

TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN

“Proteína animal asociada a patologías”

Juan Esteche y Delfina Kühn

Asesores temáticos y Directores

Externo: Juan Emilio Vidales

Interno: Patricia Gómez Echarren

Asesor metodológico

Laura Inés Pérez



Carrera de Nutrición - 4º Año - 2019

Índice

Resumen	3
Introducción	6
Marco teórico	6
Metodología y fuentes de información	10
<u>Desarrollo de asociaciones entre proteína animal y patologías</u>	<u>11</u>
Falla renal e Insuficiencia/Enfermedad Renal Crónica, Hiperfiltración	
Alergias alimentarias (leche, huevo y pescado)	12
Adicción inducida por las casomorfina (exorfina, péptidos opioides)	14
Cólicos en infantes	16
Bloqueo en la absorción de antioxidantes vegetales	17
Aterogénesis por producción de Óxido de Trimetilamina (carnitina y colina)	18
Síntesis endógena de colesterol	20
Aumento de cortisol, y estrés y obesidad asociadas	22
Diabetes Mellitus 2	24
Bloqueo de vitamina D activa	27
Menarquia y pubertad precoz, más patologías asociadas	28
Metionina, cáncer y estrés oxidativo	30
Cáncer y desarrollo tumoral mediado por IGF-1	31
Cáncer y aumento de depósitos de colina	33
<u>Asociaciones controversiales de patologías con la proteína animal</u>	<u>34</u>
Hipercalcemia y Osteoporosis	
Diabetes 1	36
<u>Costo comercial de la proteína animal</u>	<u>39</u>
<u>Costo ambiental de la proteína animal: Cambio climático</u>	<u>41</u>
<u>Discusión</u>	<u>44</u>
<u>Conclusiones</u>	<u>46</u>
Referencias	48

“Proteína animal asociada a patologías”

Esteche Juan Manuel y Kühn Delfina

Resumen

Introducción: La proteína animal ha ganado una exagerada relevancia, tanto en el ámbito de los profesionales de la salud como en la sociedad en general, como elemento nutricional indispensable para el crecimiento y desarrollo humano, cuando en realidad no lo es. Se la involucra en graves patologías de enorme prevalencia como el síndrome metabólico, osteoporosis, enfermedad renal, acidosis metabólica crónica (ligada al bloqueo de la síntesis de vitamina D activa) y cáncer. También se la asocia con alergias, cólicos en infantes y desarrollo precoz. Por otro lado, se sugiere que un tipo de proteína animal puede generar adicción y el bloqueo de la absorción de antioxidantes. En el ámbito educativo de la Argentina, poco se profundiza en el lado negativo de esta proteína para la salud ni en la toma de conciencia del impacto medio ambiental de su consumo, disociando alimentación y naturaleza. Todas estas implicancias, explicando también la fisiopatología de las enfermedades, se ponen a disposición, de manera clara y resumida en esta revisión, a profesores y alumnos de la carrera de Nutrición y todo profesional de la salud.

Objetivo: Evidenciar la asociación entre el consumo de proteína animal y la adquisición de numerosas patologías, como así también su impacto medio ambiental, para brindar una nueva y amplia perspectiva que enriquezca la visión educativa y el desarrollo profesional de nutricionistas y médicos. Cuestionar y redefinir los conceptos de calidad proteica y proteína de alto valor biológico.

Metodología: Se recopilaron artículos científicos principalmente de NCBI, NIH, *PubMed* Central, Oxford Academic y Scielo.

Resultados: La proteína animal se asocia a diversos tipos de patologías que involucran al sistema inmunológico y al digestivo, entre otros, con serias implicancias neuroendocrinas y metabólicas. Ésta, puede reemplazarse perfectamente por proteína de origen vegetal que no posee sus potenciales efectos adversos para la salud humana, es más económica y no causa el impacto ambiental negativo responsable en gran medida del cambio climático.

Discusión: Los términos de “calidad” y “alto valor biológico” que posee la proteína animal resultan engañosos cuando se los analiza desde otra perspectiva, e influye en la percepción que se tiene desde la literatura académica hasta la del consumidor. Se sugiere reemplazarlos por “proteínas de alto perfil de aminoácidos”. ¿Es la moderación del consumo de un alimento una conducta natural, si sólo la especie humana la práctica? ¿Cuán es el riesgo al que nos exponemos de consumir un alimento con potenciales efectos adversos? Se cuestiona cualquier justificación de elegir la proteína animal como indispensable en sociedades modernas que hoy cuentan con la capacidad, tanto política como logística, de elegir alimentos más saludables y sustentables que la carne (res, pollo, pescado, etc), los huevos y lácteos.

Conclusión: La especie humana se encuentra en un momento crucial de su historia para decidir su supervivencia, donde la ciencia nos deja un claro mensaje: la tradición no debe justificar la destrucción.

Palabras clave: proteína animal - enfermedades crónicas - cáncer - proteína de alto valor biológico - degradación ambiental y cambio climático

Summary

Introduction: Animal protein has gained an exaggerated relevance, both in the professional health field and in society in general, as an essential nutritional element for human growth and development, when in reality it is not. It is involved in serious pathologies of great prevalence such as metabolic syndrome, osteoporosis, kidney disease, chronic metabolic acidosis (linked to the blockage of active vitamin D synthesis) and cancer. It is also associated with allergies, colic in infants and early development. On the other hand, it is suggested that a type of animal protein can lead to addiction and can block the absorption of antioxidants. In Argentina's educational field, little is taught about the negative side of this protein for health or on the awareness of the environmental impact due to its consumption, dissociating food and nature. All these implications, which also explain the pathophysiology of diseases, are made available, in a clear and summarized way in this review, to professors and students of the Nutrition career and all health professionals.

Objective: To demonstrate the association between the consumption of animal protein and the acquisition of numerous pathologies, as well as its environmental impact, so as to provide a new and broad perspective that enriches the educational view and professional development of nutritionists and doctors. To question and redefine the concepts of protein quality and protein of high biological value.

Methodology: Scientific articles were compiled mainly from *NCBI*, *NIH*, *PubMed Central*, *Oxford Academic* and *Scielo*.

Results: Animal protein is associated with various types of pathologies that involve the immune and digestive system, among others, with serious neuroendocrine and metabolic implications. This can be perfectly replaced by protein of plant origin that does not have its potential adverse effects on human health, is more economical and does not cause the negative environmental impact, which is largely responsible for the climate change.

Discussion: The terms "quality" and "high biological value" that animal protein possesses are misleading when analysed from a different perspective and influences the perception that exists from the academic literature to that of the consumer. It is suggested to replace them with "high-profile amino acid proteins". Is the moderation of the consumption of a food a natural behaviour only if the human species practise it? What is the risk we are exposed to by eating food with potential adverse effects? This review questions any justification for choosing animal protein as indispensable in modern societies that today have the ability, both political and logistical, to choose healthier and more sustainable food than meat (beef, chicken, fish, etc.), eggs and dairy products.

Conclusion: The human specie is at a crucial moment in history to decide its survival, in which science leaves us a clear message: tradition must not justify destruction.

Keywords: animal protein - chronic diseases - cancer - high biological value protein - environmental degradation and climate change

Resumo

Introdução: A proteína animal ganhou uma exagerada relevância, tanto no âmbito dos profissionais da saúde como na sociedade em geral, como elemento nutricional essencial indispensável para o crescimento e desenvolvimento humano, mas na realidade não é assim. A mesma está relacionada com graves patologias de enorme prevalência como o síndrome metabólico, osteoporose, doenças renais, acidose metabólica crônica (ligada ao bloqueio da síntese de vitamina D ativa) e câncer. Também está associada com alergias, cólicas infantis e desenvolvimento precoce. Portanto, é sugerido que a proteína animal pode gerar vício e bloqueio da absorção de antioxidantes. No âmbito educativo na Argentina, pouco se destaca o lado negativo desta proteína para a saúde e nem mesmo a consciência sobre o impacto ambiental relacionado ao seu consumo, dissociando assim alimentação e natureza. Todas estas implicações, explicando também a fisiopatologia dessas doenças, estão à disposição, de maneira clara e resumida nesta revisão, para professores e alunos do curso de Nutrição e para todos profissionais de saúde.

Objetivo: Evidenciar a associação entre o consumo da proteína animal e a aquisição de numerosas patologías, assim como seu impacto no meio ambiental, afim de brindar uma nova e ampla perspectiva que enriquece a visão educativa e o desenvolvimento profissional de nutricionistas e médicos. Questionar e restabelecer os conceitos de qualidade proteica e proteína de alto valor biológico.

Metodologia: artículos científicos recoletados principalmente de NCBI, NIH, PubMed Central, Oxford Academic e Scielo.

Resultados: A proteína animal é associada a diversos tipos de patologías que envolvem o sistema imunológico e digestivo, entre outros, com serias implicações neuro-endócrinas e metabólicas. A mesma pode ser substituída perfeitamente pela proteína de origem vegetal, que não possuiu seus potenciais efeitos adversos para a saúde humana, é mais econômica e não causa impacto ambiental negativo, responsável em grande medida da mudança climática.

Discussão: Os termos de "qualidade" e "alto valor biológico" que possui a proteína animal resultam enganosos quando analisados desde outra perspectiva, influenciando na percepção da literatura acadêmica e do consumidor. Sugere-se substituir por "proteínas de alto perfil de aminoácidos". A moderação do consumo de um alimento é uma conduta natural, se somente a espécie humana a pratica? Qual é o risco que corremos de consumir um alimento com potenciais efeitos adversos? Questiona-se qualquer justificação de escolha da proteína animal como indispensável em sociedades modernas que hoje contam com a capacidade, tanto política como logística, de escolher alimentos mais saudáveis e sustentáveis que a carne (vaca, frango, peixe, etc.), ovos e lácteos.

Conclusão: A espécie humana encontra-se em um momento crucial de se história para decidir sua supervivência, onde a ciência nos deixa uma clara mensagem: a tradição não deve justificar a destruição.

Palavras-chave: proteína animal - doenças crônicas - câncer - proteína de alto valor biológico - degradação ambiental e mudança climática

Introducción

Mucho se ha hablado de los beneficios de las proteínas de origen animal, básicamente desde su rol como constructora de diferentes tipos de tejidos, enzimas y otras sustancias fundamentales para el organismo a partir de su condición de “alto valor biológico”. Pero poco se hace hincapié en el “lado B” de estas mismas proteínas. ¿Qué tal si supusieran un mayor desgaste para órganos como el riñón? ¿o pondrían en jaque a nuestro sistema inmunológico cotidianamente, e incluso fueran asociadas a alguna enfermedad autoinmune como diabetes 1? ¿Qué tal si aumentarían la producción de colesterol endógeno? ¿o modificarían negativamente el perfil de la microbiota intestinal? ¿o fueran asociadas tanto a osteoporosis como diabetes 2? ¿o incluso acelerarían el crecimiento de tumores? ¿Qué tal si disminuirían la absorción de fitoquímicos y antioxidantes? ¿o bloquearían la activación de la vitamina D? ¿o fueran la causa de cólicos en infantes? ¿o acelerarían un crecimiento y desarrollo precoz con consecuencias negativas? ¿o hasta adictivas?! Y por último, ¿si no fueran viables consumirlas desde el punto de vista ecológico sostenible? Todas estas cuestiones serán respondidas en este trabajo de revisión que resume cientos de estudios científicos sobre dichas temáticas. E intentará abrir el debate que puede conducirnos en lo inmediato a una revolución en el enfoque de la medicina y un quiebre del paradigma científico.

Marco teórico y científico

Las proteínas, macromoléculas formadas por cadenas lineales de aminoácidos, constituyen uno de los tres macronutrientes esenciales de la nutrición humana. Cumplen gran cantidad de funciones tan diversas como de estructura (la función más destacada en el ámbito nutricional y en el conocimiento popular), enzimáticas, inmunológicas (anticuerpos), transporte, hormonal, homeostática (mantener el pH), contracción muscular (actina y miosina), entre otras.

Las proteínas constituyen un tema fundamental en la nutrición. Incluso, excediendo el ámbito académico y profesional para trasladarse al lenguaje cotidiano de la población en general. Desde 1838, gracias al químico sueco Berzelius y al químico holandés Gerhard Mulder¹, las proteínas son protagonistas indiscutidas cuando se habla de crecimiento y desarrollo en el ser humano.

El ser humano digiere proteínas pero absorbe aminoácidos, y reconstruye a partir de ellos. Por tal motivo, las fuentes alimenticias de este macronutriente pueden ser muy diversas. Desde principios y mediados del siglo veinte, diversos estudios científicos principalmente en EEUU, motivados generalmente por episodios bélicos a nivel mundial, de economía agrícola ganadera y de políticas de salud, dieron un inmenso valor a las proteínas en el menú humano y se eligió a la carne como su alimento fuente por excelencia debido a su alto contenido de las mismas; desconociendo su posible efecto nocivo sobre la salud humana a largo plazo². Tal declaración, acompañada por el auge de industrias nacientes productoras de alimentos de origen animal, rápidamente se extendió a la población en general, y perdura hasta nuestros días. Las proteínas trascendieron el ámbito científico para convertirse en algo indispensable que debe contener el plato familiar para “la formación de músculos y ser fuertes”. Incluso el deporte, sobre todo el fisicoculturismo, en el último cuarto del siglo pasado, ha sido un gran impulsor del rol de la proteína, sobre todo la de origen animal. Actualmente, los cada vez más poblados gimnasios de sociedades modernas, donde asisten individuos tanto con un bajo como alto

nivel de actividad física, siguen elevando el “marketing de las proteínas”, y la carne y el huevo siguen siendo las opciones más populares como alimento fuente.

Las recomendaciones dietéticas de proteínas han ido disminuyendo desde hace 100 años, de 125 g por día³ a 52 g (0,8 g/kg/día)⁴ para un adulto tipo de 65kg actualmente. Lo que evidencia una sobreestimación que se ha tenido de este macronutriente desde siempre. Teniendo en cuenta que estas son recomendaciones, que cubren las necesidades del 97,5% de la población (incluye grupos en riesgo), los requerimientos, que se consideran para el 50% de la población sana, son aún menores y rondarían en 43 g (0,66 g/kg/día).

Se han dado a llamar proteínas de alto valor biológico a aquellas proteínas que contienen todos los aminoácidos esenciales (incorporados únicamente por la dieta y que no podemos sintetizar) en una proporción que permite la reconstrucción de proteínas humanas sin necesidad de complementar con otras fuentes. No sólo por esa razón, sino también porque son de fácil asimilación, es decir, no poseen otros elementos que dificultasen su absorción y su utilización en el organismo, siendo las de origen animal las que lideran el ranking de mayor calidad según esta visión de calificar y/o clasificar a las proteínas. Para muchos profesionales de la salud así concluye el dilema de las proteínas: “las proteínas de alta calidad son de origen animal, y por defecto las de menor calidad estarán del lado vegetal”. Pero dada la evidencia científica que más adelante detallaremos sobre el vínculo de proteína animal con numerosas patologías, se debe hacer valer que contener menor cantidad de aminoácidos esenciales no significa no poseerlos. El inmenso grupo de vegetales aporta todos los aminoácidos necesarios, al que se suma el pool de aminoácidos libres⁵ y el propio reciclado que realiza el organismo⁶, más otros complejos mecanismos que demuestran que la obsesiva complementación en cada comida (legumbres más cereales por citar el ejemplo más usado) es algo ridícula y exagerada.³

⁷ A pesar de los avances en esta temática en el hemisferio norte⁸ se sigue enseñando en las universidades argentinas el mito de que la proteína vegetal al ser incompleta, la complementación a diario es un camino obligatorio para no padecer deficiencias proteicas en individuos vegetarianos o veganos. Explicando como lo haría el destacado químico nutricionista Colin Campbell, el inconveniente es que se ha evaluado a la proteína desde el punto de vista de eficacia en la rapidez del crecimiento (reconstrucción de nuevas proteínas a partir de aminoácidos), seleccionando con este criterio a la del huevo o la leche por ser parecida a la humana, que con ese criterio, “la mejor fuente de proteína para el humano sería entonces la carne humana”. Rapidez en crecimiento no es sinónimo de salud, también lo demuestran diversos estudios científicos de intervención a través de la restricción proteica y calórica.^{9 10 11} Sabemos que ningún animal herbívoro se alimenta con proteínas de alto valor biológico e igualmente muchos desarrollan enormes cuerpos. Como se hace referencia a organismos sanos, es importante aclarar que en caso de estrés agudo en pacientes críticos (situación patológica extrema), aquí sí cobra relevancia un alto perfil de aminoácidos esenciales ya que puede servir para sobrellevar y revertir esa situación; pero se habla de situaciones organofuncionales atípicas.¹² El ser humano sano puede alcanzar el potencial y blanco genético de crecimiento, obtener niveles de desarrollo cognitivo normales, de manera lenta y segura (sin riesgos), con proteínas de origen vegetal. Lo cierto es que las proteínas de origen animal poseen numerosos efectos adversos comprobados, y otros potenciales, a través de numerosos estudios científicos. Es aquí donde el término de calidad se vuelve engañoso. Con lo cual, la semántica de “alto valor biológico”, que se traduce como “la mejor calidad (alto

valor) para construir vida (biológico)”, no hace mención al lado negativo de estas proteínas. Debido a que esta denominación traspasó el ámbito científico, cualquier individuo, con o sin conocimientos académicos, busca calidad porque es lo mejor, entonces entiende que la encuentra en la proteína animal, en una suerte de marketing en la que las carnes, lácteos y huevos salen favorecidos en la actualidad.

Para ser más precisos, la proteína animal se relaciona en numerosos estudios científicos con: **enfermedad renal crónica (ERC)**^{13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25}, **alergias alimentarias** (reacciones mediadas por el sistema inmunológico)^{26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37}, **efecto adictivo** inducido por las **casomorfina**s (exorfinas, péptidos opioides)^{38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53}, desencadenante de **cólicos en infantes**^{54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64}, **bloqueo en la absorción de antioxidantes vegetales**^{65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77}, producción de **óxido de trimetilamina** (molécula aterogénica) a partir de carnitina y colina^{78 79 80 81 82 83}, síntesis endógena de **colesterol** (y aumento de LDL)^{84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106}, aumento de **cortisol** (hormona del estrés)^{107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117}, **diabetes mellitus 2 (DM2)**^{118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134}, **bloqueo de producción de vitamina D activa**^{18 135 136 137 138}, **menarquia y desarrollo prematuro** (aumentando el riesgo de cáncer de mama y próstata)^{139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157}, **estrés oxidativo y cáncer en relación a la metionina**^{158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175}, estimulación para el desarrollo de **cáncer** (crecimiento mediado por IGF-1^{176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195} y concentración de colina^{196 197 198 199}). Y otras potenciales, controversiales, como la asociación con **hipercalcemia** a partir de la **acidosis metabólica crónica** (consecuencias: osteoporosis, fractura de brazo y cadera)^{200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222} y **diabetes tipo 1**^{223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242}.

Este trabajo nace a partir de la nueva corriente de alimentación saludable, avalada por recientes y en aumento estudios científicos, que prescinde parcial o totalmente de alimentos de origen animal. Para no caer en absolutismos, se debe preguntar: ¿cuánto de proteína animal es nocivo consumir para la aparición de alguna de las patologías mencionadas? Para algunos, el mínimo consumo resultará perjudicial como en el caso de las alergias, por ejemplo, enfermedades de signos y síntomas agudos. El problema radica, como veremos en el desarrollo del trabajo, en que la mayoría de las enfermedades que se asocian a la ingesta de proteína animal son crónicas (hipertensión, hipercolesterol, enfermedades cardiovasculares, ERC, DM2, cáncer), y que el patrón de consumo de un individuo en el tiempo puede ser muy diverso, tanto como sus consecuencias en cada sujeto de análisis. Y se debe tener en cuenta también con qué se acompaña a esa proteína animal, ya que un alto consumo de alimentos protectores como las frutas y verduras puede contrarrestar cualquier efecto negativo potencial que pudiera tener esta proteína (podría ser el ejemplo de la Dieta Mediterránea). Entonces, ¿un consumo moderado o mínimo es beneficioso? Podríamos asumir que un consumo mínimo o moderado podría no repercutir en ciertas patologías, y que incluso resuelve fácilmente la necesidad de alguna vitamina o mineral en particular, pero no resuelve el problema medio ambiental que más adelante se detallará. Sin medio ambiente sano no hay salud. Y no menos controversial, asociado al beneficio de un mínimo consumo de alimentos de origen animal, es el terreno de la “moderación”. ¿Cuánto y cómo puede sostener la moderación un ser humano?²⁴³ Está claro que esto al ser humano no le ha resultado fácilmente practicable, con

una tercera parte del planeta con sobrepeso u obesidad²⁴⁴. Ningún animal no humano modera el consumo del alimento que la naturaleza le ha dispuesto para él.

Lamentablemente la medicina no puede llegar a conclusiones absolutistas, un individuo puede fumar dos paquetes de cigarrillos al día y no contraer cáncer de pulmón, con lo cual no podemos decir que el cigarrillo causa cáncer de pulmón, sino que el cigarrillo aumenta el riesgo de padecer cáncer de pulmón. De la misma manera se enfocarán diversas patologías en relación al consumo de proteínas de origen animal.

Ya que las proteínas vegetales, excepto el gluten, no muestran una asociación significativa con el desarrollo de patologías, es importante recordar lo que se enseña en las universidades argentinas de manera fugaz y lamentablemente muchos olvidan, incluso durante la carrera. La Academia de Nutrición y Dietética de EEUU (AND)²⁴⁵, anteriormente conocida como Asociación de Dietistas Americana (ADA), ha ratificado su posición en 2016 de lo que ya se ha publicado desde hace una década (2009) y vale la pena transcribir aquí en su totalidad dado el contundente y claro mensaje de ineludible rigor científico: *“Las dietas vegetarianas, planificadas adecuadamente, incluidas las veganas, son saludables, nutricionalmente adecuadas y pueden proporcionar beneficios para la salud, para la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades. Estas dietas son apropiadas para todas las etapas del ciclo de vida, incluyendo el embarazo, la lactancia, la infancia, adolescencia, edad adulta, y para deportistas. Las dietas a base de plantas son más ambientalmente sostenibles que las dietas ricas en productos animales porque usan menos recursos naturales y se asocian con mucho menos daño ambiental. Vegetarianos y veganos tienen un riesgo reducido de ciertas afecciones de salud, incluida la isquemia, enfermedad cardíaca, diabetes tipo 2, hipertensión, ciertos tipos de cáncer y obesidad. Baja ingesta de grasas saturadas y alto consumo de verduras, frutas, granos enteros, legumbres, productos a base de soja, frutos secos y semillas (todos ricos en fibra y fitoquímicos) son características de dietas vegetarianas y veganas que producen niveles más bajos de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) y mejor control de la glucosa sérica. Estos factores contribuyen a la reducción de enfermedades crónicas. Los veganos necesitan fuentes confiables de vitamina B-12, como alimentos fortificados o suplementos.”*

Es oportuno resaltar que esta revisión bibliográfica hace hincapié en sólo la proteína animal, y no en lo que acompaña ineludiblemente a la proteína animal como lo son las grasas saturadas y el colesterol, que ya cuentan con suficiente evidencia científica que se relaciona con el incremento de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes 2, insuficiencias cardiovasculares que desembocan en infartos o ACV y mayor riesgo de cáncer.

También queda evidenciado en la declaración de la AND el perjuicio para el medio ambiente del consumo de proteína animal.²⁴⁶²⁴⁷²⁴⁸²⁴⁹²⁵⁰²⁵¹ Hecho que ha sido advertido por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación (FAO) en un informe presentado en Roma en 2006²⁵²²⁵³, en el que la ganadería es uno de los mayores responsables de los gases de efecto invernadero, superando a todos los emitidos por los medios de transporte. El mismo impacto negativo se da para otras opciones de proteína animal como lo es la explotación marina, anunciándose el colapso de las poblaciones de peces para el año 2048.²⁵⁴ Por otro lado, es interesante observar que el suplemento de vitamina B12 se obtiene a partir de bacterias en la fermentación de vegetales, con lo cual el costo de obtención en

laboratorios es bajo y el ambiental inexistente. No se debe olvidar que el medio ambiente es uno de los cuatro pilares de la salud humana, claramente explicados en el mundialmente reconocido “Informe Lalonde”²⁵⁵. Incluso el impacto económico del costo de la proteína animal en la microeconomía diaria, también es el más caro en la administración de un servicio de alimentación. Se necesita imperiosamente que estos aspectos sean incluidos en la Nutrición, para otorgar a la profesión de una amplia e integral cosmovisión necesaria en estos tiempos, y se tenga así un mayor impacto positivo en todo ámbito a la hora de elaborar un plan de alimentación, y no relegar estos temas exclusivamente a otras ciencias.

Actualmente, los numerosos inconvenientes de la proteína animal en la salud humana no son desarrollados en profundidad en la carrera de Nutrición en la Argentina, por lo cual creemos de suma importancia su inclusión en los futuros contenidos de la misma. Esta revisión bibliográfica intenta ser una ayuda clara y de fácil acceso para docentes, alumnos y profesionales de la salud, en la introducción y posterior ampliación y actualización que cada uno realizará en el buen ejercicio de su profesión, sobre los potenciales perjuicios de la proteína animal en la salud.

Metodología y fuentes de información

Se seleccionaron artículos científicos obtenidos de la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI), la Biblioteca Nacional de Medicina e Instituto Nacional de Salud de los EEUU (NIH). PubMed Central® (PMC) es un archivo libre de textos completos de publicaciones de revistas biomédicas y de ciencias de la vida de la U.S. National Institutes of Health's / National Library of Medicine (NIH/NLM). También se incluyeron artículos de Scielo (Scientific Electronic Library Online -Biblioteca Científica Electrónica en Línea-). Ha sido de gran inspiración “Nutritionfacts.org”, proyecto creado por el Dr. Michael Greger que tiene por objetivo la libre difusión de estudios científicos, muchos de los cuales han sido incluidos en esta revisión y se encuentran disponibles en las anteriores fuentes citadas. También se ha incluido información de textos como “El estudio de China” (T. Colin Campbell, Ph.D, químico nutricionista,) y “Comer para vivir” (Joel Fuhrman, M.D), cuyas fuentes bibliográficas y referencias a estudios científicos se han verificado. El período de búsqueda abarca en general desde el año 1980 hasta el 2019.

Desarrollo de asociaciones entre proteína animal y patologías

Falla renal e Insuficiencia/Enfermedad Renal Crónica, Hiperfiltración ^[13-25]

La prevalencia de patologías renales ha aumentado en las últimas décadas, constituyendo una de las principales enfermedades crónicas típicas de las sociedades modernas. Más grave aún es que las estadísticas reflejan, al igual que en la diabetes 2, que un gran número de individuos desconoce que tiene la enfermedad. La dieta occidental, caracterizada por el alto consumo de proteína animal, grasas saturadas y azúcares refinados es un claro factor de riesgo para el desarrollo de falla renal y su progresión a Enfermedad Renal Crónica (ERC). Luego de la disfunción de un gran número de nefrones, los restantes intactos (sobrevivientes) son los que desarrollan el fenómeno de hiperfiltración, excesiva carga y filtración para un solo glomérulo, constituyéndose en predictor de la ERC. La pérdida de proteínas en orina es signo de la deficiencia en el filtrado glomerular. Por ello, el control y la restricción proteica es uno de los pilares en su tratamiento. En conjunto con el control de fósforo, tanto en pacientes con tratamiento conservador como en diálisis. La proteína animal tiene un profundo efecto en el funcionamiento de los riñones. Durante toda la vida, un exceso sostenido de consumo de proteína puede alentar al deterioro progresivo de las células renales, y su consecuente cicatrización y esclerosis, disminuyendo así su función. El alto consumo de proteína, por la ingesta de alimentos de origen animal, ya que es impracticable una sobrecarga proteica proveniente del reino vegetal, además del diferente perfil de aminoácidos, es un factor de riesgo para la formación de cálculos renales ya sea de ácido úrico o de calcio.

