



Revista Chilena de Nutrición

ISSN: 0716-1549

sochinut@tie.cl

Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y
Toxicología
Chile

Gaitán C., Diego; Olivares G., Manuel; Arredondo O., Miguel; Pizarro A., F
BIODISPONIBILIDAD DE HIERRO EN HUMANOS
Revista Chilena de Nutrición, vol. 33, núm. 2, agosto, 2006
Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46914632003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

BIODISPONIBILIDAD DE HIERRO EN HUMANOS

IRON BIOAVAILABILITY IN HUMANS

Diego Gaitán C., Manuel Olivares G., Miguel Arredondo O., F Pizarro A.

Laboratorio de Micronutrientes Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA),
Universidad de Chile.

ABSTRACT

Iron (Fe) deficiency is one of principal problems of public health associated with nutrition, specially in the developing countries where the content of heme iron (Fe-Hem) of diets is very low and the Fe non heme (Fe-No Hem) has a bioavailability that usually is low, due to the fact that it is influenced by several inhibitors found in diets rich on vegetables and poor on meats. The aim of this article is to discuss aspects related to the interactions of the Fe and other compounds that modify the bioavailability of this metal, specially in the form of Fe-No Hem, in addition, some key concepts to understand the role of the liver in the regulation of the absorption of this micromineral are discussed.

Key Words: *Iron absorption; heme iron, non heme iron, enterocyte, humans.*

RESUMEN

La deficiencia de Fe continua siendo uno de lo principales problemas de salud pública asociados a la nutrición, especialmente en los países en vías de desarrollo donde las dietas tienen bajo contenido de Fe-Hem y alto aporte de Fe-No Hem. Este último tiene una biodisponibilidad que usualmente es baja, debido a que está afectada por los inhibidores presentes en las dietas ricas en productos de origen vegetal y pobres en carnes. El objetivo de esta revisión es discutir los aspectos relacionados con las interacciones del Fe dietario y otros compuestos que modifican la biodisponibilidad del metal, especialmente en la forma de Fe-No Hem, además, se abordan algunos conceptos claves para entender el papel del hígado en la regulación de la absorción de este micromineral.

Palabras claves: Absorción de Hierro, Hierro Hemínico, Hierro no Hemínico, Enterocito, Humanos.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de hierro (Fe) continua siendo uno de los principales problemas de salud pública, aún en países desarrollados. Durante los primeros años de vida, esta deficiencia nutricional afecta el desarrollo cognitivo de los individuos y en la edad adulta, disminuye la capacidad productiva (1); además, en las mujeres embarazadas, se ha asociado la deficiencia del mineral con el riesgo de tener niños con bajo peso al nacer y de muerte materna durante el parto y el puerperio, dato relevante, si se tiene en cuenta que el 40% de las mujeres en los países en vías de desarrollo sufre de anemia ferropénica (2).

Estos problemas afectan directamente la situación socioeconómica de los países en vías de desarrollo. Por este motivo, los esfuerzos destinados a mejorar la nutrición del Fe en Latinoamérica son una de las prioridades de trabajo en materia de salud pública. Este artículo actualiza los conocimientos sobre los aspectos más relevantes implicados en la absorción y biodisponibilidad del Fe.

