acepción más amplia, el término interacción de nutrientes debe incluir tanto la interacción directa a nivel molecular entre

---

Manuscrito original recibido: 3-6-88.

1 Associate Director, International Nutrition Program y Clinical Research Center, Massachusetts Institute of Technology, 50 Ames St., Cambridge, Mass. 02142, USA.

substratos (tal como ocurre, por ejemplo, en el lumen intestinal), como aquéllas más indirectas, resultado de los efectos antagónicos o sinérgicos de cada nutriente en el metabolismo intermedio del huésped. Como veremos, ambas pueden ser de importancia en determinar el estado nutricional de cada individuo. El estudio de estas interacciones es de suma importancia, dado que las recomendaciones sobre nivel de ingesta no siempre consideran los efectos de interacciones entre diversos componentes de la dieta, quedando esa tarea en manos de dietistas y nutricionistas. Dicha importancia tal vez sea aún mayor en el caso de los países en vías de desarrollo, debido a que presentan prácticas alimentarias sumamente heterogéneas, muchas de ellas causando interacciones desfavorables en cuanto a la utilización de nutrientes esenciales.

Virtualmente cualquier nutriente, incluyendo aquellos esenciales, puede causar efectos nutricionalmente indeseables si es ingerido en cantidad suficientemente alta. Tales efectos pueden ocasionalmente depender de la toxicidad inherente al nutriente en exceso, pero a menudo está relacionada con sus efectos sobre la utilización de otros nutrientes. Asimismo, sustancias no nutricionales tales como drogas o contaminantes naturales, pueden interferir con la utilización de nutrientes. Esta área ha recibido extensa atención en las últimas décadas, y ofrece, en consecuencia, una abultada bibliografía científica. Muchos de estos estudios han sido originados en el campo de la nutrición animal, donde algunas interacciones entre nutrientes son de vital importancia en la cría de animales para consumo. Los estudios en cuestión, aunque de relativa importancia para la nutrición humana, han impulsado investigaciones similares en el campo de la nutrición clínica. Dentro de los límites de la presente revisión, discutiremos la evidencia disponible acerca de interacciones nutricionales de relevancia en nutrición humana, incluyendo los efectos nutricionales de algunas drogas de uso frecuente.

#### INTERACCIONES ENTRE NUTRIENTES

Si bien el término interacción implica la presencia de efectos bidireccionales entre dos nutrientes, muchas interacciones son en realidad unidireccionales, es decir, un nutriente afecta la utilización de otro, el que a su vez permanece más o menos pasivo. Un ejemplo de ello es el efecto de la lactosa en la absorción de minerales alcalino-térreos. Las interacciones bidireccionales son frecuentes entre nutrientes que comparten características fisicoquímicas similares como por ejemplo, minerales traza. Finalmente, existen también interacciones en las que un tercer componente afecta la interacción entre dos nutrientes; tal es el caso del calcio dietético, que favorece la inhibición de la absorción de zinc por fitatos.

Dado lo extenso de la bibliografía disponible, hemos buscado resumir las interacciones descritas en estudios en humanos, así como aquellos estudios en animales experimentales cuyos resultados tienen relevancia para la nutrición humana. En la Tabla 1 se describen los hallazgos esenciales de cada estudio, así como la referencia bibliográfica correspondiente.

Como se desprende de la Tabla 1, las interacciones entre nutrientes pueden ocurrir a diversos niveles, a saber:

### **A Nivel de la Dieta**

Mientras que la composición de la dieta determina la presencia de interacciones, el modo de preparación de los alimentos puede aumentar o disminuir la magnitud de dichas interacciones. Por ejemplo, la cocción en medio alcalino limita la interacción entre hierro y ácido ascórbico, al destruir este último.

### **A Nivel del Tubo Digestivo**

Las interacciones a nivel del lumen intestinal han recibido particular atención, ya que son de gran importancia práctica en determinar la biodisponibilidad de nutrientes. No obstante, debe mencionarse que la actividad fisiológica del tubo digestivo también juega un rol importante en modificar los efectos de interacciones intraluminales. Por ejemplo, cambios en la secreción ácida gástrica, en la motilidad intestinal, o en la secreción de enzimas u hormonas pancreáticas pueden disminuir la potencia de una interacción, o limitar el contacto de nutrientes entre sí y con la pared intestinal. Como ejemplos, cabe citar los efectos del pH gástrico sobre la interacción Fe-Zn, o los efectos de la actividad exocrina del páncreas sobre interacciones que requieren la formación de jabones de calcio. Recíprocamente, algunos nutrientes ejercen su efecto sobre la biodisponibilidad de otros nutrientes de manera indirecta, modificando funciones fisiológicas del intestino. Cierta tipo de fibra dietética, por ejemplo, es capaz de aumentar la secreción de hormonas intestinales o de inhibir la formación de micelas (véase Tabla 2).

### **A Nivel Postabsortivo**

Numerosas interacciones entre nutrientes tienen lugar durante la utilización, almacenamiento, degradación o excreción de nutrientes. Como ejemplos, citaremos la acción sinérgica del Zn sobre la acción de la vitamina A; los efectos de la vitamina E sobre el almacenamiento hepático de vitamina A, y los de esta última vitamina sobre la utilización de hierro (Tabla 1).

En general, las interacciones entre nutrientes no son aditivas. Por ejemplo, tanto la vitamina C como el hierro heme aumentan la absorción de hierro no hemínico; sin embargo, la adición simultánea de heme y ácido ascórbico a la dieta no causan mayor efecto sobre la absorción de hierro de cada uno de ellos por separado. De hecho, los efectos combinados son menores que los de cada sustancia por separado (1).

## **INTERACCIONES ENTRE NUTRIENTES Y FIBRA DIETETICA**

El contenido de fibra en la dieta ha sido foco de gran interés en la última década, atribuyéndosele tanto efectos beneficiosos como adversos. Entre los primeros cabe mencionar los datos epidemiológicos que correlacionan inversamente el consumo de fibra, con la incidencia de cáncer del tracto gastrointestinal, así como los estudios que demuestran las ventajas de dietas altas en fibra en el manejo de pacientes con diabetes o

**TABLA 1**  
**INTERACCIONES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD**  
**DE NUTRIENTES**

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
Vitamina A	Proteína	La deficiencia de proteína disminuye la absorción intestinal de vitamina A.	Arroyave <i>et al.</i> (2)
		Dietas con bajo (< 10 <sup>0</sup> /o) o elevado (20-40 <sup>0</sup> /o) contenido de proteína inhiben la actividad de dioxigenasa de caroteno. La actividad óptima se halló con P <sup>0</sup> /o de 10.	Gronowska-Senger y Wolf (3)
		Deficiencia de proteína disminuye la capacidad de liberar retinol de las reservas hepáticas.	Smith <i>et al.</i> (4)
		Proteínas deficientes en lisina disminuyen los niveles plasmáticos de retinol.	Glover y Muhilal (5)
		La calidad de la proteína dietética afecta el ritmo de depleción de reservas hepáticas de vitamina A; las dietas a base de frijol y maíz causan depleción más lenta que dietas basadas en caseína, aun cuando provean mayor cantidad de proteína.	Wolzak y Bressani (6)
Grasas		Aumentos en el contenido de grasa en la dieta estimulan la absorción de carotenos.	Roels, Trout & Dujacquier (7)
		Grasas poliinsaturadas inhiben la absorción y metabolismo de carotenos.	Richardson y Cook (8)
Vitamina E		La suplementación con vitamina E a dosis moderadas	Young, Mitchell & Adkins (9)

Tabla 1 (continuación)

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
		protege contra los efectos tóxicos y teratogénicos de la vitamina A.	Soliman (10)
		La suplementación con vitamina E aumenta el almacenamiento hepático de vitamina A.	Guggenheim (11)
		La suplementación con vitamina E mejora los niveles plasmáticos de vitamina A en niños con deficiencia de esta vitamina.	Jagadeesan y Reddy (12)
		La deficiencia de vitamina E acelera la depleción de las reservas hepáticas de vitamina A.	Sondergaard (13)
		200 IU de vitamina E durante 3 semanas disminuyen los niveles séricos de vitamina A.	Oaks, Russell & Jacobs (14)
		147 mg de vitamina E durante 3 semanas disminuyen los niveles séricos de retinol.	Garret-Laster <i>et al.</i> (15)
	Zinc	La suplementación con Zn mejora los resultados de pruebas de adaptación a la oscuridad.	Morrison <i>et al.</i> (16)
Vitamina B <sub>6</sub>	Proteína	El nivel de ingesta de proteína se correlaciona inversamente con los niveles plasmáticos de B <sub>6</sub> , fosfato de piridoxal y excreción urinaria de ácido 4-piridóxico.	Miller, Leklem & Schultz (17)
		Dietas basadas en la composición aminoacídica de proteína de maíz causan una caída en los niveles	Fisher, Willis & Haskell (18)