Los estudios evidencian que la respuesta renal provocada por el consumo de proteína animal es diferente al causado por cantidades similares de proteína vegetal en pacientes con insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico y diabéticos con y sin nefropatía. Se ha comparado la respuesta renal a la proteína vegetal (en su mayoría la de la soja) con carnes rojas, pescado, huevo y lácteos. Ante la ingesta de proteína animal, la carga de trabajo renal aumenta, hiperfiltración y la pérdida proteica en orina fue mayor. Se comprobó, ante la administración de una droga antiinflamatoria (indometacina) junto a la ingesta de carnes, que la carga renal disminuía y así la pérdida de proteínas. Con lo cual, quedó demostrado que los componentes de la proteína animal ejercen un efecto inflamatorio en los riñones. La respuesta vasodilatadora e inflamatoria está mediada por cambios hormonales y por la síntesis de prostaglandinas.

Por otro lado, en el tratamiento del síndrome nefrótico, dietas veganas versus terapias tradicionales bajas en sodio mostraron mejores resultados en la disminución de la carga renal y pérdida de proteínas en orina. Dietas de metabolismo alcalino (ricas en frutas y verduras crudas) también fueron beneficiosas en el tratamiento de la ERC.

También, la fuente de la proteína, vegetal o animal, tiene un gran impacto en el metabolismo del fósforo (involucra al calcio y la hormona PTH), el cual se ve alterado en la ERC y debe restringirse a valores entre 800-1000 mg/día. Este desbalance en el metabolismo del fósforo y calcio puede conducir a la osteodistrofia renal o calcificaciones metastásicas. Una semana de dieta vegetariana versus una dieta de carne, equiparada en proteínas, condujo a niveles más bajos de fósforo en suero.

Dada la evidencia, sugerimos que un consumo bajo de proteína animal conlleva un menor riesgo de desarrollo de ERC, y aún más una dieta 100% vegetal ya que no se expone al riesgo, como preventivo en individuos sanos. Y en casos de ERC ya establecida, se puede intentar una terapia nutricional que no focalice tanto en restringir la cantidad de proteínas sino en que esa restricción se aplique sólo a las provenientes de origen animal, retardando la evolución de la misma.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian proteína animal y estrés renal
Odermatt A, 2011, Suiza	Review 158 ref	La dieta estilo occidental, rica en proteína de carne roja, implica un factor de riesgo mayor para una función renal dañada y enfermedad renal crónica. Sus causas: estrés oxidativo, inflamación y trastornos en la regulación de los corticoesteroides.
Soroka N, Silverberg DS, et al, 1998, Israel	15 pacientes con IRC	El nitrógeno ureico en sangre, el nitrógeno ureico en orina, la tasa catabólica de proteínas y la creatinina y el fosfato en orina durante 24 horas fueron menores en una dieta baja en proteínas vegetales (DPV) que en una dieta baja en proteínas animales (DPA). Se logró una ingesta calórica mayor con la DPV. La DPV puede ser un sustituto seguro a la habitual DPA en ERC.
Chan AY, Cheng ML, et al, 1988, EEUU	12 sanos 12 con IRC	La ingesta de 1,5g de proteína/kg de peso corporal aumenta la presión y la velocidad de ultrafiltración glomerular en los glomérulos normales y enfermos.
Fioretto P, Trevisan R, et al, 1990, Italia	19 normales 37 diabéticos	En cinco sujetos normales, la administración de indometacina (antiinflamatorio) eliminó la respuesta de hiperfiltración glomerular, glucagón, prostaglandina y albuminúrica a la ingesta de carne.
Kontessis P, Jones S, et al, 1990, Italia	17 hombres sanos	Las proteínas de la carne inducen efectos vasodilatadores ($p<0,05$) y proteinúricos ($p=0,003$). En la dieta con proteína vegetal, la tasa de filtración glomerular fue menor al igual que el flujo renal de plasma ($p<0,001$), y la resistencia vascular más alta ($p<0,001$). Las dietas modificadas de proteínas (vegetal por animal), en lugar de restrictivas, pueden resultar ventajosas a largo plazo en el tratamiento de ERC.
Hallazgos en el tratamiento de nefropatía con proteína vegetal		
Liu ZM, Ho SC, et al, 2014, China	253	El consumo de soja entera durante seis meses tendió a tener una modesta mejoría de la función renal en mujeres posmenopáusicas prehipertensivas con función renal disminuida. ($p=0,044$)
Teixeira SR, Tappenden KA, et al, 2004, EEUU	14 hombres	El consumo aislado de proteína de soja mejora varios marcadores que pueden ser beneficiosos para los pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía. Menor excreción de albumina ($p<0,0001$), mejoras en el perfil lipídico sérico ($p<0,05$) con aumento del HDL ($p=0,004$).
Barsotti G, Cupisti A, et al, 1990, Italia	7 hombres 6 mujeres	En individuos con síndrome nefrótico, una dieta vegana baja en proteínas (0,7g/kg) más suplementación de aminoácidos esenciales logró una disminución en la proteinuria ($p<0,01$) con respecto a una dieta tradicional de proteína animal (1g/kg) y una disminución en el colesterol total ($p<0,05$).
Yari Z, Mirmiran P, 2018, Irán	Review 54 ref	La acidosis metabólica reduce la disminución de la tasa de filtración glomerular y es uno de los enfoques nobles. Una dieta rica en frutas y verduras en lugar de bicarbonato es factible y económica y parece tener un efecto positivo en la función hemodinámica del riñón, pudiendo retardar la progresión de la enfermedad renal crónica.
Moe SM, Zidehsarai MP, et al, 2011, EEUU	9	Pacientes con FG promedio de 32 ml/m. 7 días de dieta vegetariana condujo a niveles más bajos de fósforo en suero ($P<0,0001$). La fuente de proteína tiene un efecto significativo sobre la homeostasis del P en pacientes con ERC.

Alergias alimentarias (leche, huevo y pescado) ^[26-37]

Las alergias alimentarias son eventos desatados por el consumo de algún alimento en particular que produce una respuesta del sistema inmunitario, mediado por inmunoglobulina E, generalmente dentro de un lapso de 2 horas luego del consumo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son rinitis, dermatitis atópica, asma, urticaria, angioedema, anafilaxia y

trastornos gastrointestinales. En el caso de los alimentos, los alérgenos más comunes son proteínas. Luego de los medicamentos, los alimentos son la mayor causa de alergias. El ranking de prevalencia a nivel mundial señala que los tres primeros alérgenos alimentarios son las proteínas de la leche de vaca, del huevo y de los pescados (más mariscos). Los dos primeros se dan sobre todo en la etapa de infancia temprana, y el último tanto en niños como adultos. En Argentina, Chile y España, como en la mayoría de los países del mundo, la alergia a las proteínas de la leche de vaca es la más frecuente en pediatría.

Las proteínas de la leche de vaca involucradas pueden ser cualquiera de los 40 tipos diferentes que existen. Se las divide básicamente en caseínas el 80% (alfaS1, alfaS2, beta y kappa) y seroproteínas el 20% (alfa lactoalbúmina –ALA-, beta lactoglobulina –BLG-, lactoferrina bovina, seroalbúmina bovina –BSA-), e inmunoglobulinas bovinas. La BSA se verá más adelante involucrada posiblemente en el desarrollo de diabetes 1. La BLG es una proteína que no existe en la especie humana.

Las proteínas alergénicas del huevo que predominan en la clara son el ovomucoide (Nomenclatura del alérgeno: Gal d 1; más frecuentemente implicada), la ovoalbúmina (Gal d 2), la ovotransferrina (Gal d 3), la lisozima (Gal d 4), y la última que predomina en la yema es la alfa levitina (Gal d 5).

El consumo de las proteínas crudas puede generar reacciones mucho más intensas que al ingerir el alimento luego del tratamiento térmico (cocción). Esto no significa de ningún modo que la cocción sea una solución para evitar la reacción alérgica.

Las proteínas del pescado y mariscos más comunes involucradas en alergias son la parvalbúmina (no se destruye ni inactiva por cocción) y la tropomiosina. La histamina, formada en los pescados, también puede ser alergénica. La severidad de las reacciones clínicas pueden ser de normales a graves, comprometiendo muchas veces la vida del paciente. Al igual que con las proteínas de la leche de vaca y huevo, su prevalencia crece a nivel mundial. En España, gran consumidor de pescado, la alergia al mismo es el responsable del 14% de todas las alergias en adultos en ese país.

Las proteínas, o sus péptidos parcialmente hidrolizados, pueden generar reacciones alérgicas en lactantes ya que pueden encontrarse en la leche humana materna a partir del consumo de lácteos, huevos o pescado realizado por la madre.

Las razones por las que algunos individuos son más propensos que otros a contraer una alergia puedan deberse quizás a una predisposición genética más la influencia de un factor ambiental además de la propia proteína. Lo que se debe debatir en este punto, es también otra perspectiva acerca de estos episodios, en el sentido de que la reacción alérgica sea quizás una lógica respuesta humana a una proteína de otra especie animal que nunca debería haber ingresado a su sistema digestivo, y que quienes no presentan estas reacciones, la mayoría, hayan resistido esta intromisión de moléculas extrañas en un esfuerzo silencioso de nuestro organismo, desde procesos digestivos hasta inmunológicos, que no valoramos como extraordinario. La comunidad científica médica debe plantearse si vale la pena que durante la primera infancia se exponga a los niños a estos riesgos en pos de conseguir nutrientes indispensables que también se encuentran en fuentes vegetales, responsablemente planificadas, libres de efectos adversos.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian proteína animal y alergias
Sánchez J, Nelly Restrepo M, et al, 2014, Colombia	Review	La sensibilización a alimentos y el desarrollo de alergias alimentarias viene aumentando en todo el mundo, siendo la leche de vaca y el huevo de gallina los principales alimentos implicados.
Asociación Española de Pediatría, 2013, España	Protocolo oficial	La alergia a la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en los lactantes y niños pequeños.
Laurrabaquio-Miranda AM, Rodríguez-Santos O, et al, 2016, México y Cuba	650 niños con síntomas	0-9 años. Presencia de dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinitis alérgica/asma bronquial, urticaria y sintomatología digestiva. En relación a la prevalencia por grupos de estudio fue mayor en los mexicanos con 5,1% que en los cubanos (4,5%) (p=0,036). Los pacientes con diagnóstico definitivo de APLV correspondieron a los niños menores de 3 años.
Petriz NA, Parisi CAS, et al, 2017, Argentina	72 niños con APLV	La alergia a la proteína de la leche de vaca es la alergia alimentaria más frecuente en pediatría. El subtipo de las mediadas por IgE presenta mayor riesgo de vida y peor pronóstico. El 54,5% de los pacientes desarrolló tolerancia a los 32 meses de vida. Se encontró una asociación significativa entre el tamaño de la pápula al momento del diagnóstico y la sensibilización.
Trujillo Pedroza PM, Ortega Sánchez JR, 2017, Cuba	Review más Caso clínico	La prevalencia de APLV, en el ámbito mundial, va del 1 a 12 %. La detección y diagnóstico es comúnmente tardío, confundiéndose con intolerancia a la lactosa. La reintroducción de lácteos, luego de varios meses, provocó cuadro de anafilaxia, confirmando la APLV. Las fórmulas de leche de soja no están indicadas en pacientes con menos de 6 meses y sintomatología digestiva.
García BE, Gómez B, et al, 2003, España	19 niños 43 adultos	En niños alrededor del 60% de las alergias alimentarias se debieron a la LV, huevo y mariscos. En adultos, hay mayor prevalencia hacia las frutas, frutos secos, seguida de pescados y mariscos.
Tong WS, Yuen AW, et al, 2018, China y EEUU	Review	La alergia a los mariscos es un trastorno hipersensible con prevalencia creciente en todo el mundo. La parvalbúmina y la tropomiosina son los alérgenos de pescado y marisco más comunes, respectivamente.
Díaz JJ, Espín B, et al, 2018, España	64 niños 56 adultos	El síndrome de enterocolitis inducida por proteína alimentaria no es infrecuente. La leche de vaca (48), el pescado (38) y el huevo (13) son los principales factores desencadenantes más importantes en España.
Fsadni C, Fsadni P, et al, 2018, Malta	191 niños	9-11 años. En asociación a síntomas respiratorios y alérgicos, el consumo de pescado tuvo un efecto perjudicial, mucho más que el de la leche, carne, manteca, aceite de oliva y yogurt. La nutrición en la primera infancia puede tener un efecto significativo en el riesgo de afecciones alérgicas.

Adicción inducida por las casomorfinas (exorfinas, péptidos opioides) ^[38-53]

La caseína, principal proteína de la leche, tanto humana como de vaca, es hidrolizada por las enzimas intestinales, y sus resultantes, péptidos de menor longitud similares a la morfina, pueden pasar al torrente sanguíneo, atravesar la barrera hematoencefálica y ligarse a los mismos receptores neurales que utiliza la heroína. Estos péptidos bioactivos, productos de la digestión de alimentos se encuentran dentro de un grupo llamado exorfinas, ya que se producen a partir de sustancias externas al organismo, y particularmente, los derivados de la caseína se los conoce como β -casomorfina (BCMs). Las BCMs cumplen diversas funciones relacionadas con la regulación de los sistemas neuroendócrino, como por ejemplo mayor liberación de insulina, e inmunológico, alergias y liberación de moco. Ejerciendo su influencia sobre las funciones nerviosas, digestivas e inmunitarias a través del receptor opioide μ (MOR).

La evidencia científica correlaciona a las casomorfina de origen bovino (BCM_b) con algunas patologías tales como diabetes 1 (ver “proteína animal asociada a DM1”), enfermedades del corazón (a través de estudios ecológicos, y también por su efecto hipercolesterolémico y aterogénico (ver “PA asociada a síntesis endógena de colesterol”), trastornos neurológicos como autismo y esquizofrenia, síndrome de muerte súbita infantil (se han encontrado restos

de BCMb-7 en el cerebro de estos niños que producirían prolongadas apneas), dermatitis atópica y alergias (primera causa de alergias en pediatría, ver “Alergias alimentarias”). También, el desarrollo psicomotor del lactante es más elevado cuando consume leche materna en lugar de fórmulas con caseína bovina; estos datos se basaron en los niveles de inmunoreactividad a las BCMs humanas frente a las bovinas. La leche materna puede contener BCMs bovinas a partir del consumo de lácteos por parte de la madre.

Se considera a las exorfinas péptidos opiáceos que generan un efecto analgésico y de placer o bienestar, incluyendo un efecto de sedación. Las BCMs humanas cumplirían un rol muy importante en el desarrollo neonatal. Esto influye en la relación madre-hijo de tal manera que traspasa el simple hecho de brindar alimentación. Las propiedades de las BCMh al interactuar con los receptores del sistema nervioso central del lactante, le brindan placer y bienestar, generando una moderada y natural adicción, que puede reforzar el vínculo con la madre, y estimula el acto de la alimentación para lograr un crecimiento y desarrollo natural para la especie. Las BCMb tienen el mismo efecto pero mucho más potente que las humanas. En pollitos, la administración de casomorfina redujo las vocalizaciones de angustia inducidas por la separación de su madre. Teniendo en cuenta que el contenido proteico de los lácteos es mucho mayor que el de la leche materna humana, sobretodo en el queso (22% promedio), podrían volver a este alimento realmente adictivo. Esto podría explicar por qué el queso es el alimento que más cuesta abandonar por aquellos individuos que se vuelcan a una alimentación vegetariana estricta.

Estudios recientes sugieren una dieta libre de caseína para aliviar síntomas gastrointestinales relacionados con afecciones neurológicas que incluyen el autismo y otras afecciones. Reforzando la importancia de la “conexión intestino-cerebro” cada vez más determinante en la ciencia de la Nutrición y médica en general.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian casomorfina y patologías
Trivedi MS, Hodgson NW, 2015, EEUU	Células	La BCMh, BCMb y morfina causan cambios epigenéticos que afectan las vías genéticas relacionadas con la enfermedad gastrointestinal y la inflamación. La BCMb disminuye la absorción de cisteína y los niveles del antioxidante glutatión, además es mucho más potente que la BCMh, siendo similar a la morfina en sus efectos. Una dieta libre de caseína puede proporcionar efectos beneficiosos para aliviar síntomas GI en afecciones neurológicas incluido el autismo y otras.
Haq MR, Kapila R, 2014, India	Review 85 ref	La BCMb-7 ha sido implicada como un factor de riesgo para ECV, DBT1 y trastornos neurológicos. Niveles altos de BCMb-7 en sangre de bebés se relaciona con un desarrollo psicomotor menor, apnea y el Síndrome de Muerte Súbita del Lactante. Los impactos positivos, negativos e inmunológicos de las BCMs las vuelve un tema controvertido que debe alentar a más investigaciones.
Fiedorowicz E, Jarmołowska B, 2011, Polonia	Acceso sólo al resumen	Los resultados obtenidos proporcionan información sobre los efectos inmunomoduladores de los péptidos opioides derivados de alimentos, que pueden ser de importancia clínica, especialmente en el caso de enfermedades alérgicas en los recién nacidos
Fiedorowicz E, Kaczmarek M, 2014, Polonia	62 con DA 40 sanos	Las células de incubación con extractos de péptidos de LV causaron un aumento de la expresión del gen MOR ($P<0,05$; $P<0,001$) en niños con Dermatitis Atópica con una disminución simultánea en la expresión del gen DPPIV -enzima degradante- ($P<0,001$). Los resultados obtenidos

		complementan el conocimiento sobre la participación de BCM-7 en la etiología de DA y proporcionan una herramienta de diagnóstico importante.
Wasilewska J, Sienkiewicz-Szlapka E, 2011, Polonia	17 Pacientes con eventos	El suero de algunos bebés después de un evento de apnea contenía más BCM-7 que el de los bebés sanos de la misma edad. Sin embargo, en todos los niños después de un evento de apnea, se detectó una disminución de DPPIV. Sospechamos que la baja actividad de esa peptidasa puede ser responsable de la depresión respiratoria inducida por opioides, inducida por BCM-7 en la circulación general.
Kost NV, Sokolov OY, 2009, Rusia	90 lactantes (37 LM, 53 FLV)	La inmunoreactividad a BCM humana alta (lactancia materna durante 1er año de vida) se correlacionó con un desarrollo psicomotor más elevado que los alimentados con fórmula de LV. Se respalda la hipótesis del deterioro de la eliminación de la BCM bovina como factor de riesgo de retraso en el desarrollo psicomotor y otras enfermedades como el autismo.
Reichelt KL, Knivsberg M, 2003, Noruega	Review	Los datos presentados forman la base de un modelo de autismo, donde se sugiere que los moduladores de la absorción de serotonina y exorfinas (péptidos opioides derivados de proteínas alimentarias) son mediadores clave para el desarrollo del autismo.
Reichelt KL, Tveiten D, 2012, Noruega	145 Italia 139 Serbia 51 Eslove. 181 cont.	Se encuentran exorfinas (casomorfina) en la orina de niños autistas y éstas pueden explicar sus síntomas. Los anticuerpos contra las proteínas alimentarias aumentan en el autismo, y apunta a una mayor absorción de las mismas.
Miller MJ, Witherly SA, 1990, EEUU	Review Acceso sólo a resumen	Proponemos que las consecuencias de las dietas basadas en caseína bovina se evalúen más de cerca y ciertamente se amplíen más allá del enfoque simplista del crecimiento. Lo que es bueno para la vaca podría ser dañino para el humano.
Nyberg F, Hallberg M, 2013, Suecia	Review	La β -casomorfina-5 bovina parece ser más potente que un análogo humano (β -casomorfina-4)

Cólicos en infantes ^[54-64]

Se denomina cólicos infantiles al dolor y distensión abdominal que presentan los niños recién nacidos y durante el período de lactancia. Sus posibles causas van desde molestias gastrointestinales a calambres, se creen provocados por una reacción alérgica más que a una intolerancia. Según la Sociedad Argentina de Pediatría, la prevalencia de esta dolencia varía entre un 15 y 40%, según la definición del cólico. Generalmente se da en niños menores a los 6 meses de vida.

Desde hace cuatro décadas se asocia a la proteína de leche de vaca (PLV) con la aparición de estos síntomas. Hasta el momento se sugiere que las proteínas involucradas serían la beta-lactoglobulina, caseína e IgG bovina. No sólo se relacionan los cólicos con la ingesta directa de la PLV por parte del niño, sino también de manera indirecta a través de la leche materna, cuando esta proteína queda parcialmente hidrolizada. Un estudio indicó que el 47% de las madres que consumen lácteos presentaron beta-lactoglobulina bovina en su leche. En otro estudio, el total de madres de niños con cólicos tenían niveles más elevados de IgG bovina en la leche materna que aquellas madres de niños sin cólicos.

Una revisión de los diferentes tratamientos para reducir estos eventos, que incluyó fármacos, demostró que la manera más efectiva, sin efectos adversos, era la eliminación de la PLV. Viéndose resultados en un día. La sustitución de la LV por una fórmula hidrolizada de caseína hipoalérgica demostró también ser efectiva en niños con síntomas moderados a graves. La

eliminación de la ingesta materna de lácteos resultó efectiva en un gran número de casos. La reincorporación de la PLV, tanto por el niño o por la madre, genera la reaparición rápida de los síntomas. Luego de los 4 meses de vida, muchos de los niños superan esta reacción adversa, pero otros no. La intolerancia o alergia a la PLV es común más tarde en la infancia de aquellos niños más afectados. Evidentemente, no todos los cólicos tienen una asociación positiva con la PLV, pero sí la gran mayoría.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian cólicos infantiles y proteína de LV
Shamir R, St James-Roberts I, et al, 2013, Israel y otros	Review	20% de los padres han reportado esta afección. Se señala que en la lactancia materna, la eliminación de LV y otras proteínas alimenticias de la dieta materna se asoció con una mayor reducción en llanto o duración de la irritabilidad. Las fórmulas ampliamente hidrolizadas también son efectivas.
Jakobsson I, Lothe L, et al, 2000, Suecia	22	La caseína totalmente hidrolizada resultó ser efectiva para una reducción significativa de los síntomas.
P L B J Lucassen, W J J Assendelft, et al, 1998, Holanda	Review 27 estudios	El cólico debe ser preferentemente tratado aconsejando a los cuidadores para reducir la estimulación y la prueba de una semana de una fórmula láctea hipoalergénica (hidrolizada). El uso del fármaco simeticona no mostró beneficios.
Clyne PS, Kulczycki A Jr, 1991, EEUU	59	Cantidades apreciables de IgG bovina están comúnmente presentes en la leche humana, que niveles significativamente más altos ($P<0,02$) están presentes en la leche de madres de bebés con cólicos, y que la IgG bovina posiblemente esté involucrada en la patogénesis del cólico infantil.
Jakobsson I, Lindberg T, et al, 1985, Suecia	38	En el 47% de madres que consumieron lácteos se hallaron cantidades importantes de beta-lactoglobulina bovina en su leche.
Jakobsson I, Lindberg T, 1983, Suecia	66	En el 53% de los niños lactantes desapareció el cólico al eliminar de la dieta materna la LV. En el 35% volvieron a reaparecer al reintroducir la PLV. Se define una alta correlación entre ambos. Se sugiere como primer tratamiento una dieta libre de PLV para la madre.
Lothe L, Lindberg T, et al, 1982, Suecia	60	Los síntomas desaparecieron cuando se les alimentó con una fórmula que contenía caseína hidrolizada. Se sugiere un tratamiento dietético (libre de PLV) para las formas moderadas o graves del cólico. La fórmula a base de soja muestra resultados contradictorios.
Jakobsson I, Lindberg T, 1978, Suecia	19	En el 68% de los niños desapareció el cólico rápidamente al eliminar la PLV de la dieta materna. En casi el 100% de los casos reapareció al reincorporar la LV en la dieta materna.

Bloqueo en la absorción de antioxidantes vegetales ^[65-77]

Los polifenoles son sustancias químicas que se hallan en ciertas plantas y ejercen actividad antioxidante, retrasando así el envejecimiento celular al combatir los radicales libres. Los efectos cardioprotectores de los fitonutrientes se resumen en la influencia sobre las células endoteliales, mecanismos antitrombóticos y la presión arterial. Se ha demostrado que el té verde y el café (según su nivel de tostado) poseen fitonutrientes que mejoran la función arterial. Los fitoquímicos y antioxidantes en estas infusiones, como también los que se encuentran en el chocolate y frutos rojos (bayas), fueron puestos a prueba en diferentes combinaciones de consumo para analizar su poder antioxidante. Así, encontramos a los flavonoides en el chocolate, las catequinas en el té, el ácido clorogénico y cafeico en el café, el ácido cafeico, antocianinas y ácido elágico en las bayas (arándanos, moras, etc), que cumplen un rol beneficioso cuando son absorbidos y circulan por nuestro organismo.

El poder antioxidante de los alimentos antes mencionados se reduce e incluso desaparece por completo cuando son combinados con lácteos. La combinación de leche con té, café, chocolate o frutas, como así también la del yogurt, bloquea la acción antioxidante de los fitonutrientes.

Esto se explica a través del secuestro de los fitonutrientes por parte de la caseína, principal proteína de los lácteos, dentro del intestino. La unión de la caseína con los antioxidantes es irreversible bloqueando la absorción de los mismos, condición que no se cumple cuando la proteína es de origen vegetal como en la leche de soja. En primera instancia, los fitonutrientes se unen a la proteína de la leche de soja, pero luego son liberados por la acción de las bacterias de la flora intestinal para ser absorbidos en otro tramo del intestino.

Los resultados obtenidos con la leche de vaca, hacen pensar en la posibilidad de que la también cotidiana combinación de queso con vegetales anule todos los beneficios antioxidantes de los mismos, por la acción secuestradora que ejerce la caseína, contenida en proporciones aún mucho más altas en los quesos que en la leche. Sería interesante contar con futuros estudios que evidencien esta relación queso-antioxidantes en plasma.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian caseína y bloqueo antioxidante
Farah A, dePaula Lima J, 2019, Brasil	Review 8 ref	Los complejos formados por proteínas, principalmente caseína y albúmina, pueden no ser susceptibles a la proteólisis por enzimas gastrointestinales que impiden la liberación de compuestos fenólicos de la proteína complejo y, en consecuencia, su absorción. Este evento no es exclusivo de los polifenoles del café; también se ha observado en varios estudios en humanos que involucran los del té y los del cacao.
Serafini M, Bugianesi R, et al, 2003, Italia	12 sanos (7 M, 5 H)	El chocolate negro brinda los beneficios antioxidantes que el chocolate con leche o chocolate negro con leche (líquida) no pueden igualar. La leche puede interferir con la absorción de antioxidantes "in vivo". (P<0,001)
Schroeter H, Holt RR, 2003, EEUU	Acceso sólo al resumen	La inferencia de la leche con el poder antioxidante del cacao podría tener implicaciones más allá del consumo de chocolate si los productos lácteos contrarrestan los beneficios para la salud de los flavonoides en la dieta.
Lorenz M, Jochmann N, 2007, Alemania	16 Mujeres sanas	La leche contrarresta los efectos favorables para la salud del té en la función vascular. Todos los efectos fueron completamente inhibidos, demostrados por ecografía vascular de alta resolución. Los hallazgos se respaldaron con otros experimentos en ratas.
Duarte GS, Farah A, 2011, Brasil	Acceso sólo al resumen	La cantidad de ácidos clorogénicos (antioxidante) y metabolitos recuperados después del consumo combinado de café y leche (40% ± 27%) fue consistentemente menor en todos los sujetos en comparación con el café solo (68% ± 20%). El consumo simultáneo de leche y café puede afectar la biodisponibilidad del ACG en humanos.
Hassimotto NM, Pinto Mda S, et al, 2008, Brasil	Acceso sólo al resumen	A pesar de no ser significativamente estadístico, se observó un aumento en la capacidad antioxidante del plasma, sólo después del consumo de jugo de moras con agua, y no con el jugo de moras con leche.
Serafini M, Testa MF, et al, 2009, Italia	11 Individuos sanos	La ingestión de arándanos con agua incrementó los niveles plasmáticos del potencial de reducción y ruptura de cadena (+ 6.1%, p <0.001; + 11.1%, p <0.05) y aumentó las concentraciones plasmáticas de ácido cafeico y ferúlico. Cuando se ingirieron arándanos y leche, no hubo aumento en la capacidad antioxidante del plasma, y hubo una reducción en las concentraciones plasmáticas máximas de ácido cafeico y ferúlico (-49,7%, p <0,001 y -19,8%, p <0,05, respectiv), así como la absorción global de ácido cafeico (p <0,001).
Felberg I, Farah A, et al, 2015, Brasil y Uruguay	6	El efecto de las propiedades de unión a las proteínas de la leche de soja sobre la excreción urinaria del metabolito del ácido clorogénico del café es más leve que el de la leche de vaca. Dado que es una unión reversible.