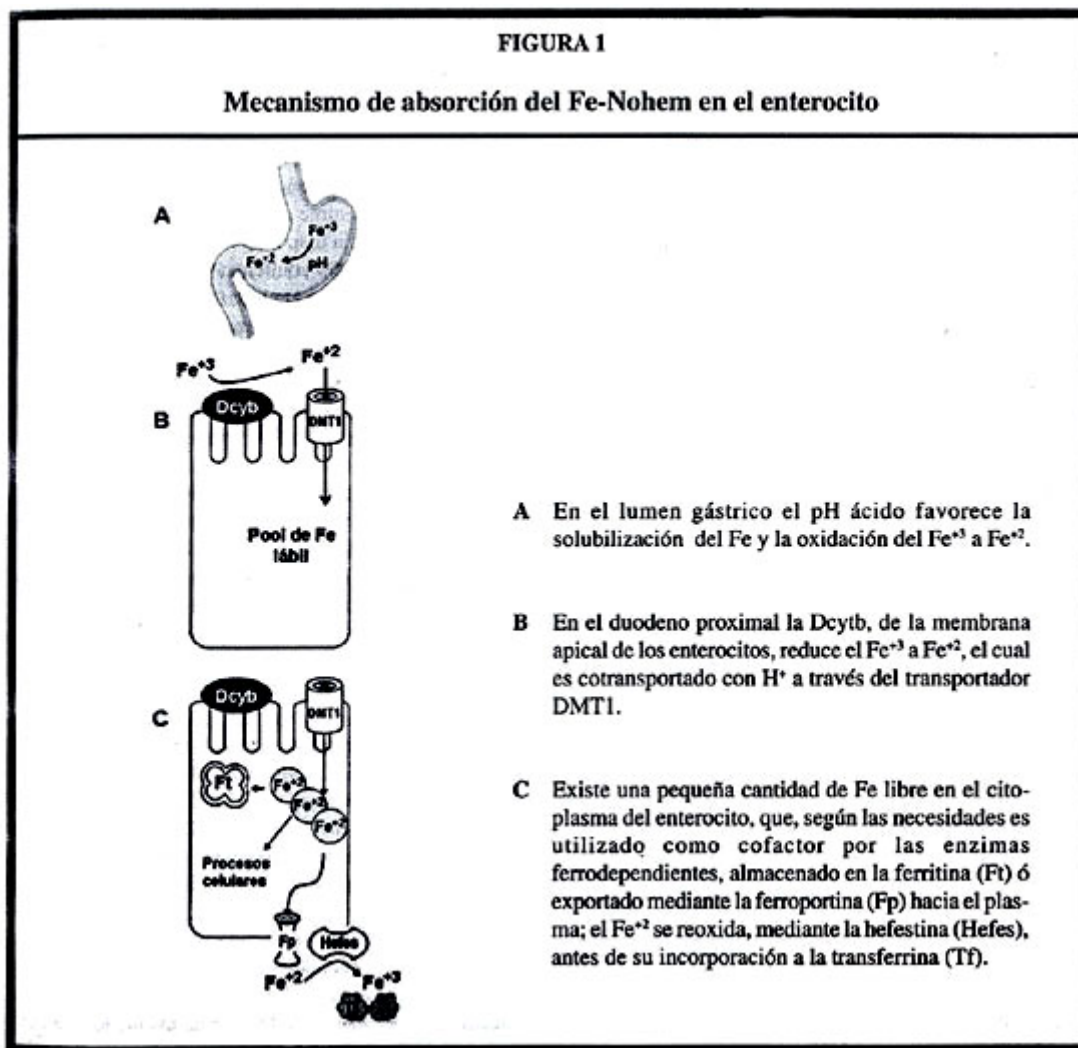
El Fe es el cuarto elemento más abundante en la superficie terrestre (5%), en donde se encuentra en la forma de isótopos estables ^{54}Fe (~5,8% del Fe total), ^{57}Fe (~2,2%), ^{58}Fe (~0,28%) y ^{56}Fe (91,7%). Además, existen dos isótopos radioactivos, el ^{55}Fe y el ^{59}Fe , que emiten radiaciones K y gama, respectivamente. Los isótopos estables ^{57}Fe , ^{58}Fe y los isótopos radioactivos ^{55}Fe y ^{59}Fe se utilizan para estudiar la biodisponibilidad del metal (3). Desde el punto de vista biológico, las dos formas relevantes de Fe son el oxidado o férrico (Fe^{+3}) y el reducido o ferroso (Fe^{+2}). En el estado oxidado y a un pH mayor de 4, el Fe es muy insoluble, debido a que se comporta como un ácido débil y es fácilmente quelado por otros compuestos (4).

En un hombre adulto la cantidad aproximada de Fe es de 4 g, distribuidos en: la hemoglobina (~2,5 g), las reservas principalmente hepáticas (~1 g) y en la mioglobina y otras proteínas enzimáticas que son dependientes del metal (~0,3 g). Diariamente, un adulto sano pierde ~0,025% de su Fe total (equivalente a 1 mg), el cual debe ser reemplazado por la dieta (5); estas pérdidas son producidas por la descamación de las células epidérmicas y epiteliales del tracto gastrointestinal y por el micro sangramiento fisiológico intestinal, para el caso de las mujeres, los niños y adolescentes en crecimiento esta cifra aumenta debido al sangrado menstrual y a las necesidades del crecimiento (6).