Tabla 1 (continuación)

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
		plasmáticos de B <sub>6</sub> y de PLP en hígado	
	Fibra dietética	La ingestión de 15 g de fibra por día durante 18 días causa una caída en los niveles plasmáticos de B <sub>6</sub> y de PLP, así como un aumento en la excreción fecal de esta vitamina.	Lindberg, Leklem & Miller (19)
Vitamina E	Vitamina C	La vitamina C actúa sinérgicamente en el sistema antioxidante intracelular al regenerar el tocoferol reducido.	Lambelet, Saucy & Loliger (20)
Hierro	Proteína	La adición de proteína a la dieta (carne vacuna, pescado, aves) aumenta la absorción de hierro no hemínico.	Bjorn-Rasmussen y Hallberg (21)
	Aminoácidos	Mezclas de aminoácidos favorecen la absorción de Fe. Cisteína es uno de los más activos.	Martínez-Torres y Layrisse (22) Martínez-Torres, Romano & Layrisse (23)
	Ácidos orgánicos	Dietas de pH relativamente ácido o con alto contenido de ácido láctico facilitan la absorción de hierro.	Hallberg y Rossander (24) Derman <i>et al.</i> (25)
	Fosfatos	El fosfato de Ca disminuye la absorción de hierro, pero el P inorgánico carece de efecto.	Monsen y Cook (26)
	Zinc	La administración de suplementos de Zn inhibe la absorción de Fe.	Prasad <i>et al.</i> (27)
		La absorción de Fe de un suplemento de Zn y Fe disminuye progresivamente a medida que aumenta la razón Zn: Fe.	Crofton, Gvozdanovic & Aggett (28)

Tabla 1 (continuación)

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
Vitamina C		Favorece la absorción intestinal de hierro no hemínico al ligarlo y mantenerlo soluble al pH intestinal.	Lynch y Cook (29)
		Facilita la movilización de hierro al inhibir la degradación de ferritina por enzimas lisosomales. Su deficiencia causa acumulación de Fe-hemosiderina.	Roesser (30) Bridges y Hoffman (31)
Vitamina A		La deficiencia de vitamina A inhibe la utilización de hierro y acelera la aparición de anemia	Hodges <i>et al.</i> (32)
		La deficiencia de hierro se asocia epidemiológicamente con deficiencia de vitamina A.	Mejía <i>et al.</i> (33)
		Ratas deficientes en vitamina A presentan acumulación de hierro en hígado y bazo.	Mejía, Hodges & Rucker (34)
		La suplementación con vitamina A mejora los indicadores hematológicos en poblaciones.	Mejía y Arroyave (35)
Té, café		La administración simultánea de té disminuyó la absorción de hierro (pan) de 10.4% a 3.3%. Esta acción se debería a la formación de tanatos de Fe en la luz intestinal.	Disler <i>et al.</i> (36)
		Una taza de café disminuye significativamente la absorción de una dosis de hierro, en forma proporcional al contenido de café.	Morck, Lynch & Cook (37)
Polifenoles		Ligan e insolubilizan al hierro. Vegetales con alto contenido en polifenoles pueden tener hierro de baja biodisponibilidad.	Torrance <i>et al.</i> (38) Roza, Vélez & García (39)
Zinc	Proteína	Favorece la absorción de Zn al disminuir la acción inhibidora de fitatos.	Sandstrom <i>et al.</i> (40)

Tabla 1 (continuación)

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
		Proteína a base de soya causa una menor ganancia de peso y menores niveles de Zn plasmáticos en niños en recuperación nutricional.	Golden & Golden (41)
		Una comida de prueba a base de soya disminuye la absorción de $^{65}\text{Zn}$ en sujetos normales.	Cossack & Prasad (42)
		Sin embargo, estudios usando proteína de soya texturizada marcada extrínsecamente con $^{65}\text{Zn}$ mostró similar absorción que usando proteína animal.	Sandstrom <i>et al.</i> (40)
		La biodisponibilidad de $^{70}\text{Zn}$ de dietas líquidas a base de soya fue similar a dietas controles.	Solomons <i>et al.</i> (43)
Aminoácidos		La presencia de diversos aminoácidos aumenta la absorción de Zn, posiblemente al facilitar la liberación del mineral del complejo Ca-Zn-fitatos.	Wise y Gilbert (44)
		En cambio, la histidina es un aminoácido que inhibe la absorción de Zn, con el que forma complejos insolubles. Este efecto puede ser antagonizado por la adición de otros aminoácidos.	Suso & Edwards (45)
Folatos		La suplementación con folatos a 40 $\mu\text{g}/\text{día}$ aumenta las pérdidas fecales de Zn.	Milne <i>et al.</i> (46)
		La ingestión de 350 $\mu\text{g}/\text{día}$ de folatos durante 2 semanas disminuye la absorción de Zn en adultos sanos.	Simmer, James & Thompson (47)
		La absorción de Zn se halló disminuida en mujeres embarazadas que recibían suplementos de hierro y folatos.	Simmer, James & Thompson (47)

Tabla 1 (continuación)

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
Hierro		La administración de hierro no hemínico disminuye la absorción de Zn inorgánico.	Meadows <i>et al.</i> (48)
		Una razón Fe:Zn de 2:1 o mayor inhibe la curva plasmática en respuesta a 25 mg Zn oral. El sulfato ferroso es el más activo en esta acción inhibitoria.	Solomons <i>et al.</i> (49)
		El compuesto NaFeEDTA disminuye la curva de Zn plasmático en respuesta a la ingestión de 25 mg de Zn.	Solomons <i>et al.</i> (50)
		El hierro heme carece de efecto inhibitorio sobre la biodisponibilidad de Zn.	Solomons & Jacobs (51)
		Suplementos minerales disponibles en el mercado pueden alcanzar razones Fe:Zn de hasta 30:1, y su aporte real de Zn puede ser en consecuencia, muy bajo.	Solomons (52)
		La suplementación de lactantes sanos con 30 mg de Zn diarios durante 3 meses no tuvo efecto alguno sobre el Zn sérico.	Yip <i>et al.</i> (53)
Estaño		50 mg de estaño oral disminuye la absorción aparente de Zn (por balance) en sujetos sanos.	Johnson, Baier & Greger (54)
		Por el contrario, razones Sn:Zn de hasta 8:1 no afectaron la curva de Zn plasmático en respuesta a la ingestión de 12.5 mg de sulfato de Zn.	Solomons <i>et al.</i> (49)
Calcio		Estudios en animales demostraron inhibición de la absorción intestinal de Zn por calcio dietético.	Bodwell <i>et al.</i> (55)

Tabla 1 (continuación)

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
		Cambios en la ingesta de calcio entre 3 y 6 g/kg afectaron significativamente la biodisponibilidad de Zn, posiblemente debido a la formación de complejos Ca-Zn-fitatos.	Morris & Ellis (56) Wise & Gilbert (44)
		El calcio prolonga la acción de fitatos en la dieta al disminuir su degradación intestinal por fitasas.	Nahapetian & Young (57) Wise (58)
		Estudios en sujetos normales recibiendo hasta 2 g de calcio/día no mostraron efecto sobre la absorción de Zn.	Snedeker, Smith & Greger (59)
		Como evidencia indirecta de la acción antagonista de Ca sobre la absorción de Zn, se ha informado que la leche de vaca disminuye la absorción de este mineral.	Casey, Walravens & Hambridge (60)
	Fibra-fitatos	Inhiben la absorción de Zn en relación al contenido de calcio en la dieta.	Mills (61)
		Poblaciones con ingesta adecuada de Zn pero con muy altos niveles de ingesta de fibra presentan deficiencia de Zn.	Prasad (62)
		Una razón Ca-fitatos:Zn de 0.4-0.6 puede disminuir la absorción de Zn, y razones mayores de 3.0 pueden causar deficiencia de este mineral	Freeland-Graves, Ebangit & Hendrikson (63) Cossack & Prasad (42)
	Magnesio	Antagoniza la absorción de Zn por mecanismo similar al de Ca.	Forbes <i>et al.</i> (64)
	Vino	En dosis moderada, el vino común estimula la absorción de Zn. Este efecto es independiente del contenido alcohólico.	McDonald & Margen (65)