Aterogénesis por producción de Óxido de Trimetilamina (carnitina y colina) ^[78-83]

A partir del ineludible peso de la evidencia científica, los profesionales de la salud tienden a asociar únicamente al colesterol o grasas saturadas, como los únicos elementos presentes en alimentos de origen animal que pueden favorecer el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, con raíz en la formación de placa de ateroma. Lo cierto es que otros

componentes como la carnitina, concentrada mayormente en las carnes rojas, y la colina, presente en el huevo, el hígado, los lácteos y resto de las carnes, también juegan un rol importante en la aterogénesis.

La carnitina y colina no son estrictamente proteínas, son aminas, compuestos orgánicos derivados del amoníaco, que desempeñan funciones esenciales en el organismo humano. Los alimentos antes citados, son las mayores fuentes de estos dos componentes. La carnitina no es esencial ya que el ser humano realiza su biosíntesis en hígado y riñones. En cambio, la colina debe formar parte de la alimentación humana. Las fuentes vegetales de colina son muy variadas, y a pesar de contener menor cantidad que las animales, son suficientes para cubrir el requerimiento.

La colina y la carnitina son transformadas por las bacterias del intestino de humanos omnívoros en trimetilamina (TMA) dentro de las 24 horas de ingerido el alimento. Este residuo llega al hígado y allí es oxidado, convirtiéndose en óxido de trimetilamina (OTMA). El OTMA promueve la adhesión del colesterol a la placa de ateroma, fomentando la recepción de los macrófagos a la zona arterial afectada y la formación de células espumosas, constituyéndose en un confiable marcador para enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, aterosclerosis entre otras. Pacientes diabéticos tipo 2 presentan niveles elevados de OTMA, y su riesgo de sufrir eventos cardíacos y mortalidad por dicha causa es mayor independientemente de otros factores de riesgo tradicionales como falla renal y control glucémico. En pruebas realizadas en individuos veganos (por ello la importante aclaración de omnívoros al principio de este párrafo), el consumo de carnitina y colina no formó trimetilamina y por lo tanto tampoco OTMA. Esto se debe a que la microbiota de sus intestinos no es la que realiza la producción de TMA. El consumo alto de fibra es el prebiótico que mantiene la colonia de bacterias fermentativas saludables no formadoras de TMA. La administración de antibióticos en humanos omnívoros también disminuyó la producción de TMA, pero claro está que los antibióticos no sólo barren con las bacterias productoras de esa sustancia tóxica, sino también con las beneficiosas bacterias fermentativas, siendo una solución temporal para nada eficiente.

Anterior a estos descubrimientos, la TMA ya era conocida por ser protagonista del “síndrome de mal olor a pescado” (trimetilaminuria) debido a que la carnitina y colina sufren la transformación de las bacterias putrefactivas, a lo que se suma que la enzima que la oxida no cumple su función, evidenciándose con el despidio del desagradable olor característico en orina, transpiración y aliento, que puede ser controlado con la restricción dietética de sus principales fuentes.

Una dieta 100% basada en vegetales integrales, que promueve una microbiota beneficiosa y una mucosa intestinal saludable e inmunológicamente resistente, es la alternativa óptima para evitar los perjuicios del OTMA.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian OTMA y aterogénesis
Wang Z, Klipfell E, et al, 2011, EEUU	-	La suplementación dietética de ratones con colina, TMAO o betaína promovió la regulación al alza de múltiples receptores de captura de macrófagos vinculados a la aterosclerosis, y la suplementación con colina o TMAO promovió la aterosclerosis. El descubrimiento de una relación entre el

		metabolismo dependiente de la flora intestinal de la fosfatidilcolina en la dieta y la patogénesis de la ECV podría servir como diagnóstico.
Tang WH, Wang Z, et al, 2013, EEUU	4007 pacientes	La producción de OTMA a partir de fosfatidilcolina en la dieta (huevos duros) depende del metabolismo de la microbiota intestinal. El aumento de los niveles de OTMA se asocia con un mayor riesgo de incidentes cardiovasculares adversos graves (seguimiento de 3 años). P <0.001
Koeth RA, Wang Z, ET AL, 2013, EEUU	2595	El metabolismo de la microbiota intestinal de la L-carnitina, una TMA abundante en la carne roja, también produce OTMA y acelera la aterosclerosis. Los sujetos omnívoros producen significativamente más OTMA que veganos / vegetarianos después de la ingestión de L-carnitina a través de un mecanismo dependiente de la microbiota.
Liu TX, Niu HT, et al, 2015, China	Review PubMed y EMBASE 61 Ref bib	Un nuevo factor de riesgo de ECV, OTMA, fue identificado. El metabolismo de la microbiota intestinal está asociado con la aterosclerosis y puede representar un objetivo terapéutico prometedor para el manejo de la ECV.
Tang WH, Wang Z, et al, 2017, EEUU	1216 Pac DM2 vs control sanos	Dentro de los pacientes con DM2, el OTMA plasmático más alto se asoció con un aumento significativo de 3.0 veces mayor de 3 años de riesgo de evento cardíaco adverso (P <0,001) y un aumento de 3,6 veces de riesgo de mortalidad a 5 años (P <0,001). Las concentraciones plasmáticas en ayunas del metabolito proaterogénico OTMA, generado por la microbiota, son mayores en diabéticos y presagian mayores eventos cardíacos adversos graves y riesgos de mortalidad independientes de los factores de riesgo tradicionales, la función renal y la relación con el control glucémico.

Síntesis endógena de colesterol ^[84-106]

En el intento de reducir el colesterol plasmático ante la epidemia de hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes 2, todas patologías que hacen al síndrome metabólico, se hace hincapié en la reducción en la dieta de grasas saturadas y colesterol. Sorpresivamente no se menciona el rol de la proteína dietética en la modulación de una mayor síntesis de colesterol endógeno. Estudios y revisiones desde finales de los setenta confirman que la proteína animal (PA) supone una mayor producción de colesterol y por ende mayor nivel de colesterol total en sangre en diferentes animales. Fue en conejos donde se advirtió de manera más contundente que la proteína vegetal (PV) no causaba los mismos efectos, y que la PA (caseína y proteína de la yema de huevo) incrementaba este marcador aunque la dieta estuviese libre de colesterol. Estos estudios se siguieron repitiendo durante los ochenta en otros animales y en humanos sanos o con hipercolesterolemia ratificando una asociación positiva entre PA y nivel de colesterol. A pesar de ello, un sector de la comunidad científica mantiene la controversia al sugerir que en humanos el aumento de colesterol no es tan pronunciado. La substitución de un tipo de proteína por otra arroja diferencias significativas, resultando ser preventiva de hipercolesterolemia y aterosclerosis la de origen vegetal. Estudios en ratas, también evidenciaron que la diferencia de aminoácidos esenciales provenientes de los dos diferentes tipos de proteínas semipurificadas, en dietas libres de colesterol y bajas en grasa, conducían a los distintos efectos mencionados.

La mayoría de los estudios utilizaron proteína de soja (PS) versus proteína de leche (caseína) en animales, y PS versus diferentes fuentes de PA de la dieta normal en humanos. Una de las posibles causas es la marcada diferencia en el contenido de ciertos aminoácidos, como es el caso de la relación lisina/arginina, que es doble en la fuente animal con respecto a la vegetal, y también por el contenido de aminoácidos azufrados, en especial la metionina, cuya principal fuente son los alimentos de origen animal, que resultó ser hipercolesterolémica en ratas. Los estudios se realizaron con proteínas purificadas o semipurificadas, es decir, libres de cualquier

otra estructura compleja, y la adición de colesterol a la dieta con PV no supuso un aumento del colesterol sérico. Por el contrario, el colesterol dietético junto a la ingesta de PA potencia de manera aguda el efecto hipercolesterolémico. Esto podría deberse a una mayor absorción de colesterol y menor tasa de recambio inducida por la PA. Incluso se halla en las conclusiones de algunos estudios la recomendación de la proteína de soja como sustituto de la PA en pacientes ambulatorios.

A finales de los ochenta, un estudio en niños con hipercolesterolemia, demostró que la proteína de soja, cuando sustituyó la animal, redujo significativamente los niveles de colesterol, ofreciendo una alternativa satisfactoria para un tratamiento dietético en pediatría.

Dado que la hipercolesterolemia se asocia a la aterosclerosis y la consecuente enfermedad cardiovascular, responsable de la mayoría de muertes por enfermedades crónicas no transmisibles, quizás estemos ante una de las posibles verdades de la nutrición más irresponsablemente ocultas. Tan asombroso como esta revelación pudiera resultar para los nutricionistas contemporáneos, es que tampoco existen estudios actuales que refuten las conclusiones obtenidas cuatro décadas atrás. Los estudios epidemiológicos advierten que poblaciones vegetarianas tienen menores niveles de colesterol que los consumidores de PA. T. Colin Campbell intenta explicar la razón del ocultamiento del rol de la PA en la síntesis endógena de colesterol en su revisión de 2017, y llega a la conclusión de que además de que existe una sutil pero muy poderosa renuncia a cuestionar los beneficios de un alimento históricamente considerado de gran valor nutricional, se suman las razones industriales motivadas por un interés económico, ya que resulta practicable ofrecer una carne o lácteos magros que pueden mantener su estructura y forma, a diferencia de una carne o queso sin proteínas, que terminaría desarmándose en sólo agua y grasa. Con lo cual, resulta más conveniente, para un sector, atacar y/o acusar a las grasas más que a las proteínas.

Una revisión y metanálisis de 2017 concluye que una dieta basada en plantas, en la que se sustituye la PA por la vegetal en su totalidad, reduce significativamente los niveles de col-LDL.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian proteína animal y aumento de colesterol
Campbell TC, 2017, EEUU	Review	Reconsidera el rol de la proteína animal como principal causa de enfermedad cardiovascular, en un contexto donde las grasas se llevan el protagonismo.
Li SS, Blanco Mejia S, 2017, Canadá	Review y Metanálisis 112 ensay	La PV en sustitución de la PA disminuyó el colesterol LDL ($P < 0.00001$) y el no HDL ($P < 0.00001$).
Carroll KK, Kurowska EM, Canadá, 1995	Review	La PS es menos hipercolesterolémica que la caseína en conejos y otras especies animales, particularmente cuando la dieta contiene colesterol, y el reemplazo de la PA por PS reduce la concentración de colesterol en suero en humanos. Los principales cambios son en el total del LDL y en una disminución de los receptores LDL hepáticos.
No se listan autores, 1991, Nutrition Reviews	Review	Con dietas bajas en colesterol, la caseína en comparación con la PS no ejerció efectos hipercolesterolémicos en conejos. En una dieta alta en colesterol, la caseína era agudamente hipercolesterolémica en comparación con la PS.
Sugiyama K, Muramatsu K, 1990, Japón	Acceso sólo al resumen	En ratas alimentadas con dietas con colesterol, los aminoácidos con alto contenido de azufre (como la metionina) aumentaron los niveles de colesterol en plasma, y la cistina y glicina tiende a disminuirlo.
Kritchevsky D, 1990, EEUU	Review	En conejos y ratas, en general, la PA es más colesterolémica y aterogénica que la PV. La proporción de lisina a arginina, que es mayor en las PA que en las PV puede ser un factor desencadenante. El efecto hipercolesterolémico puede deberse a mecanismos que incluyen una mayor absorción de colesterol y una disminución del recambio.
Meinertz H, Nilausen	10 y 11	En humanos, dietas enriquecidas con colesterol, mostraron 16% niveles más

K, 1990, Dinamarca		bajos de colesterol ($P<0,02$) con PS que con caseína, y 16% mayor niveles de HDL ($P<0,01$). En dietas con muy bajo Col no habría diferencias significativas.
Beynen AC, Sugano M, 1990, Holanda y Japón	Review 17 ref	Los humanos responden a PS en la dieta vs PA, como caseína, con una disminución del colesterol sérico. Sin embargo, la respuesta en humanos no es tan pronunciada como lo es en varios animales modelos. El mecanismo por el cual el tipo proteína dietética afecta las concentraciones séricas de colesterol sigue siendo un tema de debate.
Sánchez A, Rubano DA, et al, 1988, EEUU	Acceso sólo al resumen	En conejos, al final de 3 semanas de ensayo, el nivel de colesterol en suero del grupo de caseína fue el doble del nivel y significativamente mayor ($P<0,02$) que cualquiera de los grupos de PV. Si bien existe una relación directa entre la hipercolesterolemia y la cantidad absoluta de lisina en la dieta y con la relación lisina/arginina, los datos sugieren que esto es solo una explicación parcial del efecto de las proteínas en los niveles de Col en suero.
Sánchez A, Rubano DA, et al, 1988, EEUU	6 y 6	En conejos, se sugiere que las proteínas ($P<0,005$) y las grasas ($P<0,05$) en la dieta afectan independientemente los niveles de colesterol en suero. El Col sérico más alto fue con mantequilla y caseína o PS, el intermedio fue con aceite vegetal y caseína, y el más bajo con aceite vegetal y PS.
M R Lovati, C Manzoni, et al, 1987, Italia	12	En humanos hipercolesterolémicos, la PS redujo los niveles de colesterol en un 15,9% en comparación con la PA. Además de reducir los niveles de LDL (16,4%) por posible inducción en la regulación de sus receptores.
Kritchevsky D, Tepper SA, et al, 1987, EEUU	Review	En animales, las aterogenicidades de la proteína de pescado (Lis/Arg, 1.44), la caseína (L/A, 1.94) y la proteína de la leche entera (L/A, 2.44) se correlacionan directamente con su L/A ($P<0,05$). Se ha demostrado que otros aminoácidos (metionina, glicina, arginina) afectan los niveles de Col en sangre.
A Gaddi, G C Descovich, et al, 1987, Italia	16 niños	Todos los niños que recibieron una dieta basada en PS, con contenido graso bajo similar a la que ya recibían (PA), tuvieron una reducción significativa en el colesterol total, promediando 21,8% ($P<0,0001$) en comparación con la línea de base después de 8 semanas. Esta dieta ofrece una alternativa exitosa frente a la dieta clásica hipograsa y la administración de drogas en niños.
Sugiyama K, Ohkawa S, et al, 1986, Japón	53	En ratas, la alimentación de la mezcla de aminoácidos correspondiente a la caseína condujo a un nivel de colesterol total en plasma de aproximadamente dos veces en comparación con la alimentación de la mezcla de aminoácidos correspondiente al gluten de trigo. Se sugiere que el efecto diferencial de las proteínas se asocia al contenido de azufre de los aminoácidos.
Park MS, Liepa GU, 1982, EEUU	Acceso sólo al resumen	Ratas alimentadas con una dieta que contenía PA tenían mayores concentraciones de colesterol sérico y de lipoproteínas de alta densidad (HDL). El agregado de arginina a la dieta de caseína disminuyó el col y HDL, y el agregado de lisina a la PV los aumentó.
Kritchevsky D, Tepper SA, et al, 1982, EEUU	Review	En animales, la PA (caseína aislada y leche entera - $P<0,05$ -, y de carne) son más colesterolémicas y aterogénicas que la PV (soja). Se puede deber a su contenido de lisina por sobre el de arginina (rango).
GC Descovich, A Gaddi, et al, 1980, Italia y Suiza	127 67 H 60 M	La PA en una dieta baja en lípidos y colesterol se sustituyó por una preparación texturizada de soja en pacientes ambulatorios con hiperlipoproteinemia. Ocho semanas de la dieta modificada redujo el colesterol en plasma en un 23.1% en hombres, y en un 25.3% en mujeres.
Carroll KK, et al, 1978-1980, Canadá	4 estudios Conejos 16 Muj	La hipercolesterolemia y aterosclerosis observada en conejos alimentados con dietas semipurificadas y sin colesterol se deben al uso de caseína. Pueden prevenirse mediante el uso de PS en lugar de caseína. En general, las diferentes fuentes de PA causan aumento de colesterol plasmático. En mujeres saludables, una dieta de PV en reemplazo de PA resultó en niveles de colesterol significativamente más bajos luego de 10 semanas de ensayo.
CR Sirtori, E Agradi, et al, 1977, Italia	20 8	Una dieta con PS, en lugar de PA, disminuyó en 2 semanas un 14%, y en 3 un 21%, el colesterol sérico en comparación con la dieta estándar baja en lípidos. Las diferencias no se debieron a la composición lipídica de las dietas. La adición de 500mg de col a la dieta PS no anuló el efecto hipocolesterolémico.

Aumento de cortisol, y estrés y obesidad asociadas ^[107-117]

El cortisol, o hidrocortisona, es una hormona esteroidea, glucocorticoide, secretada por la glándula suprarrenal ante situaciones de estrés, siguiendo el eje hipotálamo-hipófisis. Por ello,

se la conoce como la “hormona del estrés”. Sus principales funciones es promover la gluconeogénesis para aumentar los niveles de azúcar en sangre, suprimir el sistema inmunológico y colaborar en el metabolismo de grasas, hidratos de carbono y proteínas. También, está involucrada en la disminución de la formación ósea.

En individuos sanos, comidas ricas en proteínas de origen animal elevan el nivel de cortisol en saliva y sangre de manera muy significativa hasta 60 minutos luego de la ingesta, cuanto más proteína contenga la comida más exagerado es el aumento. La estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHSR) causa efectos en el ánimo, función cognitiva y selección de alimentos. En embarazadas, quedó demostrado que dietas ricas en proteínas y bajas en carbohidratos, durante el último trimestre de embarazo, elevan los niveles de cortisol en la madre y comprometen a su descendencia de padecer hipercortisolemia. Este elevado nivel de cortisol ya en adultos se debería a la programación que realiza el feto dentro del vientre materno durante la ingesta rica en proteínas por parte de la madre. También, evidencia brindada por experimentos, ésta descendencia produciría mayores niveles de cortisol que individuos normales ante una misma situación de estrés. Por otra parte, la suplementación con alto contenido de proteínas durante el embarazo se asoció de manera significativa a nacimientos prematuros, mortalidad post nacimiento y dificultades en el crecimiento durante la gestación.

El cortisol, además de promover el sobrepeso y la obesidad también se asocia de manera muy significativa con hipertensión, debido a que es una hormona vasoactiva. Estos componentes del síndrome metabólico aumentan el riesgo de enfermedades cardiocerebrovasculares y morbimortalidad. Los riesgos de padecer enfermedades crónicas asociadas a niveles de cortisol elevados pueden heredarse a la primera y segunda descendencia. Por lo que mayores y futuros estudios prospectivos reforzarán aún más estas conclusiones en las próximas décadas.

La ingesta diaria de elevados niveles de proteína animal conduce a una situación de estrés hormonal crónico. Las complejas interacciones e hiperactividad del eje HHSR, de índole psicológico o físico, ejerce un efecto directo en la composición corporal que se explicaría por el exceso de glucocorticoides que influyen en el metabolismo y almacenamiento energético.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian proteína animal y aumento de cortisol
Slag MF, Ahmad M, et al, 1981, EEUU	12	Se compararon 3 dietas: alta en proteínas (AP), alta en grasas y alta en HC. Los sujetos alimentados con la dieta AP (4 g/kg de peso) mostraron aumentos significativos de cortisol y ACTH, tanto a los 30 como a los 60 minutos después de la comida de las 12hs y 30 min después de la comida de las 16hs. La proteína dietética juega un rol importante en la liberación de cortisol.
Peeke PM, Chrousos GP. 1995, EEUU	Review	Las complejas interacciones del eje del estrés sobre el crecimiento y los ejes reproductivos, así como sobre el tejido adiposo, sugieren que el estrés crónico, ya sea psicológico y / o físico, ejerce un efecto intenso sobre la composición corporal, que, a su vez, afecta significativamente la longevidad y la supervivencia del organismo.
Gibson EL, Checkley S, et al, 1999, Reino Unido	10 y 10 Hombres Mujeres sanos/as	El aumento de cortisol (libre en saliva) dependió de la cantidad de proteínas en la comida, aumentando luego de la comida alta en proteínas pero no en la baja ($P<0,05$). La extensión de este aumento en el cortisol se correlacionó significativamente con un pobre bienestar psicológico en las mujeres.
Shiell AW, Campbell-Brown M, 2001, Reino Unido	624 Hombres Mujeres	Las mujeres que reportaron un mayor consumo de carne roja y pescado en la segunda mitad del embarazo tuvieron descendientes con presión arterial sistólica más alta en la vida adulta ($P=0,02$). El alto consumo materno de pescado, pero no de carne roja, se asoció con una mayor presión arterial diastólica en la descendencia ($P=0,02$). Motivó el siguiente estudio ↓
Herrick K, Phillips DI,	251	Las concentraciones de cortisol aumentaron 5.4% por porción del consumo

2003, Reino Unido.	En relación al anterior	materno de carne/pescado por día ($P = 0.03$), disminuyeron 3.3% por porción de consumo de vegetales verdes por semana ($P = 0.14$). Una dieta materna desequilibrada durante el embarazo tardío puede programar una hipercortisolemia de por vida en la descendencia.
Reynolds RM, Godfrey KM, et al, 2007, Reino Unido	70 Hombres Mujeres	Una dieta materna desequilibrada y alta en proteínas durante la última etapa del embarazo conduce a un aumento de la secreción de cortisol en respuesta a una situación de estrés psicológico en la descendencia.
Vicennati V, Pasqui F, 2012, Italia	14 y 21 Mujeres obesas	De la comparación de dos grupos de mujeres, uno con obesidad post eventos de estrés (ORS) y otro con obesidad no relacionada al estrés, y otro grupo control de mujeres normopeso, el grupo ORS obtuvo los niveles más elevados de cortisol libre en orina, la menor cantidad de años en alcanzar la mayor ganancia de peso, y la tasa más alta de ganancia de peso/tiempo ($P < 0.001$).
Maslova E, Rytter D, 2014, Dinamarca	965 Mujeres	La proteína de origen animal, principalmente los productos cárnicos, consumidos durante el embarazo puede aumentar el riesgo de sobrepeso en la descendencia (19-21 años). Debido a la falta de información sobre la exposición postnatal en esta cohorte, estos resultados generan hipótesis y deben replicarse en otras cohortes.
Blumfield ML, Collins CE, 2014, Australia	Editorial Review	Revisión de los perjuicios del alto consumo de proteína (dieta y suplementos) durante el embarazo: nacimientos prematuros, menos peso al nacer, mayor muerte neonatal, presión arterial y cortisol elevados en la descendencia (y ante situaciones de estrés), defectos en la regulación de energía y mayor adiposidad.

Diabetes Mellitus 2 ^[118-134]

Las células beta del páncreas son las encargadas de sintetizar y secretar la hormona insulina. Esta hormona es la llave para que se desencadene una serie de reacciones intracelulares (principalmente en células del músculo esquelético, corazón y tejido adiposo) para que se liberen los transportadores Glut 4 hacia la membrana celular y la glucosa pueda ingresar dentro de la célula. Se conoce como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a la situación patológica en la que la insulina, por mecanismos que aún están en discusión, no logra cumplir con su función, la de permitir el ingreso de glucosa a la célula, conduciendo a un estado de hiperglucemia. También, en casos más avanzados por inadecuado tratamiento y agravamiento, esta hiperglucemia, puede deberse a una falta de secreción de insulina, ya sea por daño en las células beta, disminución de las mismas o una pérdida de la capacidad secretora. Entre las diferentes teorías que intentan explicar la resistencia a la insulina, la más convincente hace referencia a que el exceso de grasa intramiocelular bloquea la cascada de reacciones que la insulina ejercería en una célula sin esta saturación de ácidos grasos. El exceso de grasas en el torrente sanguíneo también dificultaría la unión de la insulina con su receptor. Estos argumentos apoyan la asociación positiva entre sobrepeso, obesidad y DM2.

El consumo de carne procesada o sin procesar puede influir en las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas, y lo consigue a través de un mecanismo complejo con diferentes factores que no necesariamente deben estar todos presentes. En la producción de carne procesada se encuentran las nitrosaminas, que también se forman por interacciones de aminoácidos y nitratos del organismo, éstas tienen un efecto tóxico en la células β del páncreas, promoviendo de esta forma el desarrollo de DM2 en ratones y humanos. A esto se suma que la ingesta de carne está asociada a marcadores de inflamación como la proteína C reactiva. La proteína animal (PA) suele estar acompañada de un alto contenido de grasas saturadas que promueven la obesidad, un factor de riesgo importante para la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y la DM2. El hierro hemo de las carnes rojas, los productos finales de glicación

avanzada y aminoácidos de cadena ramificada, en especial la leucina, pueden influir en la función de las células β , la secreción de insulina y la incidencia de DM2.

Estudios, metanálisis y reviews a lo ancho y largo de todo el globo coinciden en la asociación positiva entre PA y mayor riesgo de DM2. El efecto de reemplazar PA por PV no sólo determina valores más bajos de glucemia e insulina en ayunas, sino también una reducción significativa de la hemoglobina glicosilada en pacientes ya diagnosticados, disminuyendo los factores de riesgo cardiometabólicos. En Australia, Europa y EEUU se obtuvieron los mismos hallazgos: altos consumos de proteína total (PT) y PA se asocian con DM2. Japón coincidió en esta asociación y además aportó la asociación positiva con el aumento de la carga ácida de la dieta (metabolitos de la proteína animal). En Grecia, el consumo de PA se asoció con una mayor prevalencia de DM2 entre los ancianos, mientras que las ingestas de proteínas, especialmente de fuentes vegetales, dentro del rango recomendado parecen conferir una protección considerable. Todo esto sugiere que el monitoreo de las proteínas resultaría útil para prevenir esta enfermedad en adultos y ancianos.

Mientras las guías alimentarias de la Argentina y muchos países recomiendan el consumo de un huevo por día, su asociación positiva con la prevalencia e incidencia de DM2 no es nada alentador para sostener esta idea. En EEUU, el consumo de 1 huevo por día confirió un riesgo del 68% promedio entre hombres y mujeres (mayor en mujeres). En Lituania, el riesgo de DM2 también va en aumento a medida que se consume más huevos, pasa de un 35% al 302% (3 veces más) cuando se consumen 5 o más a la semana en comparación con los que comen menos de 1. En el otro extremo del planeta, China, se ratifican estos resultados arrojando un 228% mayor de riesgo con similares consumos. Suecia arribó a las mismas conclusiones a medida que se registraba un mayor aumento en el consumo de huevos, y además sus estudios sugirieron que el reemplazo de proteína animal por fuentes de hidratos de carbono integrales serían beneficiosos.

En resumen, el aumento del consumo de PA a expensas de una disminución del consumo de carbohidratos aumenta el riesgo de DM2. Por el contrario, la proteína vegetal (PV) demuestra ser protectora. La soja y productos lácteos descremados podrían ser protectores (cuando es la fuente principal de proteína animal). El consumo tanto de carne roja como procesada son factores de riesgo para DM2. También el pescado y huevo no se asocian con una disminución del riesgo de DM2.