En la dieta humana el Fe se encuentra como hierro hemínico (Fe-Hem) en las carnes, o como hierro no hemínico (Fe-No Hem) en los alimentos de origen vegetal, las sales minerales y algunos alimentos de origen animal como la leche, y los huevos. El Fe-No Hem es la mayor fuente del mineral en la dieta de las poblaciones de los países en vías de desarrollo. El Fe-Hem se halla en las carnes (rojas y blancas) y la sangre, también existe un contenido muy bajo de Fe-Hem en las semillas de las plantas, asociado a los anillos tetrapirrólicos de la clorofila, el sirohemo, la fitocromobilina e incluso al grupo Hem (7).

Los mecanismos mediante los cuales el tracto gastrointestinal capta el Fe-No Hem son: 1) solubilización y reducción en el medio ácido gástrico (8); 2) absorción en el duodeno proximal (a pH básico el Fe tiende a formar precipitados con factores intraluminales y componentes de la dieta, disminuyendo su solubilidad, y por ende reduciendo su absorción. Por este motivo, el Fe-No Hem se absorbe mayoritariamente en el duodeno proximal); 3) reducción de Fe^{+3} a Fe^{+2} en el borde en cepillo, la cual se realiza por una oxidoreductasa (citocromo b reductasa duodenal), conocida como Dcytb; 4) co-transporte de Fe^{+2} e H^{+} a través del transportador de metales divalentes (DMT1), ubicado en la membrana apical del enterocito, el Fe^{+3} no es transportado a través del DMT1; 5) según las necesidades corporales del nutriente, se

almacena en la proteína citoplasmática ferritina (Ft), se utiliza en los procesos metabólicos celulares ó se transporta hacia la sangre; 6) el eflujo del Fe desde el enterocito hacia la sangre se realiza a través de la membrana basolateral mediante la proteína transportadora ferroportina (Fp), luego es reoxidado a Fe^{+3} por una de dos proteínas dependientes de cobre la Hefestina (Hefes) o la ceruloplasmina, finalmente, es captado y transportado hacia los tejidos periféricos por la proteína plasmática transferrina (Tf) (9, 10). La figura 1 resume los pasos mediante los cuales el Fe-No Hem es absorbido por la mucosa intestinal.



Se ha postulado también una vía de absorción para el Fe^{+3} a través de la membrana apical del enterocito, la cual involucraría a dos proteínas: una de la familia de las β_3 integrinas y otra conocida como molibferrina, sin embargo, actualmente no existe consenso sobre la participación de esta vía en la homeostasis del Fe (11).

El Fe-Hem solamente es solubilizado en la cámara gástrica y, sin ser modificado, se transporta en compañía del anillo de protoporfirina hacia el duodeno en donde es absorbido. Recientemente se ha descrito una proteína transportadora intestinal para el Fe-Hem, la HCP-1 (Hem Carrier Protein) (12). Luego de que el Fe-Hem ingresa al citoplasma del enterocito, la enzima hem oxigenasa libera los iones del metal y los hace indistinguibles del Fe-No Hem,

conformando un pool común conocido como Fe lábil, el cual se almacena en la Ft, se utiliza en los procesos metabólicos de la célula ó se exporta por medio de la Fp (5, 10).

La biodisponibilidad, definida como la eficiencia con la cual el Fe obtenido de la dieta es utilizado biológicamente (13), 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 (14-17). 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.

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 ^{55}Fe o ^{59}Fe , o bien de los isótopos estables ^{57}Fe o ^{58}Fe , 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 (3).

A pesar del alto contenido de Fe-No Hem 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, compete por el transportador DMT1 en la membrana apical del enterocito o afecta 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 (10, 15, 17, 18).

COMPUESTOS QUE AUMENTAN LA BIODISPONIBILIDAD DEL HIERRO

El ácido ascórbico (AA): varios ácidos orgánicos 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 Hem y mantener su solubilidad a pH alto, por lo tanto, aumentan la cantidad de Fe^{+2} soluble en el lumen duodenal (19).