Tabla 1 (continuación)

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
Calcio	Proteína	Estimula la excreción urinaria de Ca, al inhibir la reabsorción tubular de dicho mineral.	Allen, Bartlett & Block (66)
		Un aumento moderado en la ingesta de proteína (de 65 a 94 g/día) durante 28 días no afecta el balance de calcio en sujetos sanos.	Mahalco <i>et al.</i> (67)
	Grasas	Disminuyen la absorción de Ca al formar jabones insolubles. Los efectos son mucho menos marcados con triglicéridos que con ácidos grasos libres.	Wilkinson (68)
Fibra-fitos		La administración de celulosa aumenta la excreción fecal de Ca.	Ismail-Beigi <i>et al.</i> (69)
		El consumo de harinas no refinadas disminuye la absorción de Ca.	Reinhold <i>et al.</i> (70)
		La acción inhibitoria sobre la absorción de Ca es debida a fibra dietética más que a fitatos.	Sandberg <i>et al.</i> (71) James, Branch & Southgate (72)
Lactosa		Estimula la absorción de calcio en diversos modelos animales. Dudoso efecto en estudios en humanos.	Pansu <i>et al.</i> (73) Norman, Morawski & Fordtran (74) Caballero <i>et al.</i> (75)
Zinc		Suplementos de Zn de 140 mg/día disminuyen significativamente la absorción de calcio cuando el nivel de ingesta es bajo (230 mg/día), pero carece de efecto cuando la ingesta de calcio es elevada a 800 mg/día.	Spencer <i>et al.</i> (76)
Sodio		Un aumento en la ingesta de NaCl aumenta la excreción urinaria de calcio en personas con hipercalcemia.	Muldowney, Freaney & Moloney (77)

Tabla 1 (continuación)

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
		Dietas hiposódicas reducen las pérdidas urinarias de calcio en sujetos con hipercalcemia.	Silver <i>et al.</i> (78)
		Un aumento en la ingesta de sal común aumenta la excreción urinaria de calcio en personas normales.	Castenmiller <i>et al.</i> (79)
Cobre	Proteína	La absorción de 3 mg de cobre es de un 36% cuando la dieta contiene 50 g de proteína, y 52% cuando la proteína es elevada a 150 g. La retención de cobre también aumenta significativamente a mayor ingesta de proteína.	Greger & Snedeker (80)
		El nivel mínimo de ingesta de cobre para mantener el balance disminuye de 1.5 a 1.33 mg cuando la ingesta de proteína se eleva de 40 a 100 g.	Sandberg <i>et al.</i> (71)
	Carbohidratos	La depleción del Cu hepático y la anemia inducida por deficiencia de Cu son significativamente más severas cuando el carbohidrato dietético es fructosa que cuando es almidón.	Fields <i>et al.</i> (81) Johnson & Gratzek (82)
		En sujetos mantenidos con una dieta baja en cobre (1 mg/día), la actividad de superóxido dismutasa eritrocitaria fue significativamente más baja cuando la dieta proveía los carbohidratos como fructosa, que cuando contenía almidón.	Reiser <i>et al.</i> (83)
	Vitamina C	1.5 g/día de ácido ascórbico durante 64 días causa un descenso significativo en ceruloplasmina sérica, y tiene un efecto similar, aunque en menor grado, sobre el nivel sérico de cobre.	Finley & Cerklewski (84)

Tabla 1 (continuación)

Nutriente	Acción de	Efectos descritos	Referencia
		Dosis altas de vitamina C inhiben la absorción de cobre en aves, conejos y ratas	Hunt & Carlton (85) Van Campen & Gross (86) Klevay (87)
	Zinc	Los requerimientos de cobre de sujetos sanos en balance aumentan de 0.89 a 1.64 mg/día cuando el zinc dietético es incrementado de 5 a 20 mg/día.	Sandstead (88)
		Personas que reciben suplementación con zinc pueden desarrollar deficiencia de cobre.	Pfeiffer & Jenney (89) Prasad <i>et al.</i> (27)
		La absorción de cobre en mujeres adolescentes disminuyó al aumentar la ingesta de Zn en 15 mg/día.	Greger <i>et al.</i> (90)
		Sin embargo, un aumento similar en la ingesta diaria de Zn no tuvo efecto alguno sobre el balance de cobre en mujeres adultas sanas.	Taper, Hinners & Ritchey (91)
	Fibra dietética	La adición de 14 g de hemicelulosa a la dieta de adolescentes sanos aumenta significativamente las pérdidas fecales de cobre.	Drews, Kies & Evans (92)
Magnesio	Calcio	La utilización de magnesio disminuye cuando la ingesta de calcio aumenta.	Seelig (93)
		Ratas alimentadas con dietas ricas en calcio (25 mg/g de dieta) desarrollan signos clínicos y morfológicos de deficiencia de magnesio.	Weaver & Evans (94)

hipercolesterolemia. Los efectos adversos de la fibra dietética se relacionan con sus efectos inhibidores sobre la absorción de nutrientes esenciales, más notablemente, de minerales. Dicho efecto se debe principalmente a la disminución de la cantidad de mineral disponible para ser absorbido a nivel del lumen intestinal. Sin embargo, los efectos de fibra dietética sobre el tubo digestivo son aún más complejos, e incluyen la modificación de actividades fisiológicas tales como secreción hormonal y motilidad. Parte de la evidencia acerca de dichas acciones se resume en la Tabla 2.

La dieta habitual de los países pobres contiene, en general, mayor cantidad de fibra que la dieta de los países industrializados. Aun cuando se ha hecho énfasis en el rol protector de una dieta rica en fibra sobre ciertos tipos de cáncer intestinal, el alto tenor de fibra dietética predominante en los países pobres aparece como una desventaja, dado que algunos de los mayores problemas nutricionales a nivel de estas poblaciones ocurren por deficiencias de nutrientes cuya absorción es antagonizada por la fibra dietética. Un ejemplo es el del hierro, cuyo nivel de ingesta en dichas poblaciones no es necesariamente deficitario *per se*, sino que lo es en función de su baja biodisponibilidad, debido en buena parte a la presencia en la dieta de factores inhibidores de su absorción.

El contenido natural de fibra en los alimentos puede ser significativamente afectado por su procesamiento industrial. Así, una extracción de 70% en la refinación de harina de trigo elimina más del 60% de su contenido de fitatos (95). Las técnicas de procesamiento pueden afectar también indirectamente los efectos de la fibra dietética, al afectar los niveles del nutriente cuya absorción es inhibida por fibra. Tal es el caso del zinc en dietas a base de soya; su biodisponibilidad es significativamente más alta cuando el cereal es preparado por precipitación ácida que cuando lo es a partir de neutralización (96, 97).

#### INTERACCIONES ENTRE NUTRIENTES Y DROGAS

Un gran número de drogas son adicionadas regularmente a la cadena alimentaria. Unas pocas se hallan presentes en forma natural en algunos alimentos, mientras que la mayoría son agregadas, deliberadamente o no, durante el proceso de producción de alimentos. Por ejemplo, insecticidas clorados que se usan en la protección de cultivos, pueden contaminar seriamente no sólo los alimentos derivados de esos cultivos, sino hasta la propia leche humana de poblaciones locales (121). Medicamentos tales como hormonas y antibióticos son utilizados frecuentemente en la cría de animales para consumo. En algunos casos, metabolitos de estos compuestos persisten en los alimentos y son ingeridos por el hombre; tal es el caso de residuos de estrógenos considerados potencialmente cancerígenos (122). En el caso de los antibióticos, un claro efecto potencial de su uso indiscriminado es el del desarrollo de cepas bacterianas resistentes a la mayoría de los antibióticos de uso común. Los efectos sobre la salud poblacional de muchas de estas complejas interacciones son aún poco conocidos. En la presente reseña, focalizaremos la discusión en aquellas interacciones entre nutrientes y drogas de carácter más inmediato, es decir, las que dependen de la ingestión de algunas sustancias con acción farmacológica en ciertos individuos.