Otro estudio bastante diferente vinculó los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) con la resistencia a la insulina (RI). Con el consumo de proteína animal, en el marco de una dieta alta en grasas, los BCAA contribuyen al desarrollo de la RI asociada a la obesidad. Se detecta una acumulación de múltiples acilcarnitinas (sustancias de la descomposición de ácidos grasos) en el músculo. Un metanálisis en EEUU, concluyó que el consumo de carne, sin procesar y procesada, se asocia con mayores concentraciones de glucosa e insulina en ayunas, independientemente de las puntuaciones de riesgo genético de glucosa e insulina en individuos sin DM2.

La evidencia científica concluye en que el contenido y tipo (animal o vegetal) proteico debe ser tenido en cuenta en las recomendaciones dietéticas para prevenir y tratar la DM2.

Para agregar, el más reciente metanálisis, publicado en Julio de 2019, muestra una asociación negativa entre una dieta con patrones “en general”, es decir no totalmente vegana, basada en

plantas y la incidencia de DM2, con un 23% menor riesgo de incidencia. Considerándola como un factor protector, aún más si esos vegetales eran integrales y no refinados. ¿Cuál sería el porcentaje de riesgo si fuera totalmente basada en plantas? Como se sabe no todas las dietas vegetarianas son saludables.

Autores, año, país	N	Resultados que asocian proteína animal y DM2
Qian F, Liu G, et al, 2019, EEUU	Metanálisis 307.099 9 estudios	Los patrones dietéticos a base de plantas (RR 0,77), especialmente cuando son alimentos integrales (RR 0,70), pueden ser beneficiosos para la prevención de la DM2.
Vigiliouk E, Kendall CW, et al, 2019, Canadá, EEUU, Croacia, España	Review y metanálisis 9 estudios	Los patrones dietéticos vegetarianos mejoran el control glucémico (HbA1c, GA, IA), LDL-C, no HDL-C y el peso corporal / adiposidad en personas con diabetes, lo que respalda su inclusión en las Guías de práctica clínica de la European ASD para el control de la misma.
Tian S, Xu Q, et al, 2017, China	Review y metanálisis	La PT y la PA podrían aumentar el riesgo de DM2 tanto en H como en M, y la PV disminuye el riesgo en M. La mayor asociación fue para carne procesada y le siguió la carne roja. Las fuentes alimenticias de P deben considerarse para la prevención de la DM2.
Shang X, Scott D, et al, 2016, Australia	21.523 sanos 505.624 metanálisis	Estudio: Seguimiento medio 11,7 años. Metanálisis: seg 5-24 años. Una mayor ingesta de PT (P=0,029) y PA (P=0,014) se asoció con un mayor riesgo de DM2, mientras que una mayor ingesta de PV tendió a asociarse con un menor riesgo.
Malik VS, Li Y, et al, 2016, EEUU	72.992 M 92.088 M 40.722 H	Estudio de Salud de las Enfermeras, ESE II y Profesionales de la Salud respec. Una mayor ingesta de PA se asoció con un mayor riesgo de DM2, mientras que una mayor ingesta de PV se asoció con una reducción del riesgo. La sustitución del 5% del VCT de PA por PV redujo el riesgo un 23%.
Vigiliouk E, Stewart SE, et al, 2015, Canadá	Review y metanálisis 13 estudios	En diabéticos, las dietas que enfatizan el reemplazo de proteína animal con vegetal en un nivel medio del 35% de la proteína total por día redujeron significativamente la HbA1c, glucemia e insulina en ayunas.
Iwase H, Tanaka M, et al, 2015, Japón	149 con DM2	La menor ingesta de proteínas vegetales y el aumento de la carga de ácido en la dieta (mayor carga potencial de ácido renal P=0,0001 o una puntuación neta de producción de ácido endógeno P=0,017) se asociaron con la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con DM2.
Fretts AM, Follis JL, et al, 2015, EEUU	Metanálisis 50.345	El consumo de carne se asocia con mayores concentraciones de glucosa e insulina en ayunas (P<0,0001), independientemente de las puntuaciones de riesgo genético y factores de confusión.
Van Nielen M, Feskens EJ, et al, 2014, Holanda, España, Francia y otros...	12.403 incidentes 16.154 8 países	Seguimiento 12 años. Cada 10g de PT o PA aumentaba el riesgo de DM2 5-6% (P<0,001). La asociación es más fuerte en mujeres obesas. La PV no se asoció con DM2. Se debe considerar limitar las dietas normocalóricas altas en proteínas, particularmente de fuentes animales.
Ericson U, Sonestedt E, et al, 2013, Suecia	27.140	45-74 años. Seguimiento 12 años. El más alto consumo de proteínas se asoció con un riesgo del 27% mayor (P=0,01) de desarrollar DM2 que el menor consumo. Un elevado consumo de cereales ricos en fibra se asoció de manera inversa con DM2 y puede ser favorable en reemplazo de la proteína.
Radzevičienė L, Ostrauskas R, 2012, Lituania	234 casos 468 sanos	Luego de ajustar factores de confusión, el consumo de 3-4,9 huevos/semana aumenta 2,6 veces el riesgo de DM2, y 5 huevos o más/semana tiene 3 veces mayor riesgo (P=0,003), en comparación con el consumo menor a 1 huevo/semana. Se respalda una posible relación entre huevos y DM2.
Shi Z, Yuan B, et al, 2011, China	2849	El consumo de huevos se asoció de manera positiva con el riesgo de DM2, especialmente en las mujeres que más consumían (301%, P=0,022). El consumo de 2-6 huevos/semana aumento un 75% el riesgo, 7 ó más/semana 228%, (P=0,029). Además, los niveles de TGL y CoIT fueron más altos en las mujeres que consumieron 2 ó más huevos/semana.
Pounis GD, Tyrovolas S, et al, 2010, Grecia	1190 ancianos	65-100 años. El consumo de PA se asoció con mayor prevalencia de DM2 (P=0,01). Un aumento del 5% en el consumo de proteínas de la carne y subproductos cárnicos se asoció con un 34% mayor probabilidad de DM2, mientras que un aumento del 5% en la ingesta de PT se asoció con un 29% mayor probabilidad de DM2. No se observaron asociaciones significativas entre la DM2 y la ingesta de PV y cereales.
Sluijs I, Beulens JW, et al, 2010, Holanda	38.094 EPIC Study	Seguimiento 10 años. El mayor consumo de PT y PA tuvo 2 veces más riesgo de DM2 (215 y 218% respec, P<0,05) en comparación al más bajo consumo. La PV no mostró asociación con DM2. El consumo de energía de la PT o PA a

		expensas de los HC o las GR puede aumentar el riesgo de DM2.
Newgard CB, An J, et al, 2009, EEUU	73 obesos 67 magros	En el contexto de un patrón dietético que incluye un alto consumo de grasa, BCAA (PA) contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad ($P<0,0001$).
Djoussé L, Gaziano JM, et al, 2009, EEUU	20703 H 36295 M	Physicians Health Study I y Women Health Study. Seguimiento 20 años en H y 12 en M. El incremento en el consumo de huevos se asocia a un mayor riesgo de DM2, a valores del 58% en H y del 77% en M para 7 ó más huevos/semana ($P<0,0001$) en comparación con quienes no consumen.

Bloqueo de vitamina D activa ^[25; 135-138]

La vitamina D puede ser sintetizada por la piel sin necesidad de ser ingerida en los alimentos. Para alcanzar los niveles óptimos de reserva se requiere una exposición mínima de 15 minutos al sol 3 días a la semana, de esa forma se sintetizará gracias a los rayos ultravioletas que impactan en un precursor derivado del colesterol que se encuentra en la piel. Esta forma de vitamina, llamada colecalciferol, será almacenada principalmente en el hígado y también en el tejido graso, gracias a una primera hidroxilación. Esta forma de vitamina, aún no fisiológicamente activa adquiere el nombre de 25 hidroxicolecalciferol. Cuando el cuerpo necesita de la forma activa de la vitamina D, la hidroxila por segunda vez gracias a una enzima en los riñones, 1 alfa hidroxilasa, y así la 1,25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol) podrá cumplir con sus imprescindibles funciones en la regulación del calcio y fósforo, metabolismo óseo, regulación de la hormona paratiroidea (PTH) y sistema inmunológico.

Como se vió anteriormente en “Hipercalcemia”, estudios demuestran que la ingesta de proteína animal a diario puede conducir a un estado que se conoce como Acidosis Metabólica Crónica (AMC) debido al residuo ácido que generan este tipo de proteínas luego de su metabolismo. Este leve estado de desbalance de pH, repercute en desequilibrios en las cantidades de fósforo y calcio que se producen a nivel sérico y en los túbulos renales, influyendo drásticamente en la resorción y reconstrucción ósea, por perturbaciones iónicas y hormonales. Esta situación patológica interrumpe el proceso de la enzima renal para la síntesis de calcitriol (vitamina D activa).

La proteína animal, además de conducir a un estado de acidosis en el tiempo, disminuye los niveles séricos de 1,25 dihidroxicolecalciferol. El descenso de vitamina D activa, debido a estos motivos o por un innecesario exceso de calcio dietético circulante continuado, el cuerpo se encontrará vulnerable a complicaciones óseas (osteomalacia, osteoporosis) e inmunitarias. Estudios epidemiológicos advierten que cuanto mayor es la lejanía al Ecuador, poblaciones con menor exposición solar y por ende menos vitamina D derivada de la exposición solar, mayor es la incidencia de enfermedades como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes 1 e incluso cáncer. Esta última si se une otro factor de riesgo como lo es el aumento de IGF-1 por estímulo de la proteína animal (ver “IGF-1 y Cáncer”) sumada a la disminución de calcitriol.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian AMC y disminución de vitamina D
Lu KC, Lin SH, 1995, Taiwan	20 pacientes	Los niveles séricos de 1,25 (OH) 2D3 aumentaron significativamente ($P<0,05$) después de la corrección de la acidosis metabólica.
Langman CB 1989, EEUU	Review	La AMC causa una profunda alteración en la actividad de la enzima renal (1 α hidroxilasa) en el túbulo proximal renal a través de la perturbación de los controles iónicos y hormonales normales de la actividad de la enzima. El estímulo hormonal para mantener la homeostasis de Ca-P, el calcitriol, se ve tan alterado por la AMC que es fácil comprender los profundos efectos clínicos de la acidosis en el esqueleto de los niños en crecimiento.

Alter M, Yamoor M, 1974, EEUU	Review	Además de similitudes en la distribución geográfica de la Esclerosis Múltiple, sólo las calorías de origen animal y las grasas y aceites se correlacionaron significativamente con la prevalencia de la EM.
-------------------------------	--------	---

Menarquia y pubertad precoz, más patologías asociadas ^[139-157]

Como se mencionó en la introducción y marco teórico, crecimiento rápido no es sinónimo de salud. La ingesta de proteína animal acompañada de grasas se correlaciona con la menarquia precoz, que a su vez también muestra una relación directa con el aumento de IMC. Los datos sugieren que la maduración sexual temprana se asocia con un exceso de peso corporal en las mujeres y con una mayor altura para la edad en ambos sexos. Incluso, la menarquia temprana materna se asoció con un mayor IMC en la descendencia. Tanto la proteína animal como la grasa repercuten en los niveles séricos de hormonas y en la producción endógena de las mismas. Estudios específicos y revisiones sugieren que la edad temprana en la menarquia es un determinante importante de la salud sexual y reproductiva.

Se sabe que una dieta occidental, rica en alimentos de origen animal, eleva los niveles plasmáticos de hormonas sexuales, entre ellas el estrógeno y disminuye la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales, aumentando su biodisponibilidad. La leche de vaca, como cualquier leche de un mamífero está cargada de estrógenos, aún más los subproductos como el queso, que pueden provocar pubertad precoz.

La maduración precoz se asocia con una mayor incidencia de diversas patologías crónicas en la adultez y con eventos o episodios desfavorables en la adolescencia como debut sexual temprano, mayor riesgo de contraer enfermedades infecciosas de transmisión sexual, embarazos a temprana edad (incluso altas tasas de matrimonio infantil) y posible abuso sexual y dificultades psicosociales. Estos problemas se ven agudizados en países de niveles socioeconómicos bajos y medios. Tanto el consumo de calorías vegetales como el nivel de alfabetización juegan un rol importante en la menarquia y esperanza de vida. Entre las patologías asociadas a una pubertad precoz se destacan un mayor riesgo a maduración esquelética acelerada y baja estatura adulta, obesidad, diabetes 2, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares en niños y niñas con adrenarquia prematura, y desarrollo de cáncer de mama, útero y ovarios más adelante en la vida; la asociación con este último tipo de cáncer es controversial. El elevado nivel de hormonas como el estrógeno propicia la aparición de este tipo de cánceres. Con respecto a las complicaciones metabólicas antes mencionadas, las mujeres embarazadas con menarquía temprana pueden tener niveles más altos de HOMA-insulino resistencia que aquellas con menarquia tardía. Del lado de los hombres, según algunos estudios epidemiológicos, un desarrollo puberal masculino precoz se asocia con un aumento de riesgo de cáncer testicular.

Al comparar los niveles séricos de concentración de hormonas de mujeres de dos poblaciones con consumos dietéticos muy diferentes, China rural vs Gran Bretaña, las mujeres chinas tenían niveles considerablemente más bajos que las británicas, como así también casi inexistente la prevalencia de cáncer de mama. Esto no asegura una inobjetable relación causa efecto, pero es un dato relevante que debe considerarse para más investigaciones.

Existe en la actualidad evidencia suficiente para afirmar que altas concentraciones de estrógeno endógeno jugaría un papel crítico en el desarrollo del cáncer de mama. Por otra

parte, la misma dieta da como resultado una baja formación de compuestos difenólicos también presentes en productos vegetales (lignanós, isoflavonas, fitoestrogénos) los cuales por múltiples mecanismos de acción podrían actuar como sustancias protectoras del cáncer. Los polifenoles, por ejemplo, al unirse a los receptores de los estrógenos, inhibirían la acción de los estrógenos endógenos. De la misma manera, otros productos naturales bioactivos tendrían efectos beneficios sobre el cáncer de mama, y podrían ser utilizados en la prevención. De hecho, una dieta rica en fibra, proteínas y grasas vegetales durante la adolescencia se asoció con menor riesgo de cáncer de mama.

Autores, año, país	n	Estudios que asocian directa e indirectamente proteína animal, desarrollo precoz y diversas patologías como cáncer
Golub MS, Collman GW, et al, 2008, EEUU, Dinamarca, Escocia, Finlandia	Review 147 ref	La pubertad precoz tiene implicaciones para el riesgo de enfermedad adulta posterior: maduración esquelética acelerada, baja estatura adulta, desarrollo de cánceres del tracto reproductivo más adelante en la vida, factor de riesgo para el cáncer de mama, aumento riesgo de cáncer testicular. Adrenarquia prematura tiene un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, incluido obesidad, DM2 y ECV. Y complicaciones en la pubertad y adolescencia: debut sexual temprano, posible abuso sexual y dificultades psicosociales, trastornos del comportamiento (conducta).
Karapanou O, Papadimitriou A, 2010, Grecia	Review 86 ref	Berkey et al demostraron que la PA vs PV en el rango de 3-5 años se asoció con menarquia temprana, después de controlar por IMC.
Lizarazo Balcárcel T, 2017, México	Review 38 ref	La LV, como cualquier leche de un ser que está lactando, es un fluido colmado de estrógenos, y éstos pueden llegar a provocar pubertad precoz en los niños.
Benedet J, da Silva Lopes A, et al, 2014, Brasil	2339 Niños (1107 H)	La maduración sexual temprana se asocia con un exceso de peso corporal en las mujeres (P=0,004) y con una mayor altura para la edad en ambos sexos (M: P=0,005; H: P<0,001).
Rafique N, AlSheikh MH, 2019, Arabia Saudita	744 Estudiantes sanas	El grupo de menarquia temprana tuvo un IMC significativamente mayor en comparación con el grupo de retraso menarquel (P=0,021). Se encontró relación inversa significativa entre el IMC y la edad de menarquia (P=0,0006).
Wang H, Zhang Y, et al, 2019, China	16.373 niños	La menarquia materna temprana se asoció con un mayor IMC en la descendencia.
Dong B, Zhi M, 2019, China	80	La menarquia temprana se asocia con resistencia a la insulina en la edad materna avanzada antes del parto. Las mujeres embarazadas en edad avanzada con menarquia temprana pueden tener niveles más altos de HOMA-IR que aquellas con menarquia tardía (P<=0,0001).
Kapil U, Bhadoria AS, et al, 2014, India	Review 71 ref	Se sabe que varios factores que influyen en el estado hormonal (edad al primer parto) o marcadores de cambio en el estado hormonal (edad de la menarquia y la edad de la menopausia) están asociados con el riesgo de cáncer de mama. Se apunta a los estrógenos como un jugador probable en el inicio, la progresión y la promoción del cáncer de seno.
Adlercreutz H, 1990, Finlandia	Review	El cáncer de mama y de próstata pertenecen a las llamadas enfermedades occidentales y una opinión general es que la dieta es un factor importante o incluso el principal factor que aumenta la incidencia y mortalidad de estas enfermedades en el mundo occidental. Esta dieta eleva los niveles plasmáticos de hormonas sexuales y disminuye la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales, aumentando la biodisponibilidad de estos esteroides.
Liu Y, Colditz GA, et al, 2014, EEUU y Canadá	2865 casos 3299 controles	La fibra dietética, la proteína vegetal (P=0,01), la grasa vegetal y las nueces consumidas durante la adolescencia se asociaron con un menor riesgo de Cá de seno.
Samavat H, Kurzer MS, 2015, EEUU	Review 148 ref	Actualmente hay evidencia acumulada de que los estrógenos endógenos juegan un papel crítico en el desarrollo del cáncer de seno.
Travis RC, Key TJ, 2003, Reino Unido	Review 104 ref	La evidencia epidemiológica y experimental implica a los estrógenos en la etiología del Cá de mama. La mayoría de los factores de riesgo establecidos actúan a través de vías relacionadas con las hormonas, y el aumento de las

		concentraciones de estrógenos circulantes está fuertemente asociado con un mayor riesgo de Cá de mama en mujeres posmenopáusicas.
La Vecchia C, 2017, Italia	Review Acceso a resumen	Para factores menstruales y hormonales (menarquia temprana y menopausia tardía), existen asociaciones establecidas, pero de impacto limitado sobre la incidencia de cáncer de ovario a nivel poblacional.
Momenimovahed Z, Tiznobaik A, 2019, Irán	Review 124 art	La asociación entre menarquia temprana y cáncer de ovario es controversial.
Ibitoye M, Choi C, et al, 2017, EEUU	Review 24 art 88 ref	La edad temprana en la menarquia puede ser un factor importante que afecta la salud sexual y reproductiva de las adolescentes y mujeres jóvenes en países de bajos y medianos ingresos, incluyendo el matrimonio infantil.

Metionina, cáncer y estrés oxidativo ^[158-175]

La metionina es un aminoácido esencial, es decir que el organismo debe adquirirlo a través de la alimentación. Es necesaria en muchas rutas del metabolismo de los mamíferos, como es la síntesis de proteínas. A pesar de ser esencial, las células normales podrían sintetizar cantidades suficientes para los requisitos de crecimiento a partir de homocisteína, ácido fólico y vitamina B12, por ello su carencia no sería tóxica. En cambio, ciertos tipos de cánceres poseen anomalías metabólicas, tales como la absoluta dependencia de metionina, y ante un medio deficiente de la misma, se produce una destrucción selectiva de estas células cancerosas, incluyendo tumores de colon, mama, ovario, próstata y piel.

Una dieta rica en proteínas de origen animal potenciaría el riesgo de desarrollo y crecimiento de ciertos cánceres dependientes de la metionina, presente en cantidades elevadas en alimentos como lo son el pollo y el pescado.

Aún más, las proteínas de origen animal tienden a contener más aminoácidos azufrados como la metionina, que estimulan el crecimiento de bacterias productoras de ácido sulfhídrico en el colon, produciendo cambios en el ADN que aumentarían el riesgo de cáncer.

Por otro lado, altas cantidades de metionina de la dieta podrían acortar la vida. Esto se debe a la creencia de que la metionina tiene un efecto pro-oxidante, generador de toxicidad de los órganos vitales al ser consumida en exceso, por lo tanto, un menor aporte conduciría a una menor producción de radicales libres. Menos radicales libres ralentizaría la tasa de daño al ADN, y su consecuente mutación, disminuyendo la velocidad de envejecimiento y de enfermedad, lo que potencialmente incrementaría la esperanza de vida.

Por último, se han relacionado elevados niveles de homocisteína en el organismo, producto del metabolismo de la metionina, con daño cerebral, deterioro cognitivo y de memoria. Por lo que niveles elevados de metionina provenientes de la dieta podrían metabolizarse a homocisteína y generar a largo plazo demencia. Se demostró que una dieta vegana alta en fibra, B9 y B12, ésta última suplementada, podría desintoxicar el cuerpo de las altas concentraciones de homocisteína.

Dada la evidencia, lo que antes se veía como desventaja de las proteínas vegetales, ahora podría ser visto como un factor protector. Se podría intentar una terapia nutricional que focalice en la restricción de metionina, a través de un menor consumo de proteínas de origen animal y un mayor consumo de proteínas vegetales de alta calidad, y así reducir la tasa de generación de radicales libres en los órganos internos, disminuir los marcadores de enfermedades crónicas, retardar la aparición y/o desarrollo de distintos tipos de cáncer y aumentar la longevidad.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian metionina con cáncer y estrés oxidativo
Cavuto P, Fenech MF, 2012, Australia	Review	La restricción de metionina de la dieta como estrategia importante en el control del crecimiento del cáncer.
Palanichamy K, Thirumoorthy K, et al, 2016, EEUU	Células	A diferencia de las células normales, las células cancerosas dependen de la metionina de la dieta para la proliferación, formación de colonias y supervivencia.
Halpern CB, Clark RB, et al, 1974, California	Células	En cultivos de tejidos de células normales y malignas de mamíferos adultos, la metionina fue sustituida por homocisteína en un medio rico en ácido fólico y cianocobalamina. Las células adultas normales prosperan. Mueren tres tipos de células altamente malignas de tres especies diferentes, incluido el hombre.
Guo HY, Herrera H, et al, 1993, California.	21	Se reemplazó la metionina por homocisteína. 5 tumores humanos de 21, incluidos los tumores de colon, mama, ovario, próstata y melanoma, dependían de la metionina según el análisis del ciclo celular.
Ables GP, Hens JR, Nichenametla SN, 2016, EEUU	Review	La restricción de metionina en la dieta puede reducir las especies reactivas de oxígeno que dañan las células y promueven la progresión del cáncer.
Seshadri S, Beiser A, et al, 2002, EEUU	1092 (667 M 425 H)	Un aumento en el nivel de homocisteína en plasma es un factor de riesgo fuerte e independiente para el desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer.

Cáncer y desarrollo tumoral mediado por IGF-1 ^[176-195]

El factor de crecimiento similar insulina tipo 1, conocido por sus siglas en inglés IGF-1 (Insuline-like Growth Factor-1), al igual que la hormona de crecimiento (GH), juega un rol fundamental en el crecimiento y desarrollo del ser humano, y durante la etapa adulta, donde comienza a decaer, se comporta como un factor anabólico. Existe una asociación positiva significativa entre altos niveles de IGF-1 circulante y cáncer. En el cáncer se produce una mutación celular anómala y una posterior expansión y proliferación celular, pudiendo llegar a otros tejidos (metástasis). El IGF-1 es crucialmente necesario para ese desarrollo. Los dos tipos de cáncer más estudiados en relación al IGF-1 fueron el de próstata y el de mama, tanto in vivo como in vitro, con idénticos resultados para la asociación. Es importante destacar que estos dos cánceres, junto al de hígado, páncreas, colon, pulmón y esófago, tienen mayor prevalencia en poblaciones que consumen una típica “dieta occidental”, y que esta es rica en proteínas animales. A pesar de ser muy elocuentes y reveladores estos estudios epidemiológicos, esta revisión bibliográfica no se focaliza en esas asociaciones sino más bien en la raíz fisiopatológica ligada a la proteína, por ello se hace hincapié en el IGF-1.

Factores dietéticos influyen en la síntesis de esta hormona, regulada por la GH. El consumo de proteínas de origen animal, como es habitual en la “dieta occidental”, eleva los niveles de IGF-1. Mientras que el consumo de proteínas de origen vegetal mantiene los niveles bajos. Esta diferencia se debe a que las primeras contienen una mayor cantidad de aminoácidos de cadena ramificada. Estos aminoácidos estimulan el crecimiento y la propagación de los tejidos. El IGF-1 es sintetizado por muchos órganos e induce a la mitosis de casi todos los tejidos del organismo. En el reconocido estudio científico del Dr. Colin Campbell, cuando ratones fueron alimentados con un 20% de su requerimiento calórico total con proteína de origen animal (se utilizó la caseína de la leche), éstos desarrollaron y propagaron tumor en el hígado a partir de células pre-cancerígenas inducidas por la administración de aflatoxina. Cuando se sustituyó la proteína animal por proteína vegetal, el desarrollo y propagación tumoral no se produjo. Incluso esta intervención dietética sirvió como un interruptor para activar o disminuir dicha

propagación en un mismo sujeto de estudio. Con lo cual, la proteína animal actúa como un eficaz disparador tumoral.

Al estudiar individuos con deficiencia congénita de IGF-1, como en el Síndrome de Laron (Enanismo tipo Laron), ninguno desarrolló tumores malignos. Por lo que la insensibilidad a la GH y deficiencia de IGF-1 constituyó un factor de protección para el cáncer. Por otro lado, centenarios, personas que rondan los 100 años de vida, que evidentemente han escapado al cáncer y otras patologías, presentan bajas respuestas mediadas por IGF-1. En relación al momento en que se consumen las proteínas de origen animal, representaría un mayor riesgo de desarrollo de cáncer consumir una alta ingesta antes de los 65 años que durante la ancianidad, a pesar de ello, la alta ingesta en la ancianidad se asoció positivamente con un riesgo muy alto de mortalidad por diabetes 2.