De este grupo es importante resaltar al AA o vitamina C, al cual, desde hace varios años se le reconoce su papel favorecedor de la absorción del Fe (20). Se ha observado que soluciones con concentraciones de AA de hasta 10 a 1 con respecto a Fe aumentan la biodisponibilidad del Fe en forma directamente proporcional, en relaciones mayores el efecto se atenúa ya que se alcanza un plateau (21). Estudios realizados por el grupo de Hallberg en diferentes tipos de dietas sugieren que el efecto promotor del ácido ascórbico se observa más en alimentos que tienen un alto contenido de sustancias que ligan e inhiben la absorción del Fe-No Hem, como el ácido fítico (22), sin embargo, en otras investigaciones han sugerido que el beneficio del AA es menor a lo esperado cuando se consume en una dieta mixta (23, 24).

Con la evidencia disponible, muchos de los alimentos fortificados con Fe contienen AA y la absorción del metal se ha evaluado en algunos de los casos (25, 26). A relaciones molares de Fe/AA mayores a 2, todos los alimentos evidenciaron aumentos en la absorción del metal, en uno de los casos se logró un aumento de 12,9 veces con respecto al valor basal (27, 28). Los efectos de AA se han observado con dosis mayores a 25 mg en dietas completas (29).

El factor carne: en la década de los 60, Layrisse propuso que el consumo de carnes a parte de contener Fe-Hem aumentan la biodisponibilidad del Fe-No Hem (30). En base a este

hallazgo se propuso que la proteína de origen animal estaba implicada en este proceso. Sin embargo, estudios posteriores encontraron que 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}) (31-33); por lo tanto, al efecto de las proteínas sobre la absorción del Fe-No Hem se le conoce como "factor cárnico".

El mecanismo mediante el cual el factor cárnico aumenta la absorción del Fe-No Hem se relaciona con el contenido de aminoácidos ricos en histidinas y en enlaces sulfidrilos de la proteína ingerida, por esto, las carnes con alto contenido de actina y mucina son las que más aumentan la biodisponibilidad; estos enlaces, promueven la solubilidad del Fe^{+2} y además, facilitan la reducción del Fe^{+3} (34). También se ha evaluado el efecto de la cisteína, un aminoácido rico en enlaces sulfidrilos, encontrándose aumento de la absorción del Fe-No Hem en estudios in-vitro (35). Para el caso del Fe-Hem, se reconoce que cuando es consumido en conjunto con proteínas su biodisponibilidad aumenta. Se especula que las proteínas evitan la degradación del anillo de protoporfirina en el lumen gástrico manteniendo indemne el hem o bien participan en el mecanismo de captación del hem por el enterocito.

La vitamina A: 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 complementación del metal y de vitamina A. El mecanismo mediante el cual estos dos micronutrientes interactúan 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 (36), de otro lado, es posible que la vitamina A y los beta carotenos contribuyan en la solubilización del Fe-No Hem contenido en alimentos ricos en algunos compuestos que lo fijan en el lumen e impiden su absorción, tal como ocurre con los fitatos (37).

COMPUESTOS QUE DISMINUYEN LA BIODISPONIBILIDAD DEL HIERRO

El fitato: a pesar de que el contenido de Fe-No Hem de las legumbres y cereales es alto, estos alimentos no son buena fuente del metal, debido a que también son ricos en mio-Inositol hexafosfato o fitato, un conocido inhibidor de la absorción del Fe-No Hem (38), este compuesto une eficientemente varios metales en el duodeno inhibiendo su absorción (39). 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 Hem se relaciona proporcionalmente con la cantidad del compuesto que se encuentra en los alimentos (40).

La pérdida de los grupos fosfato del mio-Inositol hexafosfato genera los derivados mio-Inositol pentafofosfato, tetrafosfato, trifosfato, difosfato y monofosfato. Esta degradación es catalizada por fitasas o por las temperaturas de cocción de los alimentos y podrían favorecer la absorción del Fe-No Hem, 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 microminerales (41, 42).

Dentro de los programas de fortificación encaminados a prevenir las deficiencias del Fe, se contempla la adición de AA, 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 de los alimentos intenta disminuir el contenido de fitato mediante el uso de fitasas, 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 del Fe (43).

Los minerales: se ha estudiado el efecto del calcio (Ca), cinc (Zn), cobre (Cu) y manganeso (Mn) en la biodisponibilidad del Fe (15, 18, 44-46). 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 (18).