TABLA 2

EFECTOS DE LA FIBRA DIETETICA  
SOBRE LA FUNCION GASTROINTESTINAL

Función	Efectos	Referencia
Tránsito intestinal	Incrementa el ritmo de llenado gástrico.	Grimes & Goddar (98) Haber <i>et al.</i> (99)
	Fibras insolubles aumentan el tiempo de tránsito intestinal.	McCance, Prior & Widdowson (100)
	Fibras viscosas disminuyen el tiempo de tránsito intestinal en ratas.	Leeds (101)
Secreción hormonal	La adición de pectina disminuye los niveles séricos de GIP y enteroglucagon en respuesta a 60 g de glucosa oral.	Jenkins <i>et al.</i> (102)
	La administración de fibra insoluble disminuye los niveles séricos de GIP y glucagon. Fibra viscosa tiene igual efecto sobre GIP pero no afecta glucagon.	Miranda & Horwitz (103) Morgan <i>et al.</i> (104)
	La adición de fibra aumenta la secreción de gastrina.	Lichtenberger (105)
Actividad enzimática	Disminuyen la actividad de enzimas pancreáticas, posiblemente por afectar el pH óptimo o la interacción enzima-substrato.	Schneeman (106) Vahouny & Cassidy (107)
	Disminuyen la actividad de fosfatasa alcalina en microvellosidades.	Brown, Kelleher & Losowsky (108)
	Disminuyen la actividad de disacaridasas.	Thomsen & Tasmen-Jones (109).
	Disminuyen la actividad de lactasa.	Oku, Konishi & Hosaya (110).
Digestión-absorción	Disminuyen la hidrólisis de superficie en la mucosa intestinal.	Elsehans <i>et al.</i> (111)
	En segmento intestinal de rata, la absorción de azúcares y aminoácidos es inversamente proporcional a la concentración intraluminal de fibra viscosa.	Johnson & Gee (112) Sigleo, Jackson & Vahouny (113)
	Aumentan la resistencia al pasaje de sustancias a través de la capa de agua inmóvil.	Gerencser <i>et al.</i> (114)

Tabla 2 (continuación)

Función	Efectos	Referencia
	Estimulan la producción de mucina intestinal.	Vahouny & Cassidy (107).
	Las fibras viscosas ligan ácidos biliares, las insolubles tienen escasa actividad.	Kritchevsky & Story (115) Vahouny <i>et al.</i> (116)
	Disminuyen el ritmo de absorción de carbohidratos, disminuyendo la amplitud de la respuesta de glucosa plasmática. Sin embargo, la absorción total en un lapso de 8 horas postingesta no es afectada.	Jenkins <i>et al.</i> (117) O'Dea, Nestel & Antonoff (118)
Metabolismo	El consumo prolongado disminuye los niveles de glucosa plasmática y los requerimientos de insulina en diabéticos.	Miranda & Horwitz (103)
	Suplementación con fibras insolubles durante 30 días mejora el test de tolerancia a la glucosa oral.	Muñoz, Sandstead & Jacob (119)
	Inhiben la síntesis intestinal de colesterol y fosfolípidos.	Schwartz <i>et al.</i> (120)

Numerosos medicamentos pueden afectar drásticamente los requerimientos de nutrientes, posibilidad que no siempre es considerada por los responsables de la nutrición de pacientes bajo tratamiento. Algunos de los efectos nutricionalmente adversos de medicamentos son enmascarados o confundidos con las consecuencias de la enfermedad de base, lo que lleva a no tomar medidas específicas en cuanto a la composición de la dieta. La respuesta individual al tratamiento farmacológico también puede ser variable y, en consecuencia, los efectos nutricionales de las drogas administradas.

Según se aprecia en la Tabla 3, los medicamentos pueden interactuar con componentes nutricionales, a varios niveles:

- Disminuyendo la disponibilidad del nutriente a nivel del lumen intestinal. Por ejemplo, los antibióticos del grupo de las tetraciclinas, inhiben la absorción de varios minerales, debido a su acción quelante de cationes bivalentes. Otros antibióticos disminuyen la disponibilidad intraluminal de vitaminas al eliminar la flora bacteriana autóctona que las sintetiza.
- Inhibiendo los mecanismos de transporte del nutriente a nivel de la pared intestinal. Las drogas que inhiben la síntesis de proteínas, tales como el cloramfenicol, pueden tener dicho efecto.

TABLA 3

## EFECTOS NUTRICIONALES DE MEDICAMENTOS DE USO COMUN

Droga	Nutriente	Efectos
<b>Anticonvulsionantes</b>		
Fenobarbital Fenilhidantoina Fensuximida	Calcio Vitamina D	Disminuyen los niveles séricos de vitamina D. Aceleran la degradación de 25-(OH)-D <sub>3</sub> al activar el sistema oxidativo P-450 en hígado. Pueden también causar osteomalacia e hipocalcemia.
	Acido fólico Vitamina B <sub>12</sub>	Afectan la absorción y disminuyen los niveles séricos de folatos (inhiben conjugasas intestinales). Inhiben el transporte de B <sub>12</sub> . Pueden causar neuropatía o anemia megaloblástica.
	Cobre	Aumenta niveles séricos.
<b>Barbitúricos</b>	Calcio Vitamina D	Incrementan la degradación de vitamina D (aumentan su requerimiento); aumentan resorción ósea; causan osteomalacia.
	Tiamina	Disminuyen su absorción intestinal.
	Vitamina C	Aumentan pérdidas urinarias.
	Cobalamina	Disminuyen su nivel sérico. Uso crónico puede causar anemia megaloblástica.
<b>Corticosteroides</b>	Calcio Fósforo Vitamina D	Inhiben la absorción intestinal y aumentan la excreción urinaria de calcio y fósforo. A altas dosis disminuyen los niveles séricos de 1,25-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> y aumentan su requerimiento. Uso prolongado causa osteoporosis.
	Nitrógeno	Tienden hacia un balance negativo de nitrógeno al aumentar su pérdida urinaria.
	Minerales	Aumentan la excreción urinaria y disminuyen los niveles séricos de zinc.
	Triglicéridos Colesterol	Aumentan sus niveles séricos.

Tabla 3 (continuación)

Droga	Nutriente	Efectos	
Contraceptivos orales	Glucosa	Aumentan su nivel plasmático. Disminuyen la tolerancia a la glucosa oral.	
	Vitamina C	Disminuyen los niveles de ácido ascórbico en plasma, plaquetas y leucocitos.	
	Acido fólico Vitamina B <sub>12</sub>	Disminuyen sus niveles séricos; pueden causar anemia megaloblástica.	
	Aminoácidos	Alteran el metabolismo de triptofano. Alteran el perfil de aminoácidos plasmáticos	
	Vitamina A Vitamina E	Aumentan sus niveles séricos.	
Salicilatos	Cobre	Aumentan su nivel sérico.	
	Vitamina C	Disminuyen sus niveles séricos y plaquetarios, y aumentan su excreción urinaria.	
	Vitamina K	Antagonizan su acción en el sistema de coagulación.	
Antibióticos	Aminoácidos	Disminuyen su absorción, especialmente de triptofano; aumentan pérdidas urinarias.	
	Penicilinas (ampicilina, carbenicilina, meticilina, oxacilina, etc.)	Potasio	En altas dosis puede causar hipocalcemia debido al arrastre de potasio en orina.
		Grasas	Oxacilina puede causar esteatorrea.
Tetraciclinas	Minerales	Inhiben la absorción intestinal de hierro, calcio, zinc y magnesio. Mecanismo: quelante de cationes divalentes, posible inhibición de la síntesis de proteínas transportadoras de hierro a nivel del enterocito.	

Tabla 3 (continuación)

Droga	Nutriente	Efectos
	Grasas	Disminuyen su absorción intestinal.
	Vitamina K	Disminuye su síntesis intestinal por bacterias.
	Vitamina C	Aumentan su pérdida urinaria y disminuyen su concentración en plasma y leucocitos.
Cloranfenicol	Hierro	Aumenta su nivel sérico, así como TIBC.
	Acido fólico Vitamina B <sub>12</sub>	Antagoniza la acción de folatos y B <sub>12</sub> , aumentando sus requerimientos.
	Vitamina B <sub>6</sub>	Aumenta sus requerimientos; puede causar neuropatía periférica.
Kanamicina	Grasas Vitaminas A-D-K Vitamina B <sub>12</sub>	Causa malabsorción de estos nutrientes.
Gentamicina	Magnesio Potasio	Aumenta las pérdidas urinarias de estos electrolitos, pudiendo producir hipomagnesemia e hipocalcemia
Neomicina	Grasas Vitaminas A-D-K Vitamina B <sub>12</sub>	Causa malabsorción de estos nutrientes. Disminuye los niveles plasmáticos de B <sub>12</sub> . Mecanismo: precipita sales biliares, interfiere con la formación de micelas.
	Hierro Calcio Potasio Sodio	Disminuye su absorción intestinal.
Paromomicina	Grasas	Disminuye su absorción y transporte linfático.
Sulfas	Acido fólico	Disminuyen la síntesis intestinal, la absorción y los niveles séricos de folatos. Antagonizan la respuesta a la administración de folatos, y en consecuencia, aumentan sus requerimientos.
Atropina	Hierro	Disminuye su absorción intestinal.