La dieta con 40g de fibra, es decir muy rica en vegetales (y por consecuencia baja en grasas y en proteína animal), y el ejercicio físico, demostraron disminuir los niveles de IGF-1 séricos y contribuir a la ralentización de la progresión tumoral y aumento de la apoptosis de células cancerosas.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian proteína animal, aumento de IGF-1 y cáncer
Allen NE, Appleby PN, et al, 2002, Reino Unido y Francia	292 Mujeres	La concentración de IGF-1 fue más baja en 92 veganas que en 99 comedoras de carne y 101 vegetarianas ($P=0,0006$). La ingesta de proteínas ricas en aminoácidos esenciales se asoció positivamente con IGF-1 sérico ($P<0,0001$).
Castro AM, Guerra-Júnior G, 2005, Brasil	Review	Los IGF pueden promover la progresión del ciclo celular y la inhibición de la apoptosis. Se sugiere que el aumento de los niveles séricos de IGF y / o los niveles alterados de sus proteínas de unión están asociados con un mayor riesgo de desarrollar varios tumores malignos.
Rowlands MA, Gunnell D, et al, 2009	Review	42 estudios ($n=7481$). El metanálisis confirma que el aumento de IGF-1 circulante se asocia positivamente con el riesgo de cáncer de próstata.
"EBCCGroup" Key TJ, Appleby PN, et al, 2010, Reino Unido	4790 9428 (control)	17 estudios prospectivos en 12 países. La circulación de IGF1 se asocia positivamente con el riesgo de cáncer de mama ($P<0,0001$).
Roberts CT Jr, 2004, EEUU	Review	El IGF-1 estimula la proliferación de células epiteliales de la próstata humana en cultivo y es necesario para el crecimiento y desarrollo normal de la próstata de rata y ratón. Existe vínculo entre niveles elevados de IGF-1 sérico y el riesgo de desarrollar más adelante Cá de próstata. La sobreexpresión de IGF-1 en la capa epitelial basal de la próstata de ratones da como resultado un adenocarcinoma de próstata similar al humano. Por lo tanto, la acción de IGF-1 parece ser importante para la iniciación del Cá de próstata.
Papatsoris AG, Karamouzis MV, et al, 2005, Grecia	Review	Investigaciones recientes han descrito la asociación del IGF-1 circulante y el riesgo de cáncer de próstata, y los estudios han dilucidado la implicación de la red de IGF en las etapas iniciales de la carcinogénesis de próstata.
Lønning PE, Helle SI, 2004, Noruega	Review	La mayoría de los cánceres de mama albergan el receptor del IGF-1, y se ha encontrado que el IGF-1 es uno de los mitógenos más potentes para las células de Cáncer de mama in vitro. El nivel de IGF-1 predice el riesgo posterior de Cáncer de mama en pacientes premenopáusicas. Los resultados incentivan a apuntar al IGF-1 como terapia para el Cá de mama.
Kleinberg DL, Wood TL, et al, 2009, EEUU	Review	La administración sistémica de GH o IGF-1 causa hiperplasia mamaria, y la sobreproducción de IGF-I en animales transgénicos puede causar el desarrollo de hiperplasias habituales o atípicas y algunas veces carcinoma. La elevación del receptor de estrógeno, GH, IGF-1 y el receptor de IGF-1 durante la progresión sugiere un papel para estas vías en el proceso cancerígeno.
Kaaks R, 2004, France	Review	La dieta tipo occidental, rica en proteínas animales, grasas saturadas e HC refinados se asocia con un mayor riesgo de varios tipos de Cá. La insulina y el IGF-1 estimulan los procesos anabólicos en función de la energía disponible y los sustratos (por ej, aminoácidos). Las señales anabólicas de la insulina o IGF-1 pueden promover el desarrollo del tumor al inhibir la apoptosis y al

		estimular la proliferación celular. La evidencia epidemiológica sugiere que el riesgo de Cá de colon, páncreas, endometrio, mama y próstata está relacionado con los niveles circulantes de insulina, IGF-1 o ambos.
Appleton BS, Campbell TC, 1983, EEUU	47 aflatoxina 24 control	Se midió la evolución de tumores hepáticos inducidos por aflatoxina en ratas según dieta alta en proteína -caseína- (20%) o baja (5%). El aumento de 6 veces en el número de focos (así como en el área del hígado ocupado) en animales con dieta de caseína alta durante el período posterior a la administración de la dosis se considera como una mayor tendencia al desarrollo de tumores ($P<0,05$).
Dunaif GE, Campbell TC, 1987, EEUU	8 grupos (acceso sólo al abstract)	En ratas, la ingesta de proteínas -caseína- por encima de la requerida (a partir del 10% del VCT) para mantener la tasa de crecimiento máxima puede aumentar el desarrollo del Cá de hígado inducido por aflatoxina.
Youngman LD, Campbell TC, 1992, EEUU	Ratas (acceso sólo al abstract)	Los focos de Cá hepático inducido por aflatoxina a las 12 semanas y los tumores a las 40, 58 y 100 semanas se desarrollaron dependientes de la ingesta de proteínas (caseína). Con la alimentación baja en proteínas, el desarrollo de focos, la incidencia de tumores, el tamaño del tumor y el número de tumores por animal se redujeron notablemente, mientras que el tiempo hasta la aparición del tumor aumentó. La incidencia de tumores no hepáticos también fue menor en los animales alimentados con la dieta más baja en proteínas. La inhibición de focos y tumores se produjo a pesar de la mayor ingesta de energía en la dieta BP.
Steuerman R, Shevah O, 2011, Israel	538 (230 SL) 752 familiares	Los pacientes homocigotos con deficiencia congénita de IGF-1 e insensibilidad a la GH, parecen estar protegidos del desarrollo futuro de cáncer, incluso si son tratados con IGF-1. Ninguno de los pacientes con Síndrome de Laron desarrolló cáncer.
Salvioli S, Capri M, et al, 2009, Italia	Review	Los centenarios parecen estar caracterizados por bajas respuestas mediadas por IGF-1 y altos niveles de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 y el TGF-beta, una condición que resulta en la protección contra el cáncer.
Levine ME, Suarez JA, 2014, EEUU e Italia	6381	Entre 50-65 años, seguimiento 18 años: Dieta alta en proteínas se asoció positivamente con aumento del 75% de mortalidad en general, y aumento de 4 veces de cáncer y diabetes. Si las proteínas eran basadas en plantas la asociación fue abolida. Los resultados sugieren que la ingesta BP durante la mediana edad (hasta 65 años), seguida de proteínas moderadas puede optimizar la vida útil y la longevidad.
Ngo TH, Barnard RJ, et al, 2002, EEUU	14 Hombres	Una dieta baja en grasas (10% del VCT), y con proteínas (15-20%) provenientes de leche descremada, poco pescado o ave y mayor cantidad de cereales integrales y legumbres, muy alta en fibra, sumado a ejercicio físico, redujo los niveles de IGF-1 en células in vitro ($P<0,01$), reduciendo el crecimiento y estimulando la apoptosis de células de adenocarcinoma de próstata (LNCaP).
Ornish D, Weidner G, et al, 2005, EEUU	96	Los cambios intensivos en el estilo de vida (dieta baja en grasas y proteína animal, más ejercicio físico) pueden afectar la progresión del Cá de próstata temprano y de bajo grado en los hombres. El antígeno específico de próstata disminuyó un 4% en el grupo experimental pero aumentó un 6% en el grupo control ($P=0,016$). El crecimiento de células LNCaP se inhibió casi 8 veces más con suero del grupo experimental que del grupo control (70% frente a 9%, $P<0,001$).
Barnard RJ, Gonzalez JH, et al, 2006, EEUU	38 IGF-1 12 apopt in vitro	El cambio a una dieta baja en grasa (10-15% VCT), muy alta en fibra 30-40g cada 1000kcal, por lo tanto baja en proteína animal, más ejercicio físico diario, disminuyó los niveles de IGF-1 de todas las mujeres con Cá de mama, sobrepeso y obesidad. Estos cambios de suero in vivo ralentizaron el crecimiento e indujeron apoptosis en líneas celulares de CáM estimuladas con suero in vitro.

Cáncer y aumento de depósitos de colina ^[196-199]

Las fuentes dietéticas que más colina contienen son, principalmente el huevo, luego el hígado, las vísceras en general, pollo, pescado y los lácteos. Muchos vegetales contienen colina pero las principales fuentes se consideran de origen animal. Una de las funciones más destacadas de

la colina es su uso en la síntesis de componentes que forman parte de las membranas celulares del cuerpo, y por lo cual es un micronutriente esencial para nuestro organismo, aunque no necesitamos de excesiva cantidad. La colina en los alimentos de origen animal, además de ser precursora del aterogénico óxido de trimetilamina (OTMA), también está acompañada de colesterol, grasas saturadas y proteínas, un combo perfecto que aumenta el riesgo de padecer alguno de los varios síntomas y patologías que se engloban en el síndrome metabólico e incluso cáncer.

Estudios muestran una asociación positiva muy significativa entre el consumo de huevo y pollo con piel y el cáncer de próstata (CaP). Otros que se centraron específicamente en la colina, explican la asociación entre huevo y progresión del CaP a través de su alto consumo. La ingesta de huevo es determinante en el contenido plasmático de colina. Se verificó a través de una espectroscopia de resonancia magnética nuclear que las células de próstata humanas cancerosas contienen concentraciones más altas de colina que células normales antes de la metástasis. Por lo que se puede realizar un seguimiento de la propagación del cáncer a través de la colina. Las células tumorales utilizan y almacenan colina para desarrollarse. El consumo elevado de colina, además de asociarse con la aparición y desarrollo del CaP, mostró un incremento del 70% del riesgo de cáncer de próstata letal. El OTMA, además de promover la inflamación aterogénica, podría estar involucrado en la propagación del cáncer.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian colina y cáncer
Richman EL, Stampfer MJ, et al, 2009, EEUU	1294	Seguimiento de 2 años. El consumo de huevos ($P=0,05$) y aves con piel ($P=0,003$) puede aumentar 2 veces el riesgo de cáncer de próstata.
Richman EL, Kenfield SA, et al, 2011, EEUU	27607 sanos	Seguimiento '94-'08. El consumo de huevos puede aumentar el riesgo de desarrollar una forma letal de Cáncer de próstata en hombres sanos. Hombres quienes consumieron 2,5 o más huevos por semana tenían un riesgo 81% mayor de cáncer de próstata letal en comparación con los hombres que consumieron menos de 0.5 huevos por semana ($P=0,01$).
Richman EL, Kenfield SA, et al, 2012, EEUU	47896 4282 (con Dx inicial)	Seguimiento de 22 años. La ingesta de colina se asoció con un mayor riesgo de Cá de próstata letal. Hombres en el quintil más alto de la ingesta de colina tenía un 70% más de riesgo ($P=0,005$).
Ackerstaff E, Pflug BR, et al, 2001, EEUU	Análisis de células	La transformación maligna de las células de próstata humanas derivadas de metástasis exhiben fosfocolina significativamente más alta, así como niveles de glicerofosfocolina, en comparación con el epitelio prostático normal. Se apoya el uso de protones imágenes espectroscópicas de resonancia magnética para detectar la presencia de cáncer de próstata que evalúa el contenido de colina. ($P<0,05$)

Asociaciones controversiales de patologías con la proteína animal

Hipercalciuria y Osteoporosis ^[200-222]

Se entiende por hipercalciuria a la excesiva eliminación de calcio por orina. Para explicar esta asociación, durante el final del siglo pasado y actualmente, se hace referencia al desequilibrio ácido base inducido por el consumo de proteínas de origen animal que vienen acompañadas de precursores (formadores de) ácidos como lo son el cloro, fósforo y azufre (ácido sulfúrico). Mientras que el consumo de proteínas vegetales promueven metabolitos alcalinos al venir acompañadas de calcio, magnesio y potasio. Si el organismo se ve constantemente invadido, de manera diaria, por formadores de ácidos a través de los alimentos, puede entrar en un proceso patológico que se conoce como Acidosis Metabólica Crónica Leve. La eliminación de

estos excesivos ácidos por la orina requiere de un elemento neutralizador. Es allí donde el organismo puede utilizar el calcio alojado en huesos como buffer (tampón), a través de la resorción, y los riñones pueden efectuar su proceso de excreción de manera efectiva sin que el ácido destruya los sensibles nefrones. La presencia de calcio en la orina es la consecuencia de este proceso. Este, también es un factor de riesgo para la formación de cálculos (de calcio) renales. En contraposición, nuevos estudios utilizando isótopos de calcio estables (radiomarcado), para hacer un seguimiento del mineral, indicaron que la hipercalciuria tras la ingesta de una dieta rica en proteínas animales, era consecuencia de una mayor absorción de calcio en la dieta que inducían dichas proteínas, y no de la resorción de hueso.

La consecuencia más grave de la pérdida de calcio por orina es el lento y progresivo deterioro del tejido óseo, la osteoporosis, que resulta en mayor incidencia de fracturas, en especial de cadera y miembro superior. Estudios epidemiológicos que compararon la prevalencia de osteoporosis entre diferentes países evidencian que los mayores consumidores de lácteos poseen los mayores niveles de esta patología. Estos hechos epidemiológicos de nivel mundial, sumados a otros estudios, sugieren que los lácteos no son los causantes de osteoporosis pero no pueden considerarse un factor preventivo. El enfoque actual se centra en la cantidad de calcio ingerida en lugar de focalizarse en la manera en que se pierde calcio. Por ello, la ingesta diaria recomendada de calcio de 1000mg sería exagerada para quienes no están expuestos a los principales factores de riesgo para la pérdida de calcio: proteína animal, alimentos industriales y refinados, alcohol, sedentarismo, déficit de vitamina D y otras vitaminas y oligoelementos. Esto queda demostrado en poblaciones asiáticas con excelente salud ósea donde el consumo de proteína animal era muy bajo y el promedio de ingesta de calcio oscilaba en los 500mg diarios (siendo el nivel más bajo, el impensado valor de aproximadamente 250mg diarios).

A pesar de los estudios que indican que el calcio urinario proviene de la dieta y no de los huesos, la controversia aún se mantiene dada la evidencia epidemiológica que asocia el alto consumo de proteína animal y la prevalencia de osteoporosis y otras enfermedades crónicas. Asimismo, los estudios que asocian positivamente una buena densidad mineral ósea con un mayor nivel de ingesta de proteína, con su consecuente carga ácida, sugieren se investigue el rol de los otros factores dietarios (frutas y verduras) que pueden influir positivamente en la reconstrucción ósea. Una posible explicación a la asociación perjudicial de la proteína animal sea el bajo consumo de alimentos protectores para la salud ósea, como lo son las frutas y verduras, de quienes llevan una dieta típica occidental rica en proteínas. Los radicales libres podrían ser precursores de la resorción ósea, y los antioxidantes vegetales pueden ser la solución para detener dicha acción. Un consumo de frutas y verduras por encima de la recomendación de las guías ejerce un efecto protector para la salud ósea.

Autores, año, país	n	Resultados que asocian proteína animal y disbalance óseo
Barzel US, Massey LK, 1998, EEUU	Review	La ingesta alta en carnes y baja en frutas y verduras generan mayor carga ácida (sulfatos y fosfatos) para los riñones, a lo que el esqueleto suministra un efecto tampón mediante la resorción ósea.
Remer T, Manz F, 1994, Alemania	6	Se puede predecir, con cálculos analíticos en base a la composición química de diferentes alimentos, el nivel de excreción ácida renal, siendo la lacto-vegetariana la menor.
Jajoo R, Song L, et al, 2006, EEUU	40	Cambios dietéticos que incrementan la excreción neta renal ácida se correlacionaron con incrementos en la PTH sérica ($p=0,023$) y la excreción de calcio ($p=0,020$), durante un período de 60 días.

Amanzadeh J, Gitomer WL, et al, 2003, EEUU	12 por grupo	En ratas: La dieta rica en caseína tuvo mayor excreción neta renal ácida durante los 59 días de estudio, mayor excreción de calcio y aumento de resorción ósea. Tanto el riñón como el hueso contribuyen a la patogenia.
Feskanich D, Willett WC, et al, 1996, EEUU	85.900 Nurses Health Study (n=1628)	Mujeres: La proteína animal se asoció con un mayor riesgo de fractura del antebrazo (RR=1,22; P=0,01). No se encontró asociación para el consumo de proteína vegetal. El consumo de cinco o más porciones de carne roja por semana también tuvo un riesgo significativamente mayor de fractura de antebrazo (RR=1,23) en comparación con las mujeres que comieron carne roja menos de una vez por semana.
Frassetto LA, Todd KM, et al, 2000, EEUU	33 países	Mujeres de 50 años o más: En países con mayor consumo de proteínas animales per capita se encontró una incidencia mayor de fractura de cadera (P<0,001). Una mayor proporción de consumo de alimentos vegetales/animales puede conferir un efecto protector.
Meyer HE, Pedersen JI, et al, 1997, Noruega	19,752 mujeres y 20,035 hombres	Se encontró un riesgo elevado de fractura en mujeres con una ingesta alta de proteínas de fuentes animales no lácteas en presencia de una ingesta baja de calcio (RR = 1.96, IC 95%: 1.09-3.56).
Sellmeyer DE, Stone KL, et al, 2001, EEUU	1035 mujeres	Mayores a 65 años. Un proporción elevada de consumo de proteína animal / vegetal se asoció con pérdida ósea del cuello femoral más rápida (p=0,02) y mayor riesgo de fractura de cadera (RR=3,7; p=0,04), durante un seguimiento promedio de 7 años.
Feskanich D, Willett WC, et al, 1997, EEUU	77761 mujeres (n=133) (n=1046)	Prospectivo, 12 años. No se encontró evidencia de que una mayor ingesta de leche o calcio de fuentes alimenticias reduzca la incidencia de fracturas. Beber dos o más vasos de leche por día tuvieron un RR de 1.45 para fractura de cadera (IC 95%) y 1.05 para fractura de antebrazo (95% IC) en comparación con el consumo de un vaso o menos por semana. Del mismo modo, una mayor ingesta de calcio total en la dieta o calcio de lácteos no se asoció con un menor riesgo de fractura de cadera o antebrazo.
Resultados que <u>no</u> involucran a la proteína en la resorción ósea		
Nowson CA, Patchett A, et al, 2009, Australia	46 y 49	La resorción ósea en prehipertensos no fue diferente entre dos patrones dietéticos: uno bajo en sodio con carne roja y otro alto en carbohidratos y bajo en grasas (P<0,0001).
Kerstetter JE, O'Brien KO, et al, 2005, EEUU	13 mujeres	A través de isótopos de calcio, la mayor ingesta de proteínas aumento la absorción intestinal de calcio y la consecuente eliminación por orina (P=<0,0001). No hubo efectos inducidos por proteínas en el balance óseo neto.
Cao JJ, Johnson LK, et al, 2011, EEUU	16 mujeres	Postmenopáusicas. A través de calcio radiomarcado, una dieta de mayor contenido proteico incremento la absorción de calcio (P=<0,05), y a pesar de mayor excreción urinaria de calcio (P=0,005), no hubo cambios en la resorción y formación ósea.
Maalouf NM, Moe OW, et al, 2011, EEUU	11	Sugiere que, al menos en el corto plazo, otros mecanismos distintos a la carga ácida explican la hipercalciuria inducida por una dieta alta en proteínas (DAP). La administración de citrato de potasio neutralizo la carga ácida de la DAP.

Diabetes 1 ^[223-242]

La Diabetes tipo 1 (DM1), también conocida como insulino dependiente, es una enfermedad crónica que destruye, de por vida, las células beta del páncreas productoras de la insulina, con lo cual la glucosa no puede ingresar a las células. Se la conocía antiguamente como “diabetes juvenil” ya que casi la totalidad de los diagnósticos se dan en la niñez. El carácter autoinmune de la enfermedad se refiere a que el propio sistema inmunológico ataca por error a las células pancreáticas. Cuando se habla de antígenos se debe pensar en proteínas o secuencias de aminoácidos que resultan extrañas y potencialmente dañinas para el organismo, con lo cual el arsenal de defensa inmunitario, representado por los linfocitos, debe atacar al invasor haciendo una copia especular del mismo para luego destruirlo.

Diversos estudios desde los '80 y principios de los '90 descubrieron que niños diabéticos presentaban un nivel elevado de un anticuerpo contra una proteína de la leche de vaca (LV), la

albúmina sérica bovina (conocida por sus siglas en inglés BSA). Esta proteína, parcialmente digerida en el intestino, resulta en un péptido de 17 aminoácidos (ABBOS) que sería el reactivo especular con el cual el sistema inmune también reacciona contra las células beta del páncreas.

Los mismos resultados séricos altamente significativos se obtuvieron en niños de diferentes países (Finlandia, Francia, Chile). La hipótesis se ve respaldada por estudios epidemiológicos del tipo ecológicos que señalan una mayor prevalencia de diabetes 1 en los países de mayor consumo de leche vacuna, siendo Finlandia el mayor exponente de esta asociación.

Sumando otros estudios en discordancia, desde hace 3 décadas se discute entre científicos esta temática, y la controversia se ha instalado. Resultados que pondrían en jaque a toda una tradición de consumo humana y a una industria mundial que mueve miles de millones de dólares.

Tanto los que afirman que la BSA podría ser responsable de la diabetes 1 como aquellos que le restan importancia, están de acuerdo en que se deben dar tres condiciones para el desarrollo de la misma: predisposición genética, mucosa intestinal inmadura (primer año de vida) o dañada por infección (virus) y un disparador medio ambiental (sería el caso de la proteína de la leche vacuna introducida a temprana edad –antes de los 6 meses- en reemplazo de la leche materna).

En 2017 se finalizó un estudio (TRIGR Study) luego de 11,5 años de seguimiento que abarcó 15 países (dirigido desde Finlandia) y 2159 niños con predisposición genética a padecer DM1. La administración de una fórmula con las proteínas de LV hidrolizadas durante la infancia no produjo una reducción en la incidencia de DM1 en comparación con una fórmula de proteínas intactas. Concluye que no hay evidencia para revisar las recomendaciones dietéticas actuales para bebés con alto riesgo genético de DM1: “alentar a una lactancia materna exclusiva el mayor tiempo posible y no introducir proteínas de LV a edades menores a 6 meses”.

El debate no ha llegado a su fin y para ello se necesitan más estudios de seguimiento a nivel mundial. Mientras tanto, ¿podemos afirmar que es 100% seguro que un niño beba leche de vaca, una secreción (tejido vivo) especialmente diseñada para el crecimiento de otra especie?

Autores, año, país	N	Resultados que asocian proteína de LV y diabetes 1
Savilahti E, Akerblom HK, et al, 1988, Finlandia	91 niños con DM1 100 controles	Los niños con DM1 recién diagnosticada tenían niveles significativamente más altos de anticuerpos IgA para la leche de vaca y para la beta-lactoglobulina, y anticuerpos IgG para la beta-lactoglobulina que el grupo control. Posibles causas: patrón de consumo alterado, reacción inmunológica aumentada y/o permeabilidad intestinal alterada.
Virtanen SM, Räsänen L, 1991, Finlandia	103 niños DM1 103 control	El riesgo de DM1 se redujo en niños amamantados hasta los 7 meses ($P<0,05$) y con LM exclusiva al menos hasta los 3 y 4 meses. Los efectos protectores de una larga duración de la lactancia materna y una introducción tardía de productos lácteos en el riesgo de DM1 siguieron siendo significativos después de ajustar la educación de la madre.
Dahl-Jørgensen K, Joner G, 1991, Noruega	Correlación ecológica	En base a datos validados, niños de 0 a 14 años con DM1 de Finlandia, Suecia, Noruega, Gran Bretaña, Dinamarca, Estados Unidos, Nueva Zelanda, Países Bajos, Canadá, Francia, Israel y Japón. La correlación entre consumo de LV e incidencia de DM1 es de 0,96. El 94% de las variaciones podía explicarse por el consumo de LV. Se apoya la hipótesis de que la LV puede contener un factor desencadenante de DM1.
Karjalainen J, Martin JM, et al, 1992, Canadá	142 niños con DM1 79 niños	Todos los pacientes con DM1 tienen inmunidad contra la albúmina de leche de vaca (IgG anti BSA), con anticuerpos contra un péptido de albúmina (ABBOS) que pueden reaccionar con una proteína de superficie específica

	sanos	para células beta ($P<0,001$). Tales anticuerpos podrían participar en el desarrollo de la disfunción de los islotes.
Kostraba JN, Cruickshanks KJ, et al, 1993, EEUU y Reino Unido	164 niños con DM1 145 controles	La exposición temprana (menos de 3 meses de edad) a la leche de vaca (OR 4,5) y los alimentos sólidos (OR 2,5) pueden estar asociados con un mayor riesgo de DM1. La inclusión del riesgo codificado por HLA en los análisis demuestra el efecto combinado de los factores genéticos y ambientales.
Lévy-Marchal C, Karjalainen J, et al, 1995, Francia	43 niños con DM1 98 no DM1 con ICA+ 267 sanos control	Hubo diferencias altamente significativas en los niveles de anticuerpos contra BSA entre los tres grupos ($P < 0,0001$). Los pacientes diabéticos tenían niveles elevados de anti-BSA en el 74,4% de los casos, en comparación con el 5,5% de los niños de control. Los títulos de ICA estuvieron presentes en el 84% de los niños diabéticos. Los resultados pueden apoyar una función inmunológica de BSA en la autoinmunidad diabética.
Pérez-Bravo F, Carrasco E, et al, 1996, Chile	80 niños con DM1 85 sanos control	Menos niños fueron amamantados exclusivamente en el grupo DM1 que en el grupo control ($P<0,01$). La exposición a la LV y los alimentos sólidos se produjo antes en el grupo diabético que en el grupo control ($P<0,05$). Una corta duración de la LM (< 3 meses) y la exposición temprana a la LV y los sólidos pueden ser factores importantes en el desarrollo de la DM1.
Akerblom HK, Knip M, 1998, Finlandia	Review	Más allá de la predisposición genética, los estudios de gemelos, las principales variaciones geográficas en las tasas de incidencia, las tendencias temporales en la incidencia y los hallazgos en los estudios sobre migrantes indican que los factores ambientales desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la DM1.
Karlsson MG, Ludvigsson J, 2000, Suecia	16 niños con DM1 10 sanos control	El péptido ABBOS causa una respuesta de ARNm de IFN-gamma e IL-4 en linfocitos de niños con reciente DM1. ABBOS puede tener un papel como un epítipo reactivo en la regulación positiva del proceso autoinmune contra las células beta, pero no parece causar ninguna respuesta Th1 específica (actividad inmune no específica).
Virtanen SM, Läärä E, 2000, Finlandia	725 cuest dieta 556 HLA hermanos niños DM1	Un alto consumo de LV durante la infancia puede ser diabetogénico en los hermanos de niños con DM1. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para evaluar la posible interacción entre la susceptibilidad a enfermedades genéticas y las exposiciones dietéticas en el desarrollo de esta enfermedad. ($P=0,001$).
Kimpimäki T, Erkkola M, ET AL, 2001, Finlandia	2949 niños predisp genética	La lactancia materna a corto plazo y la introducción temprana (< 2 meses) de la fórmula infantil a base de LV predisponen a los niños pequeños que son genéticamente susceptibles a la DM1 a los signos progresivos de autoinmunidad de las células beta.
Akerblom HK, Vaarala O, et al, 2002, Finlandia	Review	Una interacción de factores genéticos y ambientales (daño de pared intestinal, enterovirus, proteína de LV, deficiencia de vitamina D, toxinas y compuestos N-nitrosos) es importante para evaluar el posible papel de un determinado factor ambiental en la etiología de la DM1.
Luopajarvia K, Savilahtia E, et al, 2008, Finlandia	94 con predisp genética	Luego de 7 años de seguimiento: 8 progresaron a DM1, 15 tenían algún anticuerpo asociado a la enfermedad, 71 seguían siendo negativos. Los niños con DM1 mostraron aumento de IgG a BLG ($P=0,028$) a los 3-18 meses de edad, IgA a fórmula con proteína de LV ($P=0,022$) a los 9 m de edad, en comparación con los controles. En niños con padre o hermano afectado la IgG para BI fue mayor en DM1 que en negativos a los 18 m de edad ($P=0,022$).
Lamb MM, Miller M, 2015, EEUU	1835	Una mayor ingesta de LV puede aumentar el riesgo de autoinmunidad a los islotes (143) y la progresión a DM1 (40) (Hazard ratio: 1,59). Al inicio de la DM1, la ingesta de LV puede ser más influyente en los niños con riesgo genético bajo / moderado de DM1 (HR: 1,41).
		Resultados que <u>no</u> asocian proteína de LV y diabetes 1
Harrison LC, Honeyman MC, 1999, Australia	Review	El aumento de la inmunidad a las proteínas de la LV no sería específico de la enfermedad, pero refleja una predisposición genética a una mayor inmunidad a las proteínas de la dieta en general. La mucosa es una barrera inmunorreguladora importante, y la LV es la primera proteína dietética que encuentra. La pregunta básica es si el deterioro de la función inmunológica de la mucosa predispone a la DM1.
Persaud DR, Barranco-Mendoza A, 2004, Canadá	Review	Los estudios en ratones y ratas propensos a la DM1 parecen mostrar que la LV no altera la frecuencia de la DM1 en estos organismos. Se sugiere que la BSA puede no ser la causa de la diabetes. En cambio, la DM1 es

		probablemente el resultado del estrés oxidativo, debido a los altos niveles locales de óxido nítrico (NO *) y radicales de oxígeno (O2 * -), en las células beta del páncreas, lo que finalmente lleva a su destrucción.
--	--	--

Costo comercial de la proteína animal ^{256 257 258 259 260 261}

A octubre de 2019, se relevaron datos de un corte magro de carne de res (nalga) en 5 puntos de venta: supermercado (carnicería 1), franquicia (2), y carnicerías de barrios, dos en Gran Buenos Aires (zona norte -Villa Adelina- (3) y sur -Ezeiza- (4)) y una de CABA (Palermo (5)). Al que se sumará el factor de corrección (FC) correspondiente a la nalga que es 1,17 según el Sistema de Análisis y Registro de Alimentos del Ministerio de Salud de la Nación (SARA). De manera similar se analizaron los costos de la combinación de un cereal (arroz integral, 7,5g de proteína cada 100g) con legumbres (lentejas 24,6g de prot/100g y arvejas 22,5g prot/100g) en una dietética franquicia (1) y en dietéticas del tipo todo suelto en Villa Adelina, Ezeiza y Palermo (2, 3 y 4 respectivamente). Se decidió utilizar el arroz integral en lugar del trigo para evitar los posibles efectos adversos del gluten. También lo comparamos con una legumbre sin aminoácidos limitantes (garbanzo, 20,5g prot/100g) que no necesita de la complementación. Teniendo en cuenta que una alimentación basada en plantas bien planificada requiere de vitamina B12 para ser completa, también se tuvo en cuenta su costo semanal en base a la suplementación con una marca nacional adquirida en farmacia (suplemento 1) y con otras dos importadas adquiridas por internet (2 y 3). Las tres marcas relevadas no contienen lactosa ni cualquier otro ingrediente de origen animal. La dosis recomendada de vitamina B12 como cianocobalamina para un adulto es de 2000-2500 mcg por semana.