La interacción del Ca y el Fe es de particular importancia, debido a que, además de afectar la biodisponibilidad del Fe-No Hem, es el único micronutriente implicado en la disminución de la biodisponibilidad del Fe-Hem. Es sabido que el efecto del Ca sobre la biodisponibilidad del Fe es dosis dependiente, pero, sin efecto a dosis menores a 40 mg de Ca y sin aumento luego de los 300 mg de Ca; la biodisponibilidad del Fe disminuye hasta en un 50% (47). El Ca y el Fe-No Hem compiten por el transportador DMT1, lo cual explica el efecto sobre este tipo de Fe.

En cuanto al efecto sobre el Fe-Hem, se reconoce que disminuye su biodisponibilidad cuando los dos minerales se administran en solución (47, 48), pero no cuando se administra en comidas completas, en donde no se puede aislar el efecto de otros inhibidores (49); a pesar que el transporte del Fe-Hem a través de la membrana apical del enterocito es diferente al del Fe-No Hem, es probable que el DMT1 también esté implicado en el efecto del Ca sobre la biodisponibilidad del Fe-Hem (50). Para esclarecer claramente estas interacciones, es necesario entender más a fondo los mecanismos de la absorción del Fe-Hem.

El Zn y el Fe-No Hem 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 (45, 51).

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 ferroprivas, independientemente, de la suplementación con Fe, actualmente se sabe que la Hefes y la ceruloplasmina son enzimas dependientes de Cu que están implicadas en la absorción intestinal (ver figura 1) y la movilización del Fe entre los distintos tejidos (46); 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 Hem, debido a que ambos metales utilizan el transportador de membrana apical DMT1 para su absorción (52).

Se ha visto que el Mn tiene un efecto inhibitorio sobre la biodisponibilidad del Fe-No Hem, 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 (44).

Existen dos algoritmos que han sido utilizados para predecir la biodisponibilidad de hierro de una dieta. Monsen y colaboradores publicaron en la década de los 70, un método semicuantitativo que toma en cuenta las cantidades de carne y AA en la dieta para estimar la absorción de hierro en tres categorías: baja (5%) cuando contiene menos de 30 g de carne o menos de 25 mg de AA, intermedia (10%) cuando contiene 30-90 g de carne o entre 25-75 g de AA, y elevada (15%) cuando contiene más de 90 g de carne o más de 75 g de AA o bien 30-90 g de carne más 25-75 g de AA (53). Otra aproximación a este problema fue hecha por

Hallberg y Ulthén, quienes proponen algoritmos basados en los contenidos de fitato, AA, polifenoles, calcio, carne, proteína de soya, proteína de huevo y alcohol (40).

FACTORES FISIOLÓGICOS QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD DEL HIERRO

Las reservas corporales del Fe, la velocidad de eritropoyesis, la hipoxia y las infecciones modifican la velocidad de absorción y la movilización del Fe y por lo tanto su biodisponibilidad. Recientemente, se ha postulado que la hepcidina (Heps), un péptido hepático de aproximadamente 25 amonoácidos, está relacionado con la homeostasis del metal (9).

En la membrana celular de los hepatocitos existe un complejo formado por la proteína de la heocromatosis hereditaria (HEF) y una isoforma del receptor de la transferrina (RTf), ante un aumento de las reservas corporales de Fe, la Tf aumenta su grado de saturación y es captada por el RTf1, lo cual produce la internalización de la HEF asociada a este y por mecanismos aún no establecidos se induce la expresión de la Heps. La otra isoforma del RTf es el RTf2, el cual no se encuentra asociada a HEF, sin embargo, también se expresa en los hepatocitos y probablemente contribuya en los mecanismos de regulación del Fe (54).

La Heps se secreta al plasma, donde cumple un papel hormonal cuyas células blanco son los enterocitos y otras células relacionadas con el metabolismo del Fe (55). Cuando la Heps alcanza la membrana celular enterocítica se une, probablemente a la Fp que serviría como su receptor hormonal (56, 57). Las vías de señalización intracelular implicadas en la acción de la Heps no se conocen aún, sin embargo, los efectos fisiológicos sobre la célula blanco son: 1) inicialmente, internalización y degradación de la Fp, con lo cual se disminuye el eflujo de Fe y se aumenta el pool de Fe lábil (57); 2) el Fe citoplasmático se une a elementos de respuesta a metales en el mRNA y promueve el aumento de la expresión de la Ft y la disminución de la expresión del DMT1, la Fp y la Hefes (58); 3) finalmente, la modificación en la expresión de estas proteínas disminuye la absorción del metal, aumenta las concentraciones citoplasmáticas de la Ft saturada con Fe y disminuye el transporte hacia los vasos sanguíneos, con lo cual el Fe se acumula en el enterocito y se excreta dentro de las células descamadas.