Tabla 3 (continuación)

Droga	Nutriente	Efectos
Indometacina	Vitamina C	Disminuye niveles en plasma y en plaquetas.
	Aminoácidos	Disminuye su absorción intestinal.
<b>Antiácidos</b>		
Hidróxido de Al Carbonato de Ca Bicarbonato de Na Trisilicato de Mg	Tiamina	Afecta su biodisponibilidad, ya que la tiamina es inestable a pH elevado.
	Hierro	Disminuyen absorción intestinal.
	Fósforo	Antiácidos a base de aluminio disminuyen absorción y pueden causar depleción de fosfatos.
	Vitamina A	Antiácidos a base de aluminio inhiben su absorción intestinal.
	Grasas	El carbonato de calcio puede causar esteatorrea.

- Antagonizando la acción fisiológica del nutriente. Un caso típico es el de los salicilatos, que bloquean la acción anticoagulante de la vitamina K.
- Acelerando la degradación del nutriente. Por ejemplo, drogas como los anticonvulsivantes promueven la oxidación de la vitamina D<sub>3</sub> en el hígado, ya que estimulan la actividad del sistema oxidativo P-450. Como consecuencia, este grupo de drogas afecta el metabolismo óseo y puede causar osteomalacia.
- Aumentando las pérdidas del nutriente. Un gran número de drogas aumenta la excreción urinaria de nutrientes. Tal es el caso, por ejemplo, de antibióticos como gentamicina (aumenta pérdida de electrolitos), barbitúricos (aumentan excreción urinaria de ácido ascórbico), etc. Obviamente, drogas que inhiben la absorción intestinal, causan un aumento en las pérdidas intestinales del nutriente afectado.

Los efectos nutricionales de algunos medicamentos sólo se hacen presentes cuando la droga se ingiere simultáneamente con la dieta; tal es el caso de los efectos de algunos antiácidos sobre la biodisponibilidad de

minerales. En otros casos, la acción nutricional requiere el uso de la droga por un tiempo prolongado (ej., los efectos de corticosteroides sobre el metabolismo de calcio).

El estado nutricional ejerce influencia importante sobre los efectos de drogas. Es un hecho bien demostrado que la desnutrición proteínico-energética disminuye la actividad de sistemas de detoxificación hepática, disminuyendo, por consiguiente, el umbral al que un efecto adverso o una interacción droga-nutriente se produzca (123, 124). El nivel de ingesta de proteína y energía puede afectar, asimismo, la vida media de diversos compuestos (125). El nivel de ingesta de grasas puede también afectar la biodisponibilidad de varias drogas, al desplazar las mismas de su combinación con la albúmina plasmática (126). Más raramente, las drogas interactúan con componentes no nutricionales de la dieta. La aparición de síntomas simpáticos tras la ingestión de cierto tipo de quesos (ricos en aminas biogénicas naturales) han sido descritos en personas que recibían inhibidores de MAO (127).

Las interacciones entre drogas y nutrientes adquieren particular importancia en personas de edad avanzada. Esto se debe a que: 1) es común que los ancianos reciban medicación prolongada, a menudo con más de un fármaco; 2) asimismo, es frecuente que exhiban una ingesta nutricional sólo marginalmente adecuada, ya sea debido a escasa actividad física, a problemas médicos, o a dificultades socio-culturales. El riesgo de provocar efectos nutricionales adversos debido a interacciones entre nutrientes y medicamentos debe ser planteado como parte del enfoque terapéutico para cada individuo, lo que requiere que tanto el paciente como el médico se encuentren adecuadamente informados sobre esas posibles interacciones.

El campo de las interacciones entre nutrientes y drogas ha sido recientemente revisado por Roe (128).

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se han descrito gran número de interacciones entre nutrientes, de las cuales un pequeño porcentaje tiene probada relevancia para la nutrición humana. Entre éstas se incluyen las interacciones de importancia en dieterapia, como las descritas en pacientes que reciben alimentación parenteral total, o que sufren trastornos gastrointestinales y/o pérdidas excesivas de algunos nutrientes. La demostración de interacciones de importancia a nivel poblacional es mucho más difícil, ya que requiere un efecto de magnitud suficiente como para evidenciar clínicamente los efectos de la interacción en un número apreciable de individuos. Esta circunstancia se ha observado, por ejemplo, en el caso de la inhibición de la absorción de zinc por fibra dietética, descrita en poblaciones del Medio Oriente. En América Latina, la deficiencia de hierro, aunque usualmente asociada con una ingesta marginal de proteína animal, se ve asimismo agravada por el alto contenido en fibra de las dietas típicas de la Región. En las áreas con deficiencia de vitamina A, la anemia por deficiencia de hierro se verá acentuada debido a la interacción sinérgica entre estos dos nutrientes.

En el caso de interacciones positivas, tal vez la de mayor importancia potencial para América Latina, sea la del hierro con ácido ascórbico.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto el enorme efecto favorecedor de la absorción de hierro no hemínico que tiene la vitamina C (129). Dicho nutriente se halla presente en alimentos de costo relativamente bajo y disponibles prácticamente en todos los países de la Región. A pesar de ello, para que esta interacción sea efectiva, el hierro y el ácido ascórbico deben ingerirse simultáneamente. Por el contrario, prácticas tales como ingerir café o té con la comida principal, inhibirán la absorción del hierro no hemínico presente en los alimentos (36, 37). Se trata, por lo tanto, de modificar hábitos alimentarios para evitar interacciones adversas y fomentar aquéllas favorables.

## SUMMARY

### INTERACTIONS BETWEEN DIET CONSTITUENTS

A large number of dietary interactions are described in this article. Of these, only a relatively small number have been proved of relevance for human nutrition, under the conditions of real diets. These interactions most often occur at the intestinal lumen, but they may also take place during the utilization or storage of nutrients. Traditional diets of developing countries, which usually include nonrefined cereals and other sources of fiber, may inhibit the bioavailability of mineral nutrients, contributing to specific deficiencies. Drug-nutrient interactions may also affect the nutritional status, particularly in population groups such as the elderly, who frequently receive prolonged medication and may have an inadequate food intake.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cook, J. D. & E. R. Mosen. Vitamin C, the common cold, and iron absorption. *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**: 235-241, 1977.
2. Arroyave, G., F. Viteri, M. Béhar & N. S. Scrimshaw. Serum and liver vitamin A palmitate in severe protein malnutrition (kwashiorkor). *Am. J. Clin. Nutr.*, **9**: 180-185, 1961.
3. Gronowska-Senger, A. & G. Wolf. Effect of dietary protein on the enzyme from rat and human intestine which converts  $\beta$ -carotene to retinol. *J. Nutr.*, **100**: 300-308, 1970.
4. Smith, F. R., R. Suskind, O. Thanankul, C. Leitzmann, D. S. Goodman & R. Olson. Plasma vitamin A, retinol-binding protein and prealbumin in protein-calorie malnutrition. III. Response to varying dietary treatment. *Am. J. Clin. Nutr.*, **28**: 732-738, 1975.
5. Glover, J. & H. Muhilal. Nutritional factors affecting the biosynthesis of retinol-binding protein in the liver and its release into plasma. *Int. J. Vitamin Nutr. Res.*, **46**: 239-243, 1976.
6. Wolzak, A. & R. Bressani. Efecto de la calidad y cantidad de proteína dietaria en la tasa de depleción de vitamina A, y disponibilidad biológica de precursores de vitamina A. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, **36**: 415-431, 1986.
7. Roels, O. A., M. Trout & R. Dujacquier. Carotene balances on boys in Ruanda where vitamin A deficiency is prevalent. *J. Nutr.*, **65**: 115-127, 1958.
8. Richardson, G. G. & D. A. Cook. Effect of dietary fat on beta-carotene bioavailability. *Fed. Proc.*, **42**: 811, 1983 (Abstract).