De acuerdo al análisis minucioso del contenido de aminoácidos limitantes del arroz integral (lisina) y de las legumbres (metionina y cisteína) (Tabla 1), se logró obtener una proteína sin limitantes con la combinación 50/50. Teniendo en cuenta que la biodisponibilidad y digestibilidad de la proteína vegetal (80%) es menor que la de la carne (94%), se multiplicará por 1,20 la ración obtenida al igual que el costo de la misma para equipararla.

100g de carne contienen 20g de proteínas. Se necesitan 24g de proteína vegetal para igualar a la de los 100g de carne debido a su porcentaje de digestibilidad. Las diferentes formas de alcanzar los 24g de proteína vegetal sin aminoácidos limitantes y sus costos equiparados a 1kg de carne se explican en la tabla 4. Los costos individuales de la carne, el cereal y las legumbres se explican en las tablas 2 y 3.

El costo monetario de 1 kg de carne magra de nalga, con factor de corrección, es de \$365 (tabla 2) y aporta 20g de proteína cada 100g. Mientras que 1,5kg conformado por 50% de arroz integral y 50% lentejas es de \$114, y aporta 24g de proteína cada 150g de esta combinación (tabla 4). Si en lugar de lentejas se usarían arvejas aún sería más económico, siendo su costo de \$101, pero se necesitarían 1,6kg para igualar la cantidad proteica de la carne, y aportaría 24g de proteína cada 160g. En cambio, la opción más económica es si se decide obviar la complementación y utilizar sólo garbanzos. 1,2kg de esta legumbre cuestan \$91 y aportan 24g de proteína cada 120g. Datos relevados en dos cadenas de supermercados que no se incluyeron en los cuadros, para que el acto de la compra sea más sencillo sin necesidad de obtener los alimentos de diferentes lugares, indican que el arroz integral puede aún ser más barato que en las dietéticas, los precios del mismo rondaban los \$55 en lugar del

promedio obtenido en dietéticas que es de \$78. Como refleja la tabla 5, la suplementación de vitamina B12 más económica es de sólo \$7 semanales.

Tabla 1

	mg de AA esencial por gramo de proteína (Fuente: USDA)			
AA esencial	Patrón (NAS 2002)	Arroz Integral	Lentejas	Garbanzos
Histidina	18	26,9	27,7	27,6
Isoleucina	25	44,8	42,6	43
Leucina	55	87,6	71,4	71,4
Lisina	51	40,4 Limitante	68,8	67,1
Metionina + Cisteína	25	36,7	21,3 Limitante	26,8 No limita
Fenilalanina + Tirosina	47	94,4	74,9	78,8
Treonina	27	38,8	35,3	37,4
Triptófano	7	13,5	8,8	9,7
Valina	32	62,1	48,9	42,2

Tabla 2

1kg	CARNICERIAS (costo en pesos argentinos)						Costo con FC
Carne (corte)	1	2	3	4	5	Promedio	
Nalga	\$296	\$ 290	\$ 310	\$ 300	\$ 365	\$312	\$365

Tabla 3

1 kg	DIETETICAS (costo en pesos argentinos)				
Cereal	1	2	3	4	Promedio
Arroz integral	\$ 70	\$ 70	\$ 80	\$ 78	\$74,5
Lentejas	\$ 80	\$ 75	\$ 80	\$ 78	\$78
Arvejas	\$ 50	\$ 60	\$ 50	\$ 50	\$52,5
Garbanzos	\$ 80	\$ 75	\$ 80	\$ 70	\$76

Tabla 4

Alimentos	Peso total	Proteína por alimento	Proteína total	Costo por alimento	Costo total igualado
75g arroz 75g lentejas	150g	5,65 g 18,45g	24g	\$5,58 \$5,85	\$114 (1,5kg)
80g arroz 80g arvejas	160g	6g 18g	24g	\$5,96 \$4,20	\$101 (1,6kg)
120g garbanzo	120g	24g	24g	\$9,12	\$91,20 (1,20kg)

Tabla 5

Marca de "B12"	Cantidad frasco	Dosis semanal	Costo frasco	Costo semanal
1 (nacional)	30 u X 5000 mcg	½ unidad	\$425	\$7
2 (importada)	100 u x 500 mcg	4 u	\$ 922	\$ 36,90
3 (importada)	100 u x 1000 mcg	2 u	\$ 1400	\$ 28

Queda demostrado que un cambio en las costumbres y hábitos alimenticios que incorporé las legumbres y cereales integrales al menú diario es más conveniente tanto para los costos de una familia como los de un servicio de alimentación. El consumo de cereales más legumbres

puede ser 3,2 veces más económico (\$114 versus \$365) ó 3,6 veces (\$101 versus \$365) que el de carne. Y de 4 veces más económico (\$91,20 versus \$365) si se decide optar por consumir sólo garbanzos.

Este beneficio monetario se suma al de una proteína sin potenciales efectos adversos, un alimento libre de grasas saturadas y colesterol, y a un menor impacto ambiental (como se verá en el siguiente desarrollo de contenido).

El logro de estos cambios, que impactarían en modificaciones culturales de manera paulatina, depende de profundas políticas de salud por parte del Estado y de una educación alimentaria y nutricional idónea por parte de nutricionistas y médicos capacitados. La costumbre y tradición no debe verse como un impedimento, ya que la cultura no es estática, evoluciona conforme evoluciona la consciencia del ser humano.

Costo ambiental de la proteína animal: Cambio climático

Las causas del calentamiento global se pueden clasificar en 4 grandes grupos: deforestación (menos oxígeno liberado a atmósfera), transporte (CO₂), combustibles fósiles (CO₂) y ganadería (gas metano y óxido nítrico). Y las consecuencias de este calentamiento, llamado también cambio climático, son: aumento de temperaturas, derretimiento de glaciares, olas de calor y propagación de enfermedades, cambio en los ecosistemas y extinción de especies, aumento del nivel del mar (pérdida de agua dulce, cosechas y territorio habitado), tormentas más intensas e inundaciones, sequías e incendios. Existe la posibilidad de frenar el Cambio Climático logrando que la temperatura no suba más de 1,5°C promedio a nivel global, pero sólo tenemos 10 años para que esto no sea irreversible. Para el 2030, las emisiones de gases de efecto invernadero (GEI) deben reducirse al 50%, y para el 2050 lograr una cifra de casi el 100% de reducción volviendo así a períodos preindustriales.

Según el informe del Panel Intergubernamental del Cambio Climático (IPCC), el 24% de los GEI provienen de la agricultura, silvicultura y otros usos del suelo. En este grupo ubicamos a la ganadería, responsable por sí sola del 14,5%. El transporte representa el 14% y la industria el 21%. Como se ve, estos tres sectores comparten casi de manera similar la responsabilidad del Cambio Climático, pero se debe añadir que la ganadería lo ha hecho a costa de bosques y selvas. El 80% de la selva amazónica deforestada fue por ganadería y agricultura animal. Para el 2050, con una población estimada en 9.600 millones de humanos, la demanda mundial de alimentos de origen animal podría hacer desaparecer la Amazonia, y para que ello no suceda se debe comenzar hoy a frenar dicha demanda. Si quisiéramos hacer real la idea de recuperar los bosques y selvas ya perdidos por la deforestación, sólo se puede pensar en una alimentación 100% vegetal, dónde el verbo “frenar” se debería reemplazar por el de “eliminar” el consumo de proteína animal por parte de las sociedades modernas.

En la Argentina, el Inventario Nacional de GEI reveló que la ganadería es el principal emisor de gases con el 20,7%, seguido por el transporte con el 15,5%, siendo la agricultura sólo el 5,4%. **El porcentaje que corresponde a ganadería sube al 28,6%** cuando se suma lo correspondiente al cambio de uso del suelo y a la agricultura para alimento de ganado. Este porcentaje sigue en aumento a cifras altísimas no calculadas oficialmente en Argentina, ya que no se ha sumado el transporte e industria asociada. Dado que la producción de soja, principal grano de su

economía, casi su totalidad para alimentar ganado, más los animales de consumo, generan un gran porcentaje del CO₂ emitido por el sector transporte (GEI indirectos del Transporte: insumos para la cosecha, granos, animales vivos, productos y subproductos de origen animal) y también todo el CO₂ emitido por la industria del pienso, de la carne y los lácteos (GEI indirectos de la Industria: energía, procesamiento de granos, mataderos, empresas de productos y subproductos animales). Sumado esto, podemos afirmar que la ganadería es responsable de una tercera parte o más de todos los GEI que emite la Argentina, y las cifras exactas se desconocen. Al igual que en Brasil, Argentina agranda su frontera agropecuaria a costa de bosques, en nuestro caso el Gran Chaco (Formosa, Chaco, Santiago del Estero, norte de Santa Fé y parte de Salta). Al mismo tiempo, en Argentina, las provincias de Chaco, Santa Fé, Corrientes, Entre Ríos y Buenos Aires cada vez son más afectadas por inundaciones nunca antes vistas.

Las emisiones directas de gas metano y óxido nítrico que genera la ganadería provienen de la fermentación entérica, gestión de estiércol y las excretas en pasturas. Tengamos en cuenta que en la Argentina existen 53.000.000 de vacas y 45.000.000 de humanos viviendo en simultáneo. Y no se ha sumado cerdos y aves. Con lo cual la cantidad de recursos agotables empleados en animales y los desechos generados son alarmantes para la sostenibilidad del Planeta. Esta proporción desmesurada de mayor cantidad de vacunos, cerdos y aves que humanos se repite en muchos países ganaderos (Brasil: 215.000.000 vacunos/209.000.000 humanos; Uruguay: 12.000.000 v/ 3.350.000 h; Paraguay: 14.000.000 v/6.700.000 h). A nivel mundial el 70% de las tierras destinadas a producir alimento se utilizan para ganadería. Un tercio del 30% restante que se destina a agricultura es para producir alimento para ese ganado.

Número estimado de cabezas de ganado en el mundo (en millones)				
	1990	2000	2012	% Variación 1990-2012
BOVINOS	1445	1467	1684	16.5
CERDOS	849	856	966	13.8
AVES DE CORRAL	11788	16077	24075	104.2
OVINOS	1795	1811	2165	20.6

La agricultura es la principal causa de la escasez del agua (70%). La huella hídrica se define como el volumen total de agua que fue necesaria para la fabricación y producción de un bien o servicio que se consume. Algunos números: 1 tomate, 13 litros (L) de agua. 1 papa, 25 L. 1 rodaja de pan, 40 L. 1 naranja, 50 L. 1 manzana, 70 L. 1 kg de lentejas 50 L. 1kg de maíz o trigo, 1000 L. 1kg de arroz, 3400 L. **1 litro de leche, 1000 L (bebida que más agua necesita). 1 hamburguesa, 2.400 L. 1 kg de carne de cerdo, 4.844 L. 1 kg de queso, 5.000 L. 1 kg de carne vacuna, 15.400 L.**

La extinción de especies debido a la tala de montes, bosques y selvas para destinar el uso del suelo a ganadería o agricultura animal es otro hecho preocupante. A esto se suman los pesticidas, herbicidas y fertilizantes químicos que contaminan los suelos y cursos de agua que son fuentes de vida tanto para humanos como para animales no humanos. Los pesticidas y

herbicidas son en su mayoría utilizados para la soja y otros transgénicos, como mencionamos antes, su principal uso es la alimentación de animales.

No todo termina en lo que se ve en la superficie. Los océanos también padecen las consecuencias de la actividad humana. La FAO informa que casi un tercio de las poblaciones de peces están casi explotadas y más de la mitad han alcanzado su límite de explotación sostenible. La pérdida de plantas y corales marinos, por contaminación y cambio de temperatura, reduce la capacidad del planeta para absorber carbono y liberar oxígeno a la atmósfera, agravando los efectos del cambio climático. Además de los peces “objetivo”, también mueren en las redes los peces de “captura fortuita” como ballenas, delfines, tiburones y tortugas entre muchas otras. Muchos de ellos en peligro de extinción. Dada la demanda y explotación pesquera, especialistas estiman el colapso de los mares para el año 2048. Debido a la evidente escasez que la industria pesquera viene detectando en las dos últimas décadas, crecen las piscifactorías (principalmente de salmón y truchas). Estas fábricas de peces a mar abierto son enormes productoras de desechos y alteran perjudicialmente el ecosistema. Toneladas de peces pequeños provenientes de la pesca intensiva son alimento para las piscifactorías (de 3 a 5 toneladas para producir 1 tonelada), como también lo son productos de la agricultura animal como la soja. El omega 3 que tanto se aprecia en los pescados, puede obtenerse de fuentes vegetales (nueces, semillas de lino y chia). Puesto que los peces tampoco lo sintetizan y lo obtienen de las algas y plancton marino, sería más sostenible desde todo punto de vista producir algas que peces.

Ante esta inobjetable evidencia aquí resumida, es deber de la especie humana cuestionar sus prácticas alimenticias lo más urgente posible. Estamos ante una emergencia climática. Sin bosque no hay humanos, sin océanos tampoco. Todo está interconectado. No hay salud sin un medio ambiente sano. La proteína animal tiene un costo ecológico insostenible. Es evidente que los animales han resultado para el ser humano un recurso agotable directa (extinción) e indirectamente (colapso de los ecosistemas y cambio climático), por lo cual, el hecho de comer cualquier tipo de carne o sus derivados (se incluyen los lácteos) se transforma en una decisión más humana (nacida como supervivencia hace miles de años y hoy costumbre) que de la propia naturaleza, ya que no podemos creer que una decisión natural pueda tender a la autodestrucción. No existe la ganadería ecológica, pues sería pensar en animales que no ocupan un suelo, o que no eructan o producen heces, algo biológicamente impracticable. No debemos perder de vista que la carne que se consume es el producto de una inseminación inducida y sistematizada por el humano, que se produce según demanda, y no de una decisión natural entre un animal macho y otro hembra libres. Con lo cual, de no llevarse a cabo esta actividad ganadera, habría llevado también a la extinción de estos animales herbívoros. Hoy se paga con contaminación y cambio climático la consecuencia de esta decisión, de producir animales en serie, a expensas de la naturaleza. La carne “orgánica”, mal llamada a veces ecológica, es aún más perjudicial para el medio ambiente ya que para un solo animal se utilizan grandes extensiones de tierra, a diferencia de los feedlots donde viven en pobres condiciones de vida: hacinadas y revolviéndose en su estiércol. Ambas situaciones son ecológicamente insostenibles.

Al cierre de esta tesis, dos hechos importantes sucedieron en relación a esta temática. El primero, a principios de agosto de 2019, el IPCC publicó un resumen de su último informe, y la revista Nature dice textual: “El informe especial sobre el clima y la tierra describe las dietas

basadas en plantas como una gran oportunidad para mitigar y adaptarse al cambio climático e incluye una recomendación de política para reducir el consumo de carne”, *“No queremos decirle a la gente qué comer”*, dice Hans-Otto Pörtner, un ecologista que copreside el grupo de trabajo del IPCC sobre impactos, adaptación y vulnerabilidad. *“Pero de hecho sería beneficioso, tanto para el clima como para la salud humana, si las personas en muchos países ricos consumieran menos carne, y si la política creara incentivos apropiados para ese efecto”*. El informe hace hincapié en la deforestación de bosques y selvas a causa de la ganadería, y no obliga a los gobiernos a que tomen medidas urgentes, sino que pretende influir en la opinión pública para que de esa manera genere presión en sus gobernantes, que muchos parecen desentenderse del tema o restarle importancia. El segundo hecho, a finales de agosto, es que el Amazonas arde en llamas desde hace 3 semanas de manera descontrolada, aproximadamente son 75.000 focos, y la principal causa es la deforestación y posterior incendio intencional para la colocación de ganado y soja transgénica que alimentará ese ganado y el del mundo. El gobierno de Bolsonaro, presidente del Brasil, mantuvo una posición negacionista. A la Amazonía brasileña se suma la boliviana que ya lleva más de 1 millón de hectáreas arrasadas por la misma causa, a semanas de haber firmado un acuerdo el presidente Evo Morales con China para la exportación de carne. Ante esto la aceleración del cambio climático será un hecho, y su cálculo escapa a los pronósticos que se tenían de sólo 10 años para poder frenarlo.

Discusión

El paradigma científico actual categoriza como de mejor calidad a la proteína de origen animal dado que cuenta con todos los aminoácidos esenciales en las cantidades que igualan o sobrepasan a la proteína humana, por lo que no posee aminoácidos limitantes, y su nivel de digestibilidad es la más alta. Guarda cierta lógica ya que el ser humano es un animal al igual que una vaca, una gallina o un pez, por lo que sus células serán similares a éstos y no a los de una planta. Pero muchos de estos animales no humanos, paradójicamente, no consumen proteínas de las llamadas “de alta calidad y alto valor biológico” y su crecimiento y desarrollo es el adecuado a su especie. Si durante la carrera de Nutrición se menciona a la fibra como el lado negativo responsable de la menor absorción de la proteína vegetal (olvidando por ese momento el papel vital e indispensable de la fibra), ¿no sería ético y oportuno, dada la urgencia sanitaria y ambiental que atraviesa el planeta, también mencionar el lado negativo de las proteínas animales que en este trabajo se exponen, aún sabiendo que el ser humano puede abstenerse de consumir proteínas de origen animal durante toda su vida y también crecer y desarrollarse de manera adecuada? Exceptuando durante la lactancia, donde el niño recibe proteína humana (animal) a partir de la leche materna.

Esta revisión bibliográfica evidenció las muchas patologías asociadas a la proteína animal. Entonces, ¿alto valor para quién? ¿mejor calidad por qué? Al hablar de perjuicios o efectos adversos, es evidente que se debe hablar de moderación en su consumo. Muchas veces, en términos científicos no podemos hablar de absolutismos, por tal motivo, en algunos casos, no se puede afirmar que la proteína animal causa la patología, pero sí concluir que aumenta el riesgo de padecerla. Todas las patologías desarrolladas en este trabajo muestran una asociación positiva con la proteína animal. ¿Cuánto consumo es nocivo? Variará de acuerdo a la patología, al individuo y a la dieta que acompañe esa proteína animal. Otro punto no menos

importante es que se debe cuestionar si la moderación es una conducta natural de todas las especies o sólo la humana. Ningún animal no humano modera el consumo de los alimentos que la naturaleza ha diseñado para él, y no tienen que lidiar con problemas como obesidad o enfermedades crónicas. Claro está que sólo los humanos aplican el criterio de moderación con ciertos alimentos supuestamente saludables (huevos, carnes, lácteos) para mantener una buena salud. Sin dudas, es todo una contradicción: ¿por qué se modera si es saludable? Entonces, un alimento que se debe moderar su consumo ¿es el naturalmente correcto para su especie? ¿Un alimento con potenciales efectos adversos es seguro? ¿Existe otro alimento sin esos potenciales efectos y que cumpla con los requerimientos proteicos de la especie humana? Sí, lo hay, son los vegetales integrales. Presentados los argumentos y dada la evidencia científica, se sugiere el reemplazo de la denominación “proteína de alto valor biológico” por el de “proteína de alto perfil de aminoácidos”, y en el ámbito de la Nutrición y Medicina dejar de utilizar el término “calidad o superior” ligado a la proteína por ser engañoso.

Toda la ciencia en pos de la nutrición del siglo pasado se basó en la conducta omnívora del ser humano, pero si esta forma de actuar obedeciera a elecciones de extrema supervivencia que luego se transformaron en costumbres y tradiciones, desde hace milenios, más que a la estricta fisiología de la especie humana nos encontraríamos ante serios problemas en los cimientos sobre los cuales se ha construido la ciencia. Un ejemplo omnívoro no humano en la naturaleza es el oso, uno carnívoro es el león y uno frugívoro es el simio. Toda la estructura del sistema digestivo del hombre es similar a la del simio, por nombrar sólo una de las numerosas coincidencias que se tienen con los monos. Si el consumo accidental, o no, de proteína animal hace millones de años hizo que el cerebro humano se desarrollara, hecho que aún se estudia y no hay un veredicto definitivo (otros priorizan el rol de los almidones, y un reciente estudio el de las frutas)²⁶², hoy se sabe que no es necesario su consumo para que se desarrolle el cerebro, por el contrario, ningún estudio asocia el consumo de carne como protector del deterioro cognitivo en adultos (Alzheimer, Parkinson, demencia)^{263 264 265 266}, o de enfermedades crónicas y cáncer. Además, hoy se cuenta con una accesibilidad a una gran variedad de alimentos vegetales que el hombre primitivo y nómada no tuvo.

Los conceptos de alto valor biológico y calidad de una proteína sirven para una competencia entre proteínas dentro de un laboratorio. ¿Pero serviría de algo este ranking si el ser humano es frugívoro? Se parte de una visión científica errónea si se cree que siempre “lo que más tiene es lo mejor”, y esta estrecha percepción arraigada a nuestra “forma de ver las cosas” puede conllevar serios inconvenientes si se traslada a la ciencia. La biología no siempre funciona así. El paradigma científico actual de priorizar este ranking para decidir la mejor proteína para una especie deja afuera muchos otros parámetros imprescindibles para elegir la correcta alimentación. Exponiéndola a los potenciales peligros ante un normal consumo, y sin excepción, cuando el consumo es elevado.

¿Es decisión natural que la alimentación de una especie lleve a la extinción de la misma y a la de su alimento? La práctica de la caza por parte del ser humano ha llevado a la extinción de numerosas especies. La pesca tiene una fecha límite para el año 2048. Y las vacas, cerdos y gallinas no se han extinguido debido a la reproducción artificial industrial intensiva, es decir por intervención humana y no por apareamiento natural de esas especies. Junto con la cría de animales se siembra soja y otros cereales para alimentarlos, que representan una tercera parte de todo lo cultivado a nivel mundial (el 80% de la soja es para animales). Con esas actividades,

el 80% de lo deforestado en la selva amazónica se ha perdido. Lo mismo ocurre en otros bosques como el Gran Chaco sudamericano y selvas en otros continentes. En Argentina, ante cada inundación, mientras se insiste en la “falta de obras de infraestructura” como la culpable, no se repara en el cambio climático y todos los bosques arrasados, para el cultivo de soja y explotación ganadera, que servían de natural retención del agua, ignorando así el gran problema de base ambiental generado por estas actividades. Sus consecuencias, contaminación ambiental, agotamiento de recursos, gases de efecto invernadero, cambio climático, atentan con la supervivencia humana. ¿Puede hablarse de ganadería sostenible, si ningún recurso de los que consume (agua y tierra) puede regenerarlos la actividad, y además sus residuos (estiércol, gas metano, sangre y partes putrefactas no usadas del animal) contaminan y contribuyen al calentamiento global? Entonces, ¿es correcto elegir a la proteína animal teniendo otra fuente de proteína?

Osteoporosis, enfermedad renal, enfermedades cardiovasculares, diabetes 2, estrés oxidativo, síndrome metabólico, alergias, cólicos en niños, bloqueo de antioxidantes, alteraciones hormonales, desarrollo precoz, cáncer y posible hipercalcemia y diabetes 1, ¿no son suficientes alertas para cuestionar y tener una mirada más amplia sobre la proteína animal? ¿No es suficiente y relevante la evidencia científica que aquí está a disposición como para mencionar estas asociaciones durante la carrera universitaria de Nutrición?

La salud pública se vería enormemente beneficiada si se adoptara una alimentación vegetal integral, pero la política y economía defienden directa o indirectamente intereses opuestos. Se deja así a la salud en manos de laboratorios, que se aprovechan del consumo por cultura y tradición, y no de la prevención con alimentos. En países en vías de desarrollo como la Argentina, el cultivo de la destructiva y contaminante soja es el principal ingreso de divisas. ¿Quién debe comenzar el cambio? ¿Desde dónde se deberá partir? A eso se suma la arraigada tradición del consumo de carnes y lácteos. ¿La tradición justifica todo? ¿Las costumbres pueden primar por sobre la ciencia? ¿Cuánto tiempo nos queda realmente? No se saben con certeza las respuestas de algunas preguntas antes planteadas, pero por lo pronto, la divulgación de la información que este trabajo resume, aunque incomode a muchos individuos o sectores, es vital para la especie humana y el planeta entero, llamándonos a la acción.

Conclusiones

El consumo de proteína animal puede ser eficaz para el crecimiento y desarrollo en la especie humana pero no es eficiente. La asociación con numerosas patologías como, diabetes 2, acidosis metabólica crónica, enfermedad renal, hipercolesterolemia, enfermedades cardiovasculares, alergias, estrés oxidativo, bloqueo en la absorción de antioxidantes, alteraciones hormonales, desarrollo precoz y algunos tipos de cáncer es significativa, incluso en muchos casos con consumos moderados. Por tal motivo, puede considerarse que su consumo posee potenciales efectos adversos, con lo cual la ya recomendada moderación, y en muchos casos restricción, es obligatoria. En estudios individuales o de laboratorio, la asociación con enfermedades autoinmunes es controversial, al igual que con la hipercalcemia y osteoporosis, pero no así en estudios epidemiológicos ecológicos, a pesar de ello de ninguna manera la proteína animal resultaría protectora en estos casos como sí lo es un alto consumo de proteína vegetal por sobre la animal. Siendo las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes 2 los responsables de la mitad de las muertes en la Argentina²⁶⁷, y estas ECNT se

potencian con una mala alimentación, más allá del componente genético, el impacto positivo en la Salud pública de una alimentación basada en plantas no tendría precedentes.

Se sugiere el reemplazo de la denominación “proteína de alto valor biológico” por el de “proteína de alto perfil de aminoácidos” y dejar de utilizar en todos los ámbitos el término “calidad proteica”, debido a la connotación y pobre imagen que se idealiza erróneamente de la eficiente proteína vegetal sin efectos adversos.