A diferencia de los excesos, las deficiencias de Fe, la hipoxia y los estados de eritropoyesis aumentada generan disminución en la expresión de Heps y, por lo tanto, se disminuyen los efectos fisiológicos atribuidos a la hormona, lo cual genera aumento de la expresión del DMT1, la Fp y la Hefes y disminución de la Ft citoplasmática, todos estos eventos se relacionan directamente con un aumento de la absorción y la biodisponibilidad del Fe (55).

En resumen, de las formas del Fe que se consumen en la dieta humana, el Fe-No Hem es el que tiene una menor biodisponibilidad, debido a que su absorción es modificada por la composición de la dieta (balance de inhibidores y facilitadores). Además, el estado fisiológico y las reservas de Fe del individuo modulan la biodisponibilidad de este metal. Con el fin de generar estrategias que busquen mejorar la deficiencia de Fe, es necesario entender, claramente, los aspectos fisiológicos y las interacciones de este metal en el tracto gastrointestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Darnton-Hill I, Webb P, Harvey PW, Hunt JM, Dalmiya N, Chopra M, et al. Micronutrient deficiencies and gender: social and economic costs. *Am J Clin Nutr* 2005;81(5):1198S-1205S.
2. Darnton-Hill I, Coyne ET. Feast and famine: socioeconomic disparities in global nutrition and health. *Public Health Nutr* 1998;1(1):23-31.
3. Fairweather-Tait SJ. Iron. *J Nutr* 2001;131(4 Suppl): 1383S-6S.
4. Jickells TD, An ZS, Andersen KK, Baker AR, Bergametti G, Brooks N, et al. Global iron connections between desert dust, ocean biogeochemistry, and climate. *Science* 2005;308(5718):67-71.
5. Conrad ME, Umbreit JN. Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):336-55.
6. Iron. Bangkok, Thailand: FAO/WHO; 2002.
7. 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.
8. Yip R. Hierro. In: Bowman B, Russell R, editors. *Conocimientos actuales en nutrición*. Washington D.C.: Organización Mundial de la Salud; 2003. pp. 340-359.
9. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352(17):1741-4.
10. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr* 2003;23:283-301.
11. Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Hainsworth LN, Porubcin M, Simovich MJ, et al. Separate pathways for cellular uptake of ferric and ferrous iron. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279 (4):G767-74.
12. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122(5):789-801.
13. Wienk KJ, Marx JJ, Beynen AC. The concept of iron bioavailability and its assessment. *Eur J Nutr* 1999; 38(2):51-75.
14. Hallberg L, Hulthen L, Garby L. Iron stores in man in relation to diet and iron requirements. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(9):623-31.
15. Lynch SR. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev* 1997;55(4):102-10.
16. Raja KB, Simpson RJ, Pippard MJ, Peters TJ. In vivo studies on the relationship between intestinal iron (Fe³⁺) absorption, hypoxia and erythropoiesis in the mouse. *Br J Haematol* 1988;68(3):373-8.
17. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Annu Rev Nutr* 1981;1:123-47.

18. Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001;85 Suppl 2:S181-5.
19. 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.
20. Greenberg SM, Tucker RG, Heming AE, Mathues JK. Iron absorption and metabolism. I. Interrelationship of ascorbic acid and vitamin E. *J Nutr* 1957; 63(1):19-31.
21. Lynch SR, Cook JD. Interaction of vitamin C and iron. *Ann N Y Acad Sci* 1980;355:32-44.
22. Hallberg L, Brune M, Rossander L. Effect of ascorbic acid on iron absorption from different types of meals. Studies with ascorbic-acid-rich foods and synthetic ascorbic acid given in different amounts with different meals. *Hum Nutr Appl Nutr* 1986; 40(2):97-113.
23. Cook JD, Reddy MB. Effect of ascorbic acid intake on nonheme-iron absorption from a complete diet. *Am J Clin Nutr* 2001;73(1):93-8.
24. Hunt JR, Gallagher SK, Johnson LK. Effect of ascorbic acid on apparent iron absorption by women with low iron stores. *Am J Clin Nutr* 1994;59(6):1381-5.
25. Sayers MH, Lynch SR, Charlton RW, Bothwell TH, Walker RB, Mayet F. Iron absorption from rice meals cooked with fortified salt containing ferrous sulphate and ascorbic acid. *Br J Nutr* 1974;31(3):367-75.
26. Bjorn-Rasmussen E, Hallberg L. Iron absorption from maize. Effect of ascorbic acid on iron absorption from maize supplemented with ferrous sulphate. *Nutr Metab* 1974;16(2):94-100.
27. Derman DP, Bothwell TH, MacPhail AP, Torrance JD, Bezwoda WR, Charlton RW, et al. Importance of ascorbic acid in the absorption of iron from infant foods. *Scand J Haematol* 1980;25(3):193-201.
28. Stekel A, Olivares M, Pizarro F, Amar M, Chadud P, Cayazzo M, et al. The role of ascorbic acid in the bioavailability of iron from infant foods. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1985;27:167-75.
29. Diaz M, Rosado JL, Allen LH, Abrams S, Garcia OP. The efficacy of a local ascorbic acid-rich food in improving iron absorption from Mexican diets: a field study using stable isotopes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(3):436-40.
30. Layrisse M, Martinez-Torres C, Roche M. Effect of interaction of various foods on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1968;21(10):1175-83.
31. 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.
32. Emery T. Iron oxidation by casein. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182(3):1047-52.

33. Bjorn-Rasmussen E, Hallberg L. Effect of animal proteins on the absorption of food iron in man. *Nutr Metab* 1979;23(3):192-202.
34. 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.
35. Baech SB, Hansen M, Bukhave K, Jensen M, Sorensen SS, Kristensen L, et al. Nonheme-iron absorption from a phytate-rich meal is increased by the addition of small amounts of pork meat. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):173-9.
36. Bloem MW. Interdependence of vitamin A and iron: an important association for programmes of anaemia control. *Proc Nutr Soc* 1995;54(2):501-8.
37. Garcia-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Baron MA, Arguello F, Llovera D, et al. Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998;128 (3):646-50.
38. Hurrell RF. Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability. *J Nutr* 2003;133(9):2973S-7S.
39. 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.
40. 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.
41. 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):1213-9.
42. Sandberg AS, Brune M, Carlsson NG, 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.
43. Gibson RS, Yeudall F, Drost N, Mtitimuni BM, Cullinan TR. Experiences of a community-based dietary intervention to enhance micronutrient adequacy of diets low in animal source foods and high in phytate: a case study in rural Malawian children. *J Nutr* 2003;133(11 Suppl 2):3992S-3999S.
44. 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.
45. Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2 Suppl):442S-446S.
46. Sharp P. The molecular basis of copper and iron interactions. *Proc Nutr Soc* 2004;63(4):563-9.

47. Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hulten L. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;53(1):112-9.
48. Hallberg L, Rossander-Hulten L, Brune M, Gleerup A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr* 1993;69(2):533-40.
49. Grønder-Pedersen L, Bukhave K, Jensen M, Højgaard 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(2):404-9.
50. 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.
51. Arredondo M, Martínez R, Núñez MT, Ruz M, Olivares M. *Biol Res* Aceptado para publicación (2006).
52. Arredondo M, Núñez MT. Iron and copper metabolism. *Mol Aspects Med* 2005;26(4-5):313-27.
53. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, et al. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* 1978;31(1):134-41.
54. Sharma N, Butterworth J, Cooper BT, Tselepis C, Iqbal TH. The emerging role of the liver in iron metabolism. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):201-6.
55. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. *Curr Opin Hematol* 2004;11(4):251-4.
56. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306 (5704): 2090-3.
57. Oates PS, Thomas C. Augmented internalisation of ferroportin to late endosomes impairs iron uptake by enterocyte-like IEC-6 cells. *Pflugers Arch* 2005; 450(5):317-25.
58. Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000;20:627-62.

Dirigir la correspondencia a:
Dr. Diego Gaitán
Laboratorio de Micronutrientes
INTA, Universidad de Chile
Fax: 2214030
Teléfono: 978 1551
E-mail: dgaitan@inta.cl

Este trabajo fue recibido el 4 de Enero de 2006 y aceptado para ser publicado el 4 de Abril de 2006.