9. Young, M. L., G. V. Mitchell & J. S. Adkins. Effect of high dietary level of vitamin E on vitamin A toxicity in rats. *Fed. Proc.*, **31**: 713, 1972 (Abstract).
10. Soliman, M. K. High vitamin A dosage. *Int. J. Vitamin Nutr. Res.*, **42**: 389-393, 1972.
11. Guggenheim, K. The biological values of carotene from various sources and the effect of vitamin E on the utilization of carotene and of vitamin A. *Biochem. J.*, **38**: 260-264, 1944.
12. Jagadeesan, V. & V. Reddy. Interrelationship between vitamins E and A: A clinical study. *Clin. Chim. Acta*, **90**: 71-74, 1978.
13. Sondegaard, E. The influence of vitamin E on the expenditure of vitamin A from the liver. *Experientia*, **28**: 773-774, 1972.
14. Oaks, L., R. M. Russell & R. A. Jacob. Decreased serum vitamin A levels during vitamin E supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 716, 1978. (Abstract).
15. Garret-Laster, M., L. Oaks, R. M. Russell & E. Oaks. A lowering effect of pharmacological dose of vitamin E on serum vitamin A in normal adults. *Nutr. Res.*, **1**: 559-564, 1981.
16. Morrison, S. A., R. M. Russell, E. A. Carney & E. V. Oaks. Zinc deficiency: A cause of abnormal dark adaptation in cirrhotics. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 276-281, 1978.
17. Miller, L. T., J. E. Leklem & T. D. Schultz. Effect of dietary protein on the metabolism of vitamin B<sub>6</sub> in humans. *J. Nutr.*, **115**: 1663-1672, 1985.
18. Fisher, J. H., R. A. Willis & B. E. Haskell. Effect of protein quality on vitamin B<sub>6</sub> status in the rat. *J. Nutr.*, **114**: 786-791, 1984.
19. Lindberg, A. S., J. E. Leklem & L. T. Miller. The effect of wheat bran on the bio-availability of vitamin B<sub>6</sub> in young men. *J. Nutr.*, **113**: 2578-2586, 1983.
20. Lambelet, P., E. Saucy & J. Löliger. Chemical evidence for interactions between vitamins E and C. *Experientia*, **41**: 1384-1388, 1985.
21. Bjorn-Rasmussen, E. & L. Hallberg. Effect of animal proteins on the absorption of food iron in man. *Nutr. Metab.*, **23**: 192-202, 1979.
22. Martínez-Torres, C. & M. Layrisse. Effect of amino acids on iron absorption from a staple vegetable food. *Blood*, **35**: 669, 1970.
23. Martínez-Torres, C., E. Romano & M. Layrisse. Effect of cysteine on iron absorption in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**: 322-327, 1981.
24. Hallberg, L. & L. Rossander. Absorption of iron from Western-type lunch and dinner meals. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**: 502-509, 1982.
25. Derman, D. P., T. H. Bothwell, J. D. Torrance *et al.* Iron absorption from maize (*Zea mays*) and sorghum (*Sorghum vulgare*) beer. *Br. J. Nutr.*, **43**: 271-279, 1980.
26. Monsen, E. R. & J. D. Cook. Food iron absorption in human subjects. IV. The effect of calcium and phosphate salts on the absorption of non-heme iron. *Am. J. Clin. Nutr.*, **29**: 1142-1148, 1976.
27. Prasad, A. S., C. J. Brewer, E. B. Schoomaker & P. Rabbani. Hypocuperemia induced by zinc therapy in adults. *JAMA*, **240**: 2166-2168, 1978.
28. Crofton, R. W., D. Gvozdanovic & P. J. Aggett. A study of the effect of zinc on iron absorption in man. *Proc. Nutr. Soc.*, **41**: 17, 1962. (Abstract).
29. Lynch, S. R. & J. D. Cook. Interaction of vitamin C and iron. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **355**: 32-44, 1980.
30. Roeser, H. P. The role of ascorbic acid in the turnover of storage iron. *Semin. Hematol.*, **20**: 91-100, 1983.
31. Bridges, K. R. & K. E. Hoffman. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J. Biol. Chem.*, **261**: 14273-14277, 1986.

32. Hodges, R. E., H. E. Sauberlich, J. E. Canham, D. L. Wallace, R. B. Rucker, L. A. Mejía & M. Mohanram. Hematopoietic studies in vitamin A deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**: 876-885, 1978.
33. Mejía, L. A., R. E. Hodges, G. Arroyave, F. Viteri & B. Torún. Vitamin A deficiency and anemia in Central American children. *Am. J. Clin. Nutr.*, **30**: 1175-1184, 1977.
34. Mejía, L. A., R. E. Hodges & R. B. Rucker. Role of vitamin A in the absorption, retention and distribution of iron in the rat. *J. Nutr.*, **109**: 129-137, 1979.
35. Mejía, L. A. & G. Arroyave. The effect of vitamin A fortification of sugar on iron metabolism in pre-school children in Guatemala. *Am. J. Clin. Nutr.*, **36**: 87-93, 1982.
36. Disler, P. B., S. R. Lynch, R. W. Charlton, J. D. Torrance, T. H. Bothwell, R. B. Walker & F. Mayet. The effect of tea on iron absorption. *Gut*, **16**: 193-200, 1975.
37. Morck, T. A., S. R. Lynch & J. D. Cook. Inhibition of food absorption by coffee. *Am. J. Clin. Nutr.*, **37**: 416-420, 1983.
38. Torrance, J. D., M. Gillooly, W. Mills, F. Mayet & T. H. Bothwell. Vegetable polyphenols and iron absorption. In: *Biochemistry and Physiology of Iron*. P. Saltman and J. Hegenauer (Eds.). New York, N. Y., Elsevier, 1982, p. 819-820.
39. Rozo, M. P., J. Vélez & L. A. García. Efecto de los polifenoles de la pulpa de café en la absorción de hierro. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, **35**: 287-296, 1985.
40. Sandstrom, B., B. Arvidsson, A. Cederblad & E. Bjorn-Rasmussen. Zinc absorption from composite meals. I. Significance of wheat extraction rate, zinc, calcium and protein content in meals based on bread. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**: 739-745, 1980.
41. Golden, B. E. & M. H. N. Golden. Plasma zinc, rate of weight gain and the energy cost of tissue deposition in children recovering from severe malnutrition on a cow's milk or soya protein-based diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**: 892-899, 1981.
42. Cossack, Z. T. & A. S. Prasad. Effect of protein source on the bioavailability of zinc in human subjects. *Nutr. Res.*, **3**: 23-31, 1983.
43. Solomons, N. W., M. Janghorbani, B. T. Ting, F. H. Steinke, M. Christensen, R. Bijlani, N. Istfan & V. R. Young. Bioavailability of zinc from a diet based on isolated soy protein: Application in young men of the stable isotope tracer <sup>70</sup>Zn. *J. Nutr.*, **112**: 1809-1816, 1982.
44. Wise, A. & D. J. Gilbert. Binding of cadmium and lead to the calcium-phytate complex *in vitro*. *Toxicol. Lett.*, **9**: 45-50, 1981.
45. Suso, F. A. & H. M. Edwards. Binding of EDTA, histidine and acetylsalicylic acid to zinc-protein complex in intestinal content, intestinal mucosa and blood plasma. *Nature*, **236**: 230-232, 1972.
46. Milne, D. B., W. K. Canfield, J. R. Mahalko & H. H. Sandstead. Effect of oral folic acid supplements of zinc, copper and iron absorption and excretion. *Am. J. Clin. Nutr.*, **39**: 535-539, 1984.
47. Simmer, K., C. James & R. P. H. Thompson. Are iron-folate supplements harmful? *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**: 122-125, 1987.
48. Meadows, S. N. J., S. L. Grainger, W. Rusc, P. W. N. Keeling & R. P. H. Thompson. Oral iron bioavailability of zinc. *Br. J. Nutr.*, **187**: 1013-1014, 1983.
49. Solomons, N. W., J. S. Marchini, R. M. Duarte Favaro, H. Vannuchi & J. E. Dutra de Oliveira. Studies on the bioavailability of zinc in humans: Intestinal interaction of tin and zinc. *Am. J. Clin. Nutr.*, **37**: 566-571, 1983.