El consumo de productos de origen animal no es una decisión personal, excede en varias cuestiones al impacto personal que pueda tener en cada individuo. La producción de proteína animal es la más costosa, no es sustentable bajo ningún método y atenta con el futuro ambiental del planeta. Las sociedades modernas, que cuentan con capacidad política, productiva y logística, deberían optar por consumir proteínas de origen vegetal en su totalidad para mitigar los efectos del cambio climático en un lapso no mayor a los 10 años. El logro de esta meta se enfrenta con dos barreras importantes, por un lado las costumbres y tradiciones alimentarias, y por el otro los intereses económicos. Por lo que el ser humano deberá replantearse muchas de sus acciones cotidianas alimentarias a partir de la insoslayable evidencia científica, con el necesario apoyo de políticas de Estado comprometidas y de profesionales de la salud como comunicadores. La cultura y tradición no es estática, la escribe el ser humano desde su existencia por el sólo hecho de existir, y evoluciona a la par del mismo.

El enfoque universitario y médico sobre la proteína animal es muy estrecho y requiere de inmediato sumar los conocimientos que esta revisión resume para su debate y elaboración de nuevos proyectos de salud. Las costumbres y tradiciones no pueden primar por sobre la biología y la noble ciencia. La especie humana se encuentra en un momento crucial de su historia para decidir su supervivencia, donde la ciencia nos deja un mensaje claro: la tradición no debe justificar la destrucción.

- ¹ Hartley, Harold (1951). "Origin of the Word 'Protein.'". *Nature*. 168 (4267): 244-244. Disponible en: DOI:10.1038/168244a0.
- ² Ioannis Delimaris. Adverse Effects Associated with Protein Intake above the Recommended Dietary Allowance for Adults. Hindawi Publishing Corporation, ISRN Nutrition, Volume 2013, Article ID 126929, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.5402/2013/126929> Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/archive/2013/126929.pdf>
- ³ Colin Campbell, "El estudio de China", 2012. Biblioteca del Congreso de los EEUU ISBN 978-1-935618-81-2.
- ⁴ Food and Nutrition Board Institute of Medicine National Academies - Panels, Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. The National Academies Press 2005. Disponible en: https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/energy_full_report.pdf Últ acc 10/2018
- ⁵ Munro HM. Free amino acid pools and their role in regulation - Mammalian Protein Metabolism Vol 4, Chapter 34, p 299-375. 1970.
- ⁶ Moughan PJ, Rutherfurd SM. Gut luminal endogenous protein: implications for the determination of ileal amino acid digestibility in humans. *Br J Nutr*. 2012 Aug;108 Suppl 2:S258-63. Disponible en: DOI: 10.1017/S0007114512002474 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107536>
- ⁷ Young VR, Pellett PL. Plant proteins in relation to human protein and amino acid nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol 59 (5), 1/5/1994, pag 1203S-1212S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.5.1203S>
- ⁸ Comité de Médicos para una Medicina Responsable. <https://www.pcrm.org/>
- ⁹ Ross MH, Lustbader ED, Bras G. Dietary practices of early life and spontaneous tumors of the rat. *Nutr Cancer*. 1982;3(3):150-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7134010>
- ¹⁰ Ross MH, Lustbader E, Bras G. Dietary practices and growth responses as predictors of longevity. *Nature*. 1976 Aug 12;262(5569):548-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/958413>
- ¹¹ Changhan Lee, Valter Longo. Dietary restriction with and without caloric restriction for healthy aging. Version 1. F1000Res. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-117. Published online 2016 Jan 29. doi: 10.12688/f1000research.7136.1
- ¹² Savino P, Patiño JF. Metabolismo y nutrición del paciente en estado crítico. *Rev Colomb Cir*. 2016;31:108-127. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v31n2/v31n2a6.pdf>

ENFERMEDAD RENAL

- ¹³ Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727169>
- ¹⁴ Odermatt A. The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Nov;301(5):F919-31. DOI: 10.1152/ajprenal.00068.2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880837>
- ¹⁵ Soroka N, Silverberg DS, Greemland M, et al. Comparison of a vegetable-based (soya) and an animal-based low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Nephron*. 1998;79(2):173-80. PMID: 9647497 DOI: 10.1159/000045021. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/45021>
- ¹⁶ Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*. 1982 Sep 9;307(11):652-9. PMID: 7050706 DOI: 10.1056/NEJM198209093071104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7050706>
- ¹⁷ Chan AY, Cheng ML, Keil LC, Myers BD. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest*. 1988 Jan;81(1):245-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC442500/>
- ¹⁸ Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jan;66(1):140-6. Disponible en: DOI: 10.1210/jcem-66-1-140 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2826524>
- ¹⁹ Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Tang N, Woo J. Effect of whole soy and purified isoflavone daidzein on renal function--a 6-month randomized controlled trial in equol-producing postmenopausal women with prehypertension. *Clin Biochem*. 2014 Sep;47(13-14):1250-6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.054. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24877660>
- ²⁰ Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L, et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutr*. 2004 Aug;134(8):1874-80. DOI: 10.1093/jn/134.8.1874.

Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article/134/8/1874/4688781>

²¹ Barsotti G, Cupisti A, Morelli E, et al. Vegan supplemented diet in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5 Suppl 1:75-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2129467>

²² Kontessis P. et al. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney International*, 1990; vol 38 pp. 136-144. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/82200996.pdf>

²³ Fioretto P, Trevisan R, Valerio A, et al. Impaired renal response to a meat meal in insulin-dependent diabetes: role of glucagon and prostaglandins. *Am J Physiol*. 1990 Mar;258(3 Pt 2):F675-83.

DOI: 10.1152/ajprenal.1990.258.3.F675. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2316671>

²⁴ Yari Z, Mirmiran P. Alkaline Diet: a Novel Nutritional Strategy in Chronic Kidney Disease? *Iran J Kidney Dis*. 2018 Jul;12(4):204-208. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30087214>.

<http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/3576/1012>

²⁵ Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):257-64.

DOI: 10.2215/CJN.05040610. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/6/2/257.full.pdf>

ALERGIAS ALIMENTARIAS

²⁶ Sánchez J, Restrepo MN, Mopan J, et al. Alergia a la leche y al huevo: diagnóstico, manejo e implicaciones en América Latina. *Biomédica* 2014;34:143-56. Disponible en: DOI: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i1.1677>

²⁷ Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de leche de vaca. *Asociación española de Pediatría* 2013. *Protoc diagn ter pediatri*. 2013;1:51-61. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5-aplv.pdf>

²⁸ Laurrabaquio-Miranda AM, Rodríguez-Santos O, Celio-Murillo R. Alergia a proteínas de la leche de vaca en centros de salud de México y Cuba. *VacciMonitor* 2016;25(3):84-88.

Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v25n3/vac04316.pdf>

²⁹ Petriz NA, Parisi CAS, Busaniche JN, et al. Historia natural de la alergia a la leche de vaca mediada por inmunoglobulina E en una población de niños argentinos. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):331-335. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v115n4/v115n4a07.pdf>

³⁰ Cruchet MS. Alergia a proteína de leche de vaca (APVL). *Rev. chil. pediatr.* [online]. 2002, vol.73, n.4 [citado 2019-01-06], pp.392-393. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062002000400011>.

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000400011&lng=es&nrm=iso.

³¹ Trujillo Pedroza PM, Ortega Sánchez JR. Alergia a las proteínas de la leche de vaca. *Revista Cubana de Pediatría*. 2017;89(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v89n3/ped12317.pdf>

³² V. Cardona y M. Guilarte. Alergia a alimentos. *Rev Esp Enferm Dig* (Madrid), Vol. 99. N.º 3, pp. 172, 2007. Sección coordinada por: V. F. Moreira y A. López San Román, Servicio de Gastroenterología.

Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000300011

³³ García BE, Gómez B, Arroabarren E, Garrido S, Lasa E, Anda M. La alergia alimentaria en el siglo XXI. *An. sis. sanit. Navar*. 2003; 26 (Supl. 2): 7-15. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v26s2/original1.pdf>

³⁴ Tong WS, Yuen AW, Wai CY, et al. Diagnosis of fish and shellfish allergies. *J Asthma Allergy*. 2018 Oct 8;11:247-260. Disponible en: DOI: 10.2147/JAA.S142476.

³⁵ Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos. <https://www.aepnaa.org/ver/pescado>

³⁶ Díaz JJ, Espín B, Segarra O, et al. Gastrointestinal Allergy Working Group of the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP). Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Data from a Multicenter Retrospective Study in Spain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Oct 12.

Disponible en: DOI: 10.1097/MPG.0000000000002169.

³⁷ Fsadni C, Fsadni P, Montefort S, Fava S. Food consumption and the risk of childhood allergy. *Asia Pac Allergy*. 2018 Oct 16;8(4):e35. Disponible en: DOI: 10.5415/apallergy.2018.8.e35.

CASOMORFINAS

³⁸ Haq MR, Kapila R, Shandilya UK, Kapila S. Impact of Milk Derived β -Casomorphins on Physiological Functions and Trends in Research: A Review. *International Journal of Food Properties*, 17:8,1726-1741. Abril 2014.

Disponible en: DOI: 10.1080/10942912.2012.712077

³⁹ Nielsen SD, Beverly RL, Qu Y, Dallas DC. Milk bioactive peptide database: A comprehensive database of milk protein-derived bioactive peptides and novel visualization. *Food Chem*, 2017 Oct 1;232:673-682.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486413/pdf/nihms869551.pdf>

⁴⁰ Martínez de Muñoz D. *Péptidos en alimentos: Exorfinas*. Departamento de Fisiología. Biofísica y Neurociencias. Centro de Estudios Avanzados IPN. Disponible en:

<https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/5102/19917P139.pdf;jsessionid=DFADADB4434AB529343C89C699CE46F0?sequence=2>

⁴¹ Fiedorowicz E, Jarmołowska B, Iwan M, et al. The influence of μ -opioid receptor agonist and antagonist peptides on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). *Peptides*. 2011 Apr;32(4):707-12.

Disponible en: DOI: 10.1016/j.peptides.2010.12.003.

⁴² Fiedorowicz E, Kaczmarek M, Cieślińska A, et al. β -casomorphin-7 alters μ -opioid receptor and dipeptidyl peptidase IV genes expression in children with atopic dermatitis. *Peptides*, Vol 62, Dec 2014, Pag 144-149

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978114002897>

⁴³ Fred Nyberg, Mathias Hallberg, et al. Casomorphins/Hemorphins. *Handbook of Biologically Active Peptides* (Second Edition). 2013, Pages 1550-1555. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/3-s2.0-B9780123850959002116/first-page-pdf>

⁴⁴ Wasilewska J, Sienkiewicz-Szłapka E, Kuźbida E, et al. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants with apnoea expressed as apparent life threatening events (ALTE). *Neuropeptides*. 2011 Jun;45(3):189-95.

DOI: 10.1016/j.npep.2011.01.005. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334743>

⁴⁵ Kost NV, Sokolov OY, Kurasova OB, et al. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development. *Peptides*. 2009 Oct;30(10):1854-60. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.06.025.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19576256>

⁴⁶ K.L. Reichelt & A.- M. Knivsberg (2003) Can the Pathophysiology of Autism be Explained by the Nature of the Discovered Urine Peptides?, *Nutritional Neuroscience*, 6:1, 19-28, DOI: 10.1080/1028415021000042839

Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415021000042839>

⁴⁷ Reichelt KL, Tveiten D, Knivsberg AM, Brønstad G. Peptides' role in autism with emphasis on exorphins. *Microb Ecol Health Dis*. 2012 Aug 24;23. DOI: 10.3402/mehd.v23i0.18958.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3747763/pdf/MEHD-23-18958.pdf>

⁴⁸ Malav S, Trivedi MS, Hodgson NW, Walker SJ, et al. Epigenetic effects of casein-derived opioid peptides in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Nutrition & Metabolism* volume 12, Article number: 54 (2015).

Disponible en: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12986-015-0050-1>

⁴⁹ Miller MJ, Witherly SA, Clark DA. Casein: a milk protein with diverse biologic consequences. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1990 Nov;195(2):143-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2236098>

⁵⁰ Hazum E. Neuroendocrine peptides in milk. *Trends Endocrinol Metab*. 1991 Jan-Feb;2(1):25-8.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18411161>

⁵¹ J. Panksepp, L. Normansell, S. Siviy, J. Rossi, A.J. Zolovick. Casomorphins reduce separation distress in chicks. *Peptides*, Volume 5, Issue 4, July–August 1984, Pages 829-831

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0196978184900305>

⁵² Hazum E, Sabatka JJ, Chang KJ, et al. Morphine in cow and human milk: could dietary morphine constitute a ligand for specific morphine (μ) receptors? *Science*. 1981 Aug 28;213(4511):1010-2.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6267691>

⁵³ Zioudrou C, Streaty RA, Klee WA. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins.

J Biol Chem. 1979 Apr 10;254(7):2446-9. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/254/7/2446.long>

COLICOS INFANTILES

⁵⁴ Shamir R, St James-Roberts I, Di Lorenzo C, et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Dec;57 Suppl 1:S1-45. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a154ff. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/259394338_Infant_Crying_Colic_and_Gastrointestinal_Discomfort_in_Early_Childhood

⁵⁵ PLBJ Lucassen, W J J Assendelft, J W Gubbels, et al. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 23 May 1998;316:1563. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7144.1563>

Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/316/7144/1563.full.pdf>

⁵⁶ Lothe L, Lindberg T, Jakobsson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study.

Pediatrics. 1982 Jul;70(1):7-10. PMID: 7088636. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7088636>

⁵⁷ Miceli Sopo S, Monaco S, Greco M, Scala G. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(3):207-9. DOI: 10.1159/000365104.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034379>

⁵⁸ Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic.

Acta Paediatr. 2000 Jan;89(1):18-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10677051>

⁵⁹ Clyne PS, Kulczycki A Jr. Human breast milk contains bovine IgG. Relationship to infant colic? Pediatrics. 1991 Apr;87(4):439-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2011419>

⁶⁰ Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B, Hansson BG. Dietary bovine beta-lactoglobulin is transferred to human milk. Acta Paediatr Scand. 1985 May;74(3):342-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=4003058>

⁶¹ Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. Pediatrics. 1983 Feb;71(2):268-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6823433>

⁶² Lothe L, Lindberg T, Jakobsson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. Pediatrics. 1982 Jul;70(1):7-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7088636>

⁶³ Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk as a cause of infantile colic in breast-fed infants. Lancet. 1978 Aug 26;2(8087):437-9.

⁶⁴ Prevalencia de cólicos. SAP. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/Congresos2017/CONARPE/Mi%C3%A9rcoles%2027-9/dra_Passaro_colicos_del_lactante.pdf

BLOQUEO DE ANTIOXIDANTES

⁶⁵ Alexopoulos N, Vlachopoulos C, Aznaouridis K, et al. The acute effect of green tea consumption on endothelial function in healthy individuals. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008 Jun;15(3):300-5. Disponible en: doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f4832f.

⁶⁶ Jochmann N, Lorenz M, Krosigk A, et al. The efficacy of black tea in ameliorating endothelial function is equivalent to that of green tea. Br J Nutr. 2008 Apr;99(4):863-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17916273>

⁶⁷ Lorenz M, Jochmann N, von Krosigk A, et al. Addition of milk prevents vascular protective effects of tea. Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):219-23. Epub 2007 Jan 9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17213230>

⁶⁸ Mills CE, Oruna-Concha MJ, Mottram DS, et al. The effect of processing on chlorogenic acid content of commercially available coffee. Food Chemistry, Volume 141, Issue 4, 15 December 2013, Pages 3335-3340. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.06.014>

⁶⁹ Mubarak A, Bondonno CP, Liu AH, et al. Acute effects of chlorogenic acid on nitric oxide status, endothelial function, and blood pressure in healthy volunteers: a randomized trial. J Agric Food Chem. 2012 Sep 12;60(36):9130-6. Epub 2012 Sep 4. Disponible en: DOI: 10.1021/jf303440j.

⁷⁰ Farah A, dePaula Lima J. Consumption of Chlorogenic Acids through Coffee and Health Implications. Beverages MDPI, Feb 2019, 5, 11; DOI:10.3390/beverages5010011 Disponible en: <https://www.mdpi.com/2306-5710/5/1/11/pdf-vor>

⁷¹ Duarte GS, Farah A. Effect of simultaneous consumption of milk and coffee on chlorogenic acids' bioavailability in humans. J Agric Food Chem. 2011 Jul 27;59(14):7925-31. DOI: 10.1021/jf201906p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21627318>

⁷² Serafini M, Bugianesi R, Maiani G, et al. Plasma antioxidants from chocolate. Nature. 2003 Aug 28;424(6952):1013. Disponible en: DOI: 10.1038/4241013a <https://www.nature.com/articles/4241013a> https://www.researchgate.net/publication/10592158_Plasma_antioxidant_from_chocolate

⁷³ Schroeter H, Holt RR, Orozco TJ, et al. Nutrition: milk and absorption of dietary flavanols. Nature. 2003 Dec 18;426(6968):787-8; discussion 788. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/426787b>

⁷⁴ Sánchez-González I, Jiménez-Escrig A, Saura-Calixto F. In vitro antioxidant activity of coffees brewed using different procedures (Italian, espresso and filter). Food Chemistry, Vol 90, Iss 1-2, March-April 2005, Pag 133-139. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.03.037> <https://eurekamag.com/pdf/004/004197689.pdf>

⁷⁵ Serafini M, Testa MF, Villano D, et al. Antioxidant activity of blueberry fruit is impaired by association with milk. Free Radic Biol Med. 2009 Mar 15;46(6):769-74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.11.023. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584908007454?via%3Dihub>

⁷⁶ Hassimotto NM, Pinto Mda S, Lajolo FM. Antioxidant status in humans after consumption of blackberry (Rubus fruticosus L.) juices with and without defatted milk. J Agric Food Chem. 2008 Dec 24;56(24):11727-33. Disponible en: DOI: 10.1021/jf8026149. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf8026149?journalCode=jafcau>

⁷⁷ Felberg I, Farah A, Monteiro MC, et al. Effect of simultaneous consumption of soymilk and coffee on the urinary excretion of isoflavones, chlorogenic acids and metabolites in healthy adults. Journal of Functional Foods Volume 19, Part A, December 2015, Pages 688-699. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.09.059>

OXIDO DE TRIMETILAMINA

⁷⁸ Liu TX, Niu HT, Zhang SY. Intestinal Microbiota Metabolism and Atherosclerosis. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Oct 20;128(20):2805-11. Disponible en: DOI: 10.4103/0366-6999.167362.

⁷⁹ Demarquoy J, Georges B, Rigault C, et al. Radioisotopic determination of L-carnitine content in foods commonly eaten in Western countries. *Food Chemistry*, Volume 86, Issue 1, June 2004, Pages 137-142.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2003.09.023>

⁸⁰ Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472(7341):57-63.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3086762/pdf/nihms-271797.pdf>

⁸¹ Tang WH, Wang Z, Levison BS. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*, abril 2013; 368:1575-158. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1109400>

⁸² Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3650111/pdf/nihms-450760.pdf>

⁸³ Tang WH, Wang Z, Li XS, et al. Increased Trimethylamine N-Oxide Portends High Mortality Risk Independent of Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Chem*. 2016;63(1):297-306. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5659115/pdf/nihms913769.pdf>

COLESTEROL

⁸⁴ TC Campbell. A plant-based diet and animal protein: questioning dietary fat and considering animal protein as the main cause of heart disease. *J Geriatr Cardiol* 2017; 14: 331–337. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.05.011

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466939/pdf/jgc-14-05-331.pdf>

⁸⁵ Li SS, Blanco Mejia S, Lytvyn L, et al. Effect of Plant Protein on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2017 Dec 20;6(12). pii: e006659. DOI: 10.1161/JAHA.117.006659. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5779002/pdf/JAH3-6-e006659.pdf>

⁸⁶ Carroll KK¹, Kurowska EM. Soy consumption and cholesterol reduction: review of animal and human studies.

J Nutr. 1995 Mar;125(3 Suppl):594S-597S. DOI: 10.1093/jn/125.3_Suppl.594S.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884539>

⁸⁷ Casein versus soy protein: further elucidation of their differential effect on serum cholesterol in rabbits.

Nutr Rev. 1991 Apr;49(4):121-3. No authors listed. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2046974>

⁸⁸ Sugiyama K, Muramatsu K. Significance of the amino acid composition of dietary protein in the regulation of plasma cholesterol. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1990 Oct;36 Suppl 2:S105-10.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2130141>

⁸⁹ Kritchevsky D. Protein and atherosclerosis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1990 Oct;36 Suppl 2:S81-6.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2130155>

⁹⁰ Meinertz H, Nilausen K, Faergeman O. Effects of Dietary Proteins on Plasma Lipoprotein Levels in Normal Subjects: Interaction with Dietary Cholesterol. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 36 (Suppl.), S157-S 164, 1990.

Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv1973/36/SupplementII/36_SupplementII_S157/_pdf

⁹¹ Beynen AC, Sugano M. Dietary Protein as a Regulator of Lipid Metabolism: State of the Art and New Perspectives. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 36 (Suppl.), S185-S188, 1990.

Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv1973/36/SupplementII/36_SupplementII_S185/_pdf

⁹² Sánchez A, Rubano DA, Shavlik GW, et al. Cholesterolemic effects of the lysine/arginine ratio in rabbits after initial early growth. *Arch Latinoam Nutr*. 1988 Jun;38(2):229-38.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3155291>

⁹³ Sánchez A, Rubano DA, Shavlik GW, et al. Separate effects of dietary protein and fat on serum cholesterol levels: another view of amino acid content of proteins. *Arch Latinoam Nutr*. 1988 Jun;38(2):239-50.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3154066>

⁹⁴ Barth CA, Pfeuffer M. Dietary protein and atherogenesis. *Klin Wochenschr*, 1988, vol 66: 135.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF01727781> <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01727781>

⁹⁵ M R Lovati, C Manzoni, A Canavesi, et al. Soybean protein diet increases low density lipoprotein receptor activity in mononuclear cells from hypercholesterolemic patients, *J Clin Invest*. 1987Nov;80(5): 1498–1502. Disponible en: DOI: 10.1172/JCI113232 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC442410/pdf/jcinvest00095-0290.pdf>

- ⁹⁶ Kritchevsky D, Tepper SA, Klurfeld DM. Dietary protein and atherosclerosis. *The Journal of the American Oil Chemists' Society (JAOCs)*. 1 Aug 1987. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02612995>
<https://aocs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1007/BF02612995>
- ⁹⁷ A Gaddi, G C Descovich, G Nosedà, et al. Hypercholesterolaemia treated by soybean protein diet, *Archives of Disease in Childhood*, 1987, 62, 274-278.
Disponible en: <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC1778286&blobtype=pdf>
- ⁹⁸ Sugiyama K, Ohkawa S, Muramatsu K. Relationship between amino acid composition of diet and plasma cholesterol level in growing rats fed a high cholesterol diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1986 Aug;32(4):413-23.
Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv1973/32/4/32_4_413/_pdf/-char/en
- ⁹⁹ Kritchevsky D, Tepper SA, Czarnecki SK, Klurfeld DM. Atherogenicity of animal and vegetable protein. Influence of the lysine to arginine ratio. *Atherosclerosis*. 1982 Feb;41(2-3):429-31. PMID: 6802145.
Disponible en: DOI: [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(82\)90208-8](https://doi.org/10.1016/0021-9150(82)90208-8)
- ¹⁰⁰ Park MS, Liepa GU. Effects of dietary protein and amino acids on the metabolism of cholesterol-carrying lipoproteins in rats. *J Nutr*. 1982 Oct;112(10):1892-8.. PMID: 6811707. Disponible en: DOI: 10.1093/jn/112.10.1892
- ¹⁰¹ GC Descovich, A Gaddi, G Mannino, et al. Multicentre study of soybean protein diet for outpatient hypercholesterolaemic patients, *The Lancet* Volume 316, Issue 8197, 4 October 1980, Pages 709-712.
Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)91933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)91933-9)
- ¹⁰² Carroll KK, Huff MW. Dietary Protein and Cardiovascular Diseases: Effects of Dietary Protein on Plasma Cholesterol Levels and Cholesterol Metabolism. 1980 In *Nut Biochemistry and Pathology, Nutrition and Food Science (Present Knowledge and Utilization)*, vol 3, pp 379-385.
Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-1349-7_47
- ¹⁰³ Huff MW, Carroll KK. Effects of dietary proteins and amino acid mixtures on plasma cholesterol levels in rabbits. *J Nutr*. 1980 Aug;110(8):1676-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7190603>
- ¹⁰⁴ KK Carroll, PM Giovannetti, MW Huff, et al. Hypocholesterolemic effect of substituting soybean protein for animal protein in the diet of healthy young women. *The Am J of Clinical Nutrition*, Vol 31, Num 8, Ago 1978, pag 1312-1321. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/31.8.1312>
<https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/31/8/1312/4655833>
- ¹⁰⁵ KK Carroll. Dietary Protein in Relation to Plasma Cholesterol Levels and Atherosclerosis. *Nutrition Reviews*, Volume 36, Issue 1, January 1978, Pages 1–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1978.tb03670.x>
<https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-abstract/36/1/1/1932871?redirectedFrom=fulltext>
- ¹⁰⁶ CR Sirtori, E Agradi, F Conti et al. Soybean-protein diet in the treatment of type-ii hyperlipoproteinemia, vol 309, issue 8006, p275-277, February 05, 1977. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91823-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91823-2)

CORTISOL, ESTRES Y OBESIDAD

- ¹⁰⁷ Slag MF, Ahmad M, Gannon MC, Nuttall FQ. Meal stimulation of cortisol secretion: a protein induced effect. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 1981 Nov;30(11):1104-8. Disponible en: DOI: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(81\)90055-X](https://doi.org/10.1016/0026-0495(81)90055-X) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6270500>
- ¹⁰⁸ Herrick K, Phillips DI, Haselden S, Shiell AW, Campbell-Brown M, Godfrey KM. Maternal consumption of a high-meat, low-carbohydrate diet in late pregnancy: relation to adult cortisol concentrations in the offspring. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3554-60. Disponible en: DOI:10.1210/jc.2003-030287
- ¹⁰⁹ Gibson EL, Checkley S, Papadopoulos A, Poon L, Daley S, Wardle J. Increased salivary cortisol reliably induced by a protein-rich midday meal. *Psychosom Med*. 1999 Mar-Apr;61(2):214-24.
Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.484.1179&rep=rep1&type=pdf>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10204975>
- ¹¹⁰ Blumfield ML, Collins CE. High-protein diets during pregnancy: healthful or harmful for offspring? *Am J Clin Nutr*. 2014 Oct;100(4):993-5. Disponible en: DOI: 10.3945/ajcn.114.096511. Epub 2014 Sep 3.
<https://academic.oup.com/ajcn/article/100/4/993/4576606>
- ¹¹¹ Rush D, Stein Z, Susser M. A randomized controlled trial of prenatal nutritional supplementation in New York City Pediatrics. 1980 Apr;65(4):683-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6988785>
- ¹¹² Peeke PM, Chrousos GP. Hypercortisolism and obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 Dec 29;771:665-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44719.x> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597440>
- ¹¹³ Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Pagotto U, Pasquali R. Stress-related development of obesity and cortisol in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Sep;17(9):1678-83.
Disponible en: DOI: 10.1038/oby.2009.76. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/oby.2009.76>

- ¹¹⁴ Reynolds RM, Godfrey KM, Barker M, Osmond C, Phillips DI. Stress responsiveness in adult life: influence of mother's diet in late pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2208-10.
Disponibile en: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0071> <https://academic.oup.com/jcem/article/92/6/2208/2597748>
- ¹¹⁵ Maslova E, Rytter D, Bech BH, Henriksen TB, Rasmussen MA, Olsen SF, Halldorsson TI. Maternal protein intake during pregnancy and offspring overweight 20 y later. *Am J Clin Nutr*. 2014 Oct;100(4):1139-48.
Disponibile en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.082222>
- ¹¹⁶ Shiell AW, Campbell-Brown M, Haselden S, Robinson S, Godfrey KM, Barker DJ. High-meat, low-carbohydrate diet in pregnancy: relation to adult blood pressure in the offspring. *Hypertension*. 2001 Dec 1;38(6):1282-8.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11751704>
- ¹¹⁷ Roseboom TJ, Watson ED. The next generation of disease risk: are the effects of prenatal nutrition transmitted across generations? Evidence from animal and human studies. *Placenta*. 2012 Nov;33 Suppl 2:e40-4.
Disponibile en: DOI: 10.1016/j.placenta.2012.07.018.