50. Solomons, N. W., R. A. Jacob, O. Pineda & F. E. Viteri. Studies on the bioavailability of zinc in man. I. Effects of the Guatemalan diet and of the iron-fortifying agent, NaFeEDTA. *J. Nutr.*, **109**: 1519-1528, 1979.
51. Solomons, N. W. & R. A. Jacob. Studies on the bioavailability of zinc in humans. IV. Effect of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**: 475-482, 1981.
52. Solomons, N. W. Competitive mineral-mineral interactions in the intestine: Implications for zinc absorption in humans. In: **Nutritional Bioavailability of Zinc**. G. E. Inglett (Ed.). Washington, D. C., ACS Press, 1984, p. 247-271.
53. Yip, R., J. D. Reeves, B. Lonnerdal, C. L. Keen & P. Dallman. Does iron supplementation compromise zinc nutrition in healthy infants? *Am. J. Clin. Nutr.*, **42**: 683-687, 1985.
54. Johnson, M. A., M. Baier & J. L. Greger. Effect of dietary tin on zinc, copper, iron, manganese and magnesium metabolism of adult males. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**: 1332-1338, 1981.
55. Bodwell, C. E., C. W. Miles, E. R. Morris, W. Mertz, J. J. Canary & E. S. Prather. Long-term consumption by children, women and men of beef extended with soy protein: Serum ferritin and zinc levels. *Fed. Proc.*, **42**: 529, 1983. (Abstract).
56. Morris, E. R. & R. Ellis. Effect of dietary phytate/zinc molar ratio on growth and bone zinc response of rats fed semi-purified diets. *J. Nutr.*, **110**: 1037-1045, 1980.
57. Nahapetian, A. & V. R. Young. Metabolism of 14-C-phytate in rats: effect of low and high dietary calcium intake. *J. Nutr.*, **110**: 1458-1472, 1980.
58. Wise, A. Dietary factors determining the biological activity of phytate. *Nutr. Abstr. Rev. Clin. Nutr.*, **53**: 791-806, 1983.
59. Snedeker, S. M., S. A. Smith & J. L. Greger. Effect of dietary calcium and phosphorus levels on the utilization of iron, copper and zinc by adult males. *J. Nutr.*, **112**: 136-143, 1982.
60. Casey, C. E., P. A. Walravens & K. M. Hambridge. Availability of zinc: Loading test with human milk, cow's milk and infant formulas. *Pediatrics*, **68**: 394-396, 1981.
61. Mills, C. F. Dietary interactions involving the trace elements. *Annual Rev. Nutr.*, **5**: 173-193, 1985.
62. Prasad, A. S. Deficiency of zinc in man and its toxicity. In: **Trace Elements in Human Health and Disease**. A. S. Prasad and D. Oberleas (Eds.). New York, N. Y., Academic Press, 1976, p. 1-20.
63. Freeland-Graves, J. H., M. L. Ebangit & P. J. Hendrikson. Alterations in zinc absorption and salivary sediment zinc after a lacto-ovo-vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**: 1757-1766, 1980.
64. Forbes, R. M., J. W. Erdman, H. M. Parker, H. Kondo & S. K. Ketelseon. Bioavailability of zinc in coagulated soy protein (Tofu) to rats and effect of dietary calcium at a constant phytate:zinc ratio. *J. Nutr.*, **113**: 205-210, 1983.
65. McDonald, J. T. & S. Margen. Wine versus ethanol in human nutrition. IV. Zinc balance. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**: 1096-1102, 1980.
66. Allen, L. H., R. S. Bartlett & G. D. Block. Reduction of renal calcium reabsorption in man by consumption of dietary protein. *J. Nutr.*, **109**: 1345-1350, 1979.
67. Mahalco, J. R., H. H. Sandstead, L. K. Johnson & D. B. Milne. Effect of a moderate increase in dietary protein on the retention and excretion of Ca, Cu, Fe, Mg, P, and Zn by adult males. *Am. J. Clin. Nutr.*, **37**: 8-14, 1983.
68. Wilkinson, R. Absorption of calcium, phosphorus and magnesium. In: **Calcium**

- Phosphate and Magnesium Metabolism.** B. E. C. Nordin (Ed.). Edinburgh, Churchill Livingstone, 1976, p. 36-112.
69. Ismail-Beigi, F., J. G. Reinhold, B. Faraji & P. Abadi. Effects of cellulose added to diets of low and high fiber content upon the metabolism of calcium, magnesium, zinc and phosphorus by man. *J. Nutr.*, **107**: 510-518, 1977.
  70. Reinhold, J. G., B. Faraji, P. Adabi & F. Ismail-Beigi. Decreased absorption of calcium, magnesium, zinc and phosphorus by humans due to increased fiber and phosphorus consumption as wheat bread. *J. Nutr.*, **106**: 493-503, 1976.
  71. Sandberg, A. S., C. Hasselblad, K. Hasselblad & L. Hulten. The effect of wheat bran on the absorption of minerals in the small intestine. *Br. J. Nutr.*, **48**: 185-191, 1982.
  72. James, W. P. T., W. J. Branch & D. A. T. Southgate. Calcium binding by dietary fibre. *Lancet*, **1**: 638-639, 1978.
  73. Pansu, D., Y. Dupuys, J. Bernard, & P. Fournier. Lactose et utilisation du calcium chez l'homme. *CR. Acad. Sci (Paris)*, **264**: 2207-2210, 1967.
  74. Norman, D. A., S. G. Morawski & J. S. Fordtran. Influence of glucose, fructose and water movement on calcium absorption in the jejunum. *Gastroenterology*, **78**: 22-25, 1980.
  75. Caballero, B., N. W. Solomons, B. Torún & O. Pineda. Calcium metabolism in children recovering from severe protein-energy malnutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **5**: 740-745, 1986.
  76. Spencer, H., N. Rubio, L. Kramer, C. Norris & D. Osis. Effect of zinc supplements on the intestinal absorption of calcium. *J. Am. Coll. Nutr.*, **6**: 47-51, 1987.
  77. Muldowney, F. P., R. Freaney & M. F. Moloney. Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. *Kidney. Intl.*, **22**: 292-296, 1982.
  78. Silver, J., M.M. Friedlaender, D. Rubinger & M.M. Popovtzer. Sodium-dependent idiopathic hypercalciuria in renal-stone former. *Lancet*, **ii**: 484-486, 1983.
  79. Gastenmiller, J. J. M., R. P. Mensink, L. Van der Heijden, T. Kouwenhoven, G. A. J. Hautrast, P. W. de Leeuw & G. Schaafsma. The effect of dietary sodium on urinary calcium and potassium excretion in normotensive men with different calcium intakes. *Am. J. Clin. Nutr.*, **41**: 52-60, 1985.
  80. Greger, J. L. & S. M. Snedeker. Effect of dietary protein and phosphorus levels on the utilization of zinc, copper and manganese by adult males. *J. Nutr.*, **110**: 2243-2253, 1980.
  81. Fields, M., R. J. Ferretti, J. C. Smith & S. Reiser. Effect of copper deficiency on metabolism and mortality in rats fed sucrose or starch diets. *J. Nutr.*, **113**: 1335-1345, 1983.
  82. Johnson, M. A. & J. M. Gratzek. Influence of sucrose and starch on the development of anemia in copper- and iron-deficient rats. *J. Nutr.*, **116**: 2443-2452, 1986.
  83. Reiser, S., J. C. Smith, W. Mertz, J. T. Holbrok, D. J. Schofield, A. S. Powell, W. K. Canfield & J. J. Canary. Indices of copper status in humans consuming a typical American diet containing either fructose or starch. *Am. J. Clin. Nutr.*, **42**: 242-251, 1985.
  84. Finley, E. B. & F. L. Cerklewski. Influence of ascorbic acid supplementation on copper status in young men. *Am. J. Clin. Nutr.*, **37**: 553-556, 1983.
  85. Hunt, C. E. & W. W. Carlton. Cardiovascular lesions associated with experimental copper deficiency in the rabbit. *J. Nutr.*, **87**: 385-393, 1965.
  86. VanCampen, D. R. & E. Gross. Influence of ascorbic acid on the absorption of copper by rats. *J. Nutr.*, **95**: 617-622, 1968.

87. Klevay, L.M. Hypercholesterolemia due to ascorbic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **151**: 579-582, 1976.
88. Sandstead, H.H. Copper bioavailability and requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**: 809-814, 1982.
89. Pfeiffer, C.C. & E.H. Jenney. Excess oral zinc in man lowers copper levels. *Fed. Proc.*, **37**: 324, 1978. (Abstract).
90. Greger, J.L., S.C. Zaikis, R.P. Abernathy, O.A. Bennett, & J. Huffman. Zinc, nitrogen copper, iron and manganese balance in adolescent females fed two levels of zinc. *J. Nutr.*, **108**: 1449-1456, 1978.
91. Taper, J.L., M.L. Hinners, & S.J. Ritchey. Effects of zinc intake on copper balance in adult females. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**: 1077-1082, 1980.
92. Drews, L.M., C. Kies, & H.M. Fox. Effect of dietary fiber on copper, zinc and magnesium utilization by adolescent boys. *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**: 1893-1897, 1979.
93. Seelig, M.G. The requirement of magnesium by the normal adult. *Am. J. Clin. Nutr.*, **14**: 342-390, 1964.
94. Weaver, C.M. & G. Evans. Nutrient interactions and hypertension. *Food Tech.*, **40**: 99-101, 1986.
95. Thomas, B. Nutritional-physiological views of processing cereal products. *Qualitas Plant. Mater Vegetables*, **15**: 360-371, 1968.
96. Erdman, J.W. Jr., K.E. Weingartner, G.C. Mustakas, R.D. Schmutz, H.M. Parker, & R.M. Forbes. Zinc and magnesium bioavailability from acid-precipitated and neutralized soybean protein products. *J. Food. Sci.*, **45**: 1193-1199, 1980.
97. Ketelsen, S.M., M.A. Stuart, C.M. Weaver, R.M. Forbes & J.W. Erdman. Bioavailability of zinc to rats from defatted soy flour, acid precipitated soy concentrate and neutralized soy concentrate as determined by intrinsic and extrinsic labeling techniques. *J. Nutr.*, **114**: 536-542, 1984.
98. Grimes, D.S. & J. Goddard. Gastric emptying of whole-meal and white bread. *Gut*, **18**: 725-729, 1977.
99. Haber, G.B., K.M. Heaton, D. Murphy, & L. Burroughs. Depletion and disruption of dietary fibre. Effects on satiety, plasma glucose and serum insulin. *Lancet*, **2**: 679-682, 1977.
100. McCance, R.A., K.M. Prior, & E.M. Widdowson. A radiological study on the rate of passage of brown and white bread through the digestive tract of man. *Br. J. Nutr.*, **7**: 98-104, 1953.
101. Leeds, A.R. Modification of intestinal absorption by dietary fiber and fiber components. In: *Dietary Fiber in Health and Disease*. G.V. Yahouny and D. Kritchevsky (Eds.). New York, N.Y., Plenum Press, 1982, p. 53-71.
102. Jenkins, D.J.A., T.M.S. Wolever, R.H. Taylor, H. Ghafari, A.L. Jenkins, H. Baker, & M.J.A. Jenkins. Rate of digestion of foods and postprandial glycemia in normal and diabetic subjects. *Br. Med. J.*, **281**: 14-17, 1980.
103. Miranda, P.M. & D.L. Horwitz. High fiber diets in the treatment of diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.*, **88**: 482-486, 1978.
104. Morgan, L.M., T.J. Goulder, D. Tsiolakis, V. Marks, & K.B.M.M. Alberti. The effect of unabsorbable carbohydrate on gut hormones. *Diabetologia*, **17**: 85-89, 1979.
105. Lichtenberger, L.M. Importance of food in the regulation of gastrin release and formation. *Am. J. Physiol.*, **243**: G429-G441, 1982.
106. Schneeman, B.O. Pancreatic and digestive function. In: *Dietary Fiber in Health and Disease*. G.V. Vahouny and D. Kritchevsky (Eds.). New York, N.Y., Plenum Press, 1982, p. 73-83.

107. Vahouny, G.V. & M.M. Cassidy. Dietary fiber and absorption of nutrients. *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, **180**: 432-446, 1985.
108. Brown, R.C., J. Kelleher, & M.S. Losowsky. The effect of pectin on the structure and function of rat small intestine. *Br. J. Nutr.*, **42**: 357-365, 1979.
109. Thomsen, L.L. & C. Tasmén-Jones. Disaccharidase levels of rat jejunum are altered by dietary fiber. *Digestion*, **23**: 253-258, 1982.
110. Oku, T., F. Konishi, & N. Hosaya. Mechanism of inhibitory effect of unavailable carbohydrate on intestinal calcium absorption. *J. Nutr.*, **112**: 410-415, 1982.
111. Elsenhans B., U. Sufke, R. Blume, & W.F. Caspary. *In vitro* inhibition of rat intestinal surface hydrolysis of disaccharides and dipeptides by guaran. *Digestion*, **21**: 98-103, 1981.
112. Johnson, I.T. & J.M. Gee. Effect of gel-forming gums on the intestinal unstirred layer and sugar transport *in vitro*. *Gut*, **22**: 398-403, 1981.
113. Sigleo, S., M.J. Jackson & G. V. Vahouny. Effect of dietary fiber constituent on intestinal morphology and nutrient transport. *Am. J. Physiol.*, **246**: G34-G39, 1984.
114. Gerencser, G.A., J. Cerda, C. Burgin, M.M. Baig & R. Guild. Unstirred water layers in rat intestine: Effects of pectin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **176**: 183-186, 1984.
115. Kritchevsky, D. & J.A. Story. Binding of bile salts *in vitro* by non-nutritive fiber. *J. Nutr.*, **104**: 458-462, 1974.
116. Vahouny, G.V., R. Tombes, M.M. Cassidy, D. Kritchevsky, & L.L. Gallo. Binding of bile salts, phospholipids and cholesterol from mixed micelles by bile acid sequestrants and dietary fibers. *Lipids*, **15**: 1012-1018, 1980.
117. Jenkins, D.J.A., T.M.S. Wolever, A.R. Leeds, M.A. Gassull, P. Haisman, J. Dilawari, D.C. Goff, & G.L. Metz. Dietary fibers, fibre analogues and glucose tolerance: Importance of viscosity. *Br. Med. J.*, **1**: 1392-1394, 1978.
118. O'Dea, K., P.J. Nestel, & L. Antonoff. Physical factors influencing postprandial glucose and insulin response to starch. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**: 760-765, 1980.
119. Muñoz, J.M., H.H. Sanstead & R.A. Jacob. Effect of dietary fiber on glucose tolerance of normal men. *Diabetes*, **28**: 496-502, 1979.
120. Schwartz, S.E., C. Starr, S. Bachman & P.G. Holtzapfle. Dietary fiber decreases cholesterol and phospholipid synthesis in rat intestine. *J. Lipid. Res.*, **24**: 746-752, 1983.
121. Olszyna-Marzys, A.E., M. de Campos, M.T. Farvar & M. Thomas. Residuos de plaguicidas clorados en la leche humana en Guatemala. *Bol. Ofic. Sanit. Panamer.*, **74**: 93-107, 1973.
122. Cole, H.H., G.H. Gass, J. Gerrits, H.D. Hafs, W.H. Hale, R.L. Preston & L.C. Ulberg. On the safety of estrogen hormone residues in edible animal products. *Bioscience*, **25**: 19-25, 1975.
123. Shackman, R.A. Nutritional influences on the toxicity of environmental pollutants. *Arch. Environ. Health*, **28**: 105-113, 1974.
124. Raheja, K.L., C. Cho, & N. Hirose. Effect of nutritional status on propylthiouracyl-induced protection against acetaminophen hepatotoxicity in the rat. *Drug-Nutrient Intreact.*, **5**: 21-31, 1987.
125. Alvares, A.P., K.E. Anderson, A.H. Conney & A. Kappas. Interactions between nutritional factors and drug biotransformations in man. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **73**: 2501-2504, 1976.
126. Spector, A.A., E.C. Santos, J.D. Ashbrook & J.E. Fletcher. Influence of free fatty acid concentration on drug binding to plasma albumin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **226**: 247-258, 1973.

127. Milne, A.A. Monoamine oxidase inhibitors and pressor amines in foods. *Can. Dietet. Assoc. J.*, **34**: 40-50, 1973.
128. Roe, D.A. Drug effects on nutrient absorption, transport and metabolism. *Drug-Nutrient. Interact.*, **4**: 117-135, 1985.
129. Hallberg, L. & L. Rossander. Improvement of iron nutrition in developing countries: Comparison of adding meat, soy protein, ascorbic acid, citric acid, and ferrous sulphate on iron absorption from a simple Latin American-type of meal. *Am. J. Clin. Nutr.*, **39**: 577-583, 1984.