DIABETES 2

- ¹¹⁸ Qian F, Liu G, Hu FB, et al. Association Between Plant-Based Dietary Patterns and Risk of Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. Published online July 22, 2019.
Disponibile en: DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2195
- ¹¹⁹ Viguiouk E, Kendall CW, Kahleová H, et al. Effect of vegetarian dietary patterns on cardiometabolic risk factors in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1133-1145. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.032. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29960809>
- ¹²⁰ Tian S, Xu Q, Jiang R, et al. Dietary Protein Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients*. 2017 Sep 6;9(9). pii: E982. DOI: 10.3390/nu9090982.
- ¹²¹ Shang X, Scott D, Hodge AM, et al. Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study and a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2016 Nov;104(5):1352-1365. <https://academic.oup.com/ajcn/article/104/5/1352/4564413> DOI: 10.3945/ajcn.116.140954
- ¹²² Malik VS, Li Y, Tobias DK, Pan A, et al. Dietary Protein Intake and Risk of Type 2 Diabetes in US Men and Women. *Am J Epidemiol*. 2016 Apr 15;183(8):715-28. DOI: 10.1093/aje/kwv268.
- ¹²³ Iwase H, Tanaka M, Kobayashi YJ, et al. Lower vegetable protein intake and higher dietary acid load associated with lower carbohydrate intake are risk factors for metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes: Post-hoc analysis of a cross-sectional study. *Diabetes Investig*. 2015 Jul;6(4):465-72. doi: 10.1111/jdi.12326.
- ¹²⁴ Viguiouk E, Stewart SE, Jayalath VH, et al. Effect of Replacing Animal Protein with Plant Protein on Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2015 Dec 1;7(12):9804-24. DOI: 10.3390/nu7125509.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4690061/pdf/nutrients-07-05509.pdf>
- ¹²⁵ Fretts AM, Follis JL, Siscovick DS, et al. Consumption of meat is associated with higher fasting glucose and insulin concentrations regardless of glucose and insulin genetic risk scores: a meta-analysis of 50,345 Caucasians. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1266–78. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625584/pdf/ajcn101238.pdf>
- ¹²⁶ Van Nielen M, Feskens EJ, Mensink M, et al. Dietary protein intake and incidence of type 2 diabetes in Europe: the EPIC-InterAct Case-Cohort Study. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1854-62. DOI: 10.2337/dc13-2627.
- ¹²⁷ Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, et al. High intakes of protein and processed meat associate with increased incidence of type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition* (2013 March), 109 (6), 1143–1153
DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114512003017>
Disponibile en: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/A6217BE4DC464235D9E7FC9EA8924D03/S0007114512003017a.pdf/high_intakes_of_protein_and_processed_meat_associate_with_increased_incidence_of_type_2_diabetes.pdf
- ¹²⁸ Radzevičienė L, Ostauskas R. Egg consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Public Health Nutr*. 2012 Aug;15(8):1437-41. DOI: 10.1017/S1368980012000614.
Disponibile en: https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/72B8D8F8266503208F93B2D3981D7835/S1368980012000614a.pdf/egg_consumption_and_the_risk_of_type_2_diabetes_mellitus_a_casecontrol_study.pdf
- ¹²⁹ Shi Z, Yuan B, Zhang C, et al. Egg consumption and the risk of diabetes in adults, Jiangsu, China. *Nutrition*. 2011 Feb;27(2):194-8. doi: 10.1016/j.nut.2010.01.012. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471806>

- ¹³⁰ Pounis GD, Tyrovolas S, Antonopoulou M, et al. Long-term animal-protein consumption is associated with an increased prevalence of diabetes among the elderly: the Mediterranean Islands (MEDIS) study. *Diabetes Metab.* 2010 Dec;36(6 Pt 1):484-90. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.06.007.
- ¹³¹ Sluijs I, Beulens JW, Van der A DL, et al. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(1):43-8. DOI: 10.2337/dc09-1321.
Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/33/1/43.full-text.pdf>
- ¹³² Newgard CB, An J, Bain JR, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009 Apr;9(4):311-26. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3640280/>
- ¹³³ Djoussé L, Gaziano JM, Buring JE, et al. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care.* 2009 Feb;32(2):295-300. Disponible en: DOI: 10.2337/dc08-1271.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628696/pdf/295.pdf>
- ¹³⁴ Newsholme P, Bender K, Kiely A, et al. Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes. *Biochem Soc Trans.* 2007 Nov;35(Pt 5):1180-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17956307>

VITAMINA D

- ¹³⁵ Langman CB. Calcitriol metabolism during chronic metabolic acidosis. *Semin Nephrol.* 1989 Mar;9(1):65-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2662305>
- ¹³⁶ Lu KC, Lin SH, Yu FC, et al. Influence of metabolic acidosis on serum 1,25(OH)2D3 levels in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1995;21(6):398-402. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8592483>
- ¹³⁷ Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jul;16(7):2205-15. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/16/7/2205.full.pdf>
- ¹³⁸ Alter M, Yamoore M, Harshe M. Multiple Sclerosis and Nutrition. *Arch Neurol.* 1974;31(4):267-272. Disponible en: DOI: 10.1001/archneur.1974.00490400081010
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/573287>

MENARQUIA Y PUBERTAD PRECOZ

- ¹³⁹ Golub MS, Collman GW, Foster PMD, et al. Public Health Implications of Altered Puberty Timing. *Pediatrics*, Volume 121, Supplement 3, Feb 2008. Disponible en: DOI: 10.1542/peds.2007-1813G
https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/121/Supplement_3/S218.full.pdf?download=true
- ¹⁴⁰ Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1990;201:3-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2173856>
- ¹⁴¹ Karapanou, O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reproductive Biology and Endocrinology (2010)* 8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-115>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958977/pdf/1477-7827-8-115.pdf>
- ¹⁴² Ibitoye M, Choi C, Tai H, et al. Early menarche: A systematic review of its effect on sexual and reproductive health in low- and middle-income countries. *PLoS One.* 2017 Jun 7;12(6):e0178884. Disponible en: DOI: 10.1371/journal.pone.0178884.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5462398/pdf/pone.0178884.pdf>
- ¹⁴³ Wang H, Zhang Y, Tian Y, et al. Maternal age at menarche and offspring body mass index in childhood. *BMC Pediatr.* 2019 Sep 4;19(1):312. Disponible en: DOI: 10.1186/s12887-019-1659-4.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724332/pdf/12887_2019_Article_1659.pdf
- ¹⁴⁴ Samavat H, Mindy S Kurzer. Estrogen Metabolism and Breast Cancer. *Cancer Lett.* 2015 Jan 28; 356(2 0 0): 231–243. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.04.018
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4505810/pdf/nihms706406.pdf>
- ¹⁴⁵ Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, et al. Reproductive factors and risk of breast cancer: A Review. *Indian J Cancer.* 2014 Oct-Dec;51(4):571-6. doi: 10.4103/0019-509X.175345. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842199>
- ¹⁴⁶ Bak MJ, Gupta SD, Wahler J, Nanjoo Suh N. Role of dietary bioactive natural products in estrogen receptor-positive breast cancer. *Semin Cancer Biol.* 2016 Oct; 40-41: 170–191. DOI: 10.1016/j.semcancer.2016.03.001
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5033666/pdf/nihms773711.pdf>

- ¹⁴⁷ Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.* 2003; 5(5): 239–247.
Disponible en: DOI: 10.1186/bcr628 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC314432/pdf/bcr628.pdf>
- ¹⁴⁸ Lizarazo Balcárcé T. The western diet: A global problem. *Entre Textos* (2017), año 9, núm 27.
Disponible en: <http://entretextos.leon.uia.mx/num/27/tejiendo-el-conocimiento/PDF/ENTRETEXTOS-27-T4.pdf>
- ¹⁴⁹ La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2017 Jan;26(1):55-62.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26731563>
- ¹⁵⁰ Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int Jou of Women's Health* Vol 11:287-299. April 2019. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/332747210_Ovarian_cancer_in_the_world_epidemiology_and_risk_factors
- ¹⁵¹ Rafique N, AlSheikh MH. Identifying menarcheal age and its association with body mass index in young Saudi females. *Saudi medical journal* 40(9):958-961. Sep 2019. DOI: 10.15537/smj.2019.9.24425
Disponible en: <https://www.smj.org.sa/index.php/smj/article/view/smj.2019.9.24425/11610>
- ¹⁵² Benedet J, da Silva Lopes A, Adami F, et al. Association of sexual maturation with excess body weight and height in children and adolescents. *BMC Pediatrics* 2014, 14:72.
Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2431-14-72>
- ¹⁵³ Dong B, Zhi M, Han M, et al. Early menarche is associated with insulin resistance in advanced maternal age before delivery. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Sep 3:1-5. DOI: 10.1080/09513590.2019.1658731.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31478751>
- ¹⁵⁴ T. J. Key, J. Chen, D. Y. Wang, et al. Sex hormones in women in rural China and in Britain. *Br J Cancer.* 1990 Oct; 62(4): 631–636. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1971493/pdf/brjncancer00218-0083.pdf>
- ¹⁵⁵ Thomas F, Renaud F, Benefice E, et al. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. *Hum Biol.* 2001 Apr;73(2):271-90.
Disponible en: https://mivegec.ird.fr/images/stories/PDF_files/0117.pdf
- ¹⁵⁶ Cipolletti M, Fernandez VS, Montalesi E, et al. Beyond the Antioxidant Activity of Dietary Polyphenols in Cancer: the Modulation of Estrogen Receptors (ERs) Signaling. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep; 19(9): 2624. Disponible en: DOI: 10.3390/ijms19092624 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6165334/pdf/ijms-19-02624.pdf>
- ¹⁵⁷ Liu Y, Colditz GA, Cotterchio M, et al. Adolescent Dietary Fiber, Vegetable Fat, Vegetable Protein, and Nut Intakes and Breast Cancer Risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun; 145(2): 461–470. DOI: 10.1007/s10549-014-2953-3
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079116/pdf/nihms586813.pdf>

METIONINA, CANCER Y ESTRÉS OXIDATIVO

- ¹⁵⁸ Cavuoto P, Fenech MF. A review of methionine dependency and the role of methionine restriction in cancer growth control and life-span extension. *Cancer Treat Rev.* 2012 Oct;38(6):726-36.
Disponible en: DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.01.004.
- ¹⁵⁹ Chatuverdi S, Hoffman RM, Bertino JR. Exploiting methionine restriction for cáncer treatment. *Biochem Pharmacol.* 2018 Aug; 154:170-173. Disponible en DOI: 10.1016/j.bcp.2018.05.003.
- ¹⁶⁰ Cellarier E, Durando X, Vasson MP, et al. Methionine dependency and cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2003 Dec; 29(6):489-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14585259>
- ¹⁶¹ Palanichamy K, Thirumoorthy K, Kanji S, et al. Methionine and Kynurenine Activate Oncogenic Kinases in Glioblastoma, and Methionine Deprivation Compromises Proliferation. *Clin Cancer Res.* 2016 Jul 15;22(14):3513-23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2308. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/296690684_Methionine_and_Kynurenine_Activate_Oncogenic_Kinases_in_Glioblastoma_and_Methionine_Deprivation_Compromises_Proliferation
- ¹⁶² Hoffman RM. Development of recombinant methioninase to target the general cancer-specific metabolic defect of methionine dependence: a 40-year odyssey. *Expert Opin Biol Ther.* 2015 Jan;15(1):21-31.
Disponible en: DOI: 10.1517/14712598.2015.963050.
- ¹⁶³ Epner DE. Can dietary methionine restriction increase the effectiveness of chemotherapy in treatment of advanced cancer? *J Am Coll Nutr.* 2001 Oct;20(5 Suppl):443S-449S; discussion 473S-475S.
Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/d5bb/d055dc2137749b4d7920bb1f67244edfca32.pdf>
- ¹⁶⁴ Durando X, Thivat E, Gimbergues P, et al. Methionine dependency of cancer cells: a new therapeutic approach?. *Bull Cancer.* 2008 Jan;95(1):69-76. Disponible en: DOI: 10.1684/bdc.2008.0550.
- ¹⁶⁵ Halpern CB, Clark RB, Hardy ND, et al. The Effect of Replacement of Methionine by Homocystine on Survival of Malignant and Normal Adult Mammalian Cells in Culture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974 Apr; 71(4): 1133–1136. Disponible en: DOI: 10.1073/pnas.71.4.1133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC388177/?page=3>

- ¹⁶⁶ Yamagishi K, Onuma K, Chiba Y, et al. Generation of gaseous sulfur-containing compounds in tumour tissue and suppression of gas diffusion as an antitumour treatment. *Gut*. 2012 Apr;61(4):554-61. Disponible en: DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300721. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21836027>
- ¹⁶⁷ Guo HY, Herrera H, Groce A, Hoffman RM. Expression of the biochemical defect of methionine dependence in fresh patient tumors in primary histoculture. *Cancer Res*. 1993 Jun 1;53(11):2479-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8495409>.
- ¹⁶⁸ Ables GP, Hens JR, Nichenametla SN. Methionine restriction beyond life-span extension. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Jan;1363:68-79. DOI: 10.1111/nyas.13014. Disponible en: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nyas.13014>
- ¹⁶⁹ López MT, Barja G. Lowered methionine ingestion as responsible for the decrease in rodent mitochondrial oxidative stress in protein and dietary restriction: Possible implications for humans. *BBA - General Subjects*, Volume 1780, Issue 11, Nov 2008, Pages 1337-1347. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.01.007>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416508000081?via%3Dihub> Spain –Review
- ¹⁷⁰ McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. The low-methionine content of vegan diets may make methionine restriction feasible as a life extension strategy. *Med Hypotheses*. 2009 Feb;72(2):125-8. Disponible en: DOI: 10.1016/j.mehy.2008.07.044 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987708003836?via%3Dihub>.
- ¹⁷¹ DeRose DJ, Charles-Marcel ZL, Jamison JM, et al. Vegan diet-based lifestyle program rapidly lowers homocysteine levels. *Prev Med*. 2000 Mar;30(3):225-33. Disponible en: DOI: 10.1006/pmed.1999.0623 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743599906230?via%3Dihub>
- ¹⁷² Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett*. 2006 May 29;580(13):2994-3005. Disponible en: DOI:10.1016/j.febslet.2006.04.088 <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.febslet.2006.04.088>
- ¹⁷³ Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002 Feb 14;346(7):476-83. DOI: 10.1056/NEJMoa011613. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa011613?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
- ¹⁷⁴ O'Keefe SJ, Ou J, Aufreiter S, et al. Products of the colonic microbiota mediate the effects of diet on colon cancer risk. *J Nutr*. 2009 Nov;139(11):2044-8. DOI: 10.3945/jn.109.104380. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6459055/>
- ¹⁷⁵ Attene-Ramos MS, Wagner ED, Gaskins HR, Plewa MJ. Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage. *Mol Cancer Res*. 2007 May;5(5):455-9. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-06-0439. Disponible en: <https://mcr.aacrjournals.org/content/5/5/455.long>

IGF-1 Y CANCER

- ¹⁷⁶ Allen NE, Appleby PN, Davey GK, et al. The associations of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women meat-eaters, vegetarians, and vegans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Nov;11(11):1441-8. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/11/11/1441.full-text.pdf>
- ¹⁷⁷ Castro AM, Guerra-Júnior G. GH/IGF-1 and cancer: what's new in this association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Oct;49(5):833-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444368>
- ¹⁷⁸ Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, et al. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2416-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743036/pdf/ukmss-27731.pdf>
- ¹⁷⁹ Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):530-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3113287/>
- ¹⁸⁰ Roberts CT Jr. IGF-1 and prostate cancer. *Novartis Found Symp*. 2004;262:193-9; discussion 199-204, 265-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562830>
- ¹⁸¹ Papatsoris AG, Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Novel insights into the implication of the IGF-1 network in prostate cancer. *Trends Mol Med*. 2005 Feb;11(2):52-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15694866>
- ¹⁸² Lønning PE, Helle SI. IGF-1 and breast cancer. *Novartis Found Symp*. 2004;262:205-12; discussion 212-4, 265-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562831>

- ¹⁸³ Kleinberg DL, Wood TL, Furth PA, Lee AV. Growth hormone and insulin-like growth factor-I in the transition from normal mammary development to preneoplastic mammary lesions. *Endocr Rev.* 2009;30(1):51-74.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5393153/>
- ¹⁸⁴ Zhang Y, Ma B, Fan Q. Mechanisms of breast cancer bone metastasis. *Cancer Lett.* 2010 Jun 1;292(1):1-7.
Disponible en: DOI: 10.1016/j.canlet.2009.11.003.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383509006624?via%3Dihub>
- ¹⁸⁵ Kaaks R. Nutrition, insulin, IGF-1 metabolism and cancer risk: a summary of epidemiological evidence. *Novartis Found Symp.* 2004;262:247-60; discussion 260-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562834>
- ¹⁸⁶ Madhavan TV, Gopalan C. The effect of dietary protein on carcinogenesis of aflatoxin. *Arch Pathol.* 1968 Feb; 85(2):133-7. PMID: 4294825. Disponible en: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19691400927>
- ¹⁸⁷ Appleton BS, Campbell TC. Effect of high and low dietary protein on the dosing and postdosing periods of aflatoxin B1-induced hepatic preneoplastic lesion development in the rat. *Cancer Res.* 1983 May;43(5):2150-4.
Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/43/5/2150.full-text.pdf>
- ¹⁸⁸ Dunaif GE, Campbell TC. Dietary Protein Level and Aflatoxin B₁-Induced Preneoplastic Hepatic Lesions in the Rat, *The Journal of Nutrition*, Volume 117, Issue 7, 1 July 1987, Pages 1298–1302.
Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/117.7.1298> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2886567>
- ¹⁸⁹ Youngman LD, Campbell TC. Inhibition of aflatoxin B1-induced gamma-glutamyltranspeptidase positive (GGT+) hepatic preneoplastic foci and tumors by low protein diets: evidence that altered GGT+ foci indicate neoplastic potential. *Carcinogenesis.* 1992 Sep;13(9):1607-13.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356651>
- ¹⁹⁰ Steuerman R, Shevah O, Laron Z. Congenital IGF1 deficiency tends to confer protection against post-natal development of malignancies. *Eur J Endocrinol.* 2011 Apr;164(4):485-9. Disponible en: DOI: 10.1530/EJE-10-0859.
<https://ejebioscientifica.com/view/journals/eje/164/4/485.xml>
- ¹⁹¹ Salvioli S, Capri M, Bucci L, et al. Why do centenarians escape or postpone cancer? The role of IGF-1, inflammation and p53. *Cancer Immunol Immunother.* 2009 Dec;58(12):1909-17.
Disponible en: DOI: 10.1007/s00262-008-0639-6.
- ¹⁹² Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, et al. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab.* 2014 Mar 4;19(3):407-17.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988204/pdf/nihms569447.pdf>
DOI: 10.1016/j.cmet.2014.02.006.
- ¹⁹³ Tung H, Ngo TH, Barnard RJ, et al. Effect of diet and exercise on serum insulin, IGF-I, and IGFBP-1 levels and growth of LNCaP cells *in vitro* (United States). *Cancer Causes & Control*, Dec 2002, Vol 13, Issue 10, pp 929–935.
Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1021911517010>
- ¹⁹⁴ Ornish D, Weidner G, Fair WR, et al. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol.* 2005 Sep;174(3):1065-9; discussion 1069-70.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094059>
- ¹⁹⁵ Barnard RJ, Gonzalez JH, Liva ME, Ngo TH. Effects of a low-fat, high-fiber diet and exercise program on breast cancer risk factors in vivo and tumor cell growth and apoptosis in vitro. *Nutr Cancer.* 2006;55(1):28-34.
Disponible en: DOI: 10.1207/s15327914nc5501_4 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965238>

COLINA Y CANCER

- ¹⁹⁶ Richman EL, Stampfer MJ, Paciorek A, Broering JM, Carroll PR, Chan JM. Intakes of meat, fish, poultry, and eggs and risk of prostate cancer progression. *Am J Clin Nutr.* 2009;91(3):712-21.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132069/pdf/ajcn9130712.pdf>
- ¹⁹⁷ Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Chan JM. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(12):2110-21. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232297/pdf/nihms326378.pdf>
- ¹⁹⁸ Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Choline intake and risk of lethal prostate cancer: incidence and survival. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(4):855-63. Disponible en: DOI: 10.3945/ajcn.112.039784
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3441112/pdf/ajcn964855.pdf>
- ¹⁹⁹ Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwala ZM. Detection of Increased Choline Compounds with Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Subsequent to Malignant Transformation of Human Prostatic Epithelial Cells. *Cancer Research*, May 2001, Volume 61, Issue 9, pp. 3599-3603. PubMed 11325827
Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/9/3599.full-text.pdf>

HIPERCALCIURIA Y OSTEOPOROSIS

- ²⁰⁰ Adeva MM, Souto G. Diet-induced metabolic acidosis. Clin Nutr. 2011 Aug;30(4):416-21.
Disponible en: DOI: 10.1016/j.clnu.2011.03.008.
- ²⁰¹ Barzel US, Massey LK. Excess dietary protein can adversely affect bone. J Nutr. 1998 Jun;128(6):1051-3.
Disponible en: DOI: 10.1093/jn/128.6.1051 <https://academic.oup.com/jn/article/128/6/1051/4722393>
- ²⁰² Remer T, Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. Am J Clin Nutr. 1994 Jun;59(6):1356-61.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8198060>
- ²⁰³ Jajoo R, Song L, Rasmussen H, Harris SS, Dawson-Hughes B. Dietary acid-base balance, bone resorption, and calcium excretion. J Am Coll Nutr. 2006 Jun;25(3):224-30.
Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/4234/662c2e78b6f39b339539c77a297180736e08.pdf>
- ²⁰⁴ Amanzadeh J, Gitomer WL, Zerwekh JE, Preisig PA, Moe OW, Pak CYC, Levi M. Effect of high protein diet on stone-forming propensity and bone loss in rats. Kidney International, Vol 64, Issue 6, Dec 2003, Pages 2142-2149
Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815495821>
- ²⁰⁵ Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis Revisited. Am J Clin Nutr. 2003 Sep;78(3 Suppl):584S-592S. Disponible en: DOI: 10.1093/ajcn/78.3.584S. Último acceso
- ²⁰⁶ Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Protein consumption and bone fractures in women. Am J Epidemiol. 1996 Mar 1;143(5):472-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610662>
- ²⁰⁷ Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A. Worldwide incidence of hip fracture in elderly women: relation to consumption of animal and vegetable foods. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000 Oct;55(10):M585-92.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034231>
- ²⁰⁸ Meyer HE, Pedersen JJ, Løken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. Am J Epidemiol. 1997 Jan 15;145(2):117-23.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9006308>
- ²⁰⁹ Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Am J Clin Nutr. 2001 Jan;73(1):118-22.
Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/73/1/118/4729780>
- ²¹⁰ Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. Am J Public Health. 1997 Jun;87(6):992-7.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1380936/pdf/amjph00505-0106.pdf>
- ²¹¹ Kerstetter JE, O'Brien KO, Caseria DM, et al. The impact of dietary protein on calcium absorption and kinetic measures of bone turnover in women. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jan;90(1):26-31.
Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/90/1/26/3058015>
- ²¹² Cao JJ, Johnson LK, Hunt JR. A diet high in meat protein and potential renal acid load increases fractional calcium absorption and urinary calcium excretion without affecting markers of bone resorption or formation in postmenopausal women. J Nutr. 2011 Mar;141(3):391-7. Disponible en: DOI: 10.3945/jn.110.129361.
- ²¹³ Maalouf NM, Moe OW, Adams-Huet B, Sakhaee K. Hypercalciuria associated with high dietary protein intake is not due to acid load. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Dec;96(12):3733-40. Disponible en: doi: 10.1210/jc.2011-1531.
- ²¹⁴ Cao JJ. High Dietary Protein Intake and Protein-Related Acid Load on Bone Health. Curr Osteoporos Rep. 2017 Dec;15(6):571-576. Disponible en: DOI: 10.1007/s11914-017-0408-6.
- ²¹⁵ Nowson CA, Patchett A, Wattanapenpaiboon N. The effects of a low-sodium base-producing diet including red meat compared with a high-carbohydrate, low-fat diet on bone turnover markers in women aged 45-75 years. Br J Nutr. 2009 Oct;102(8):1161-70. doi: 10.1017/S0007114509371731.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19445819>
- ²¹⁶ Abelow BJ, Holford TR, Insogna KL. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: a hypothesis. Calcif Tissue Int. 1992 Jan;50(1):14-8.
Disponible en: <https://www.vivalis.si/uploads/datoteke/4a95.pdf>
- ²¹⁷ Lanham-New SA. Fruit and vegetables: the unexpected natural answer to the question of osteoporosis prevention?, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 83, Issue 6, 1 June 2006, Pages 1254-1255.
Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1254>
- ²¹⁸ Prynn CJ, Mishra GD, O'Connell MA, et al. Fruit and vegetable intakes and bone mineral status: a cross sectional study in 5 age and sex cohorts. Am J Clin Nutr. 2006 Jun;83(6):1420-8.

Disponibile en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/83/6/1420/4632973>

²¹⁹ Movassagh EZ, Vatanparast H. Current Evidence on the Association of Dietary Patterns and Bone Health: A Scoping Review. *Adv Nutr*. 2017 Jan 17;8(1):1-16. Disponibile en: DOI: 10.3945/an.116.013326.

²²⁰ Qiu R, Cao WT, Tian HY, et al. Greater Intake of Fruit and Vegetables Is Associated with Greater Bone Mineral Density and Lower Osteoporosis Risk in Middle-Aged and Elderly Adults. *PLoS One*. 2017 Jan 3;12(1):e0168906. Disponibile en: DOI: 10.1371/journal.pone.0168906.

²²¹ Movassagh EZ, Baxter-Jones ADG, Kontulainen S, et al. Vegetarian-style dietary pattern during adolescence has long-term positive impact on bone from adolescence to young adulthood: a longitudinal study. *Nutr J*. 2018 Feb 28;17(1):36. Disponibile en: DOI: 10.1186/s12937-018-0324-3.

²²² Cao JJ, Whigham LD, Jahns L. Depletion and repletion of fruit and vegetable intake alters serum bone turnover markers: a 28-week single-arm experimental feeding intervention. *Br J Nutr*. 2018 Sep;120(5):500-507. Disponibile en: DOI: 10.1017/S0007114518001642.

DIABETES 1

²²³ Savilahti E, Akerblom HK, Tainio VM, Koskimies S. Children with newly diagnosed insulin dependent diabetes mellitus have increased levels of cow's milk antibodies. PMID:3416556. *Diabetes Research (Edinburgh, Scotland)*. 01 Mar 1988, 7(3):137-140. Disponibile en: <http://europepmc.org/abstract/med/3416556>

²²⁴ Yokota A, Yamaguchi Y, Ueda Y, et al. Comparison of islet cell antibodies, islet cell surface antibodies and anti-bovine serum albumin antibodies in type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 9, Issue 3, 1990, Pages 211-217. Disponibile en: [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(90\)90047-W](https://doi.org/10.1016/0168-8227(90)90047-W). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016882279090047W>

²²⁵ Virtanen SM, Räsänen L, Aro A, et al. Infant feeding in Finnish children less than 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care*. 1991 May;14(5):415-7. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2060453>

²²⁶ Dahl-Jørgensen K, Joner G, Hanssen KF. Relationship Between Cows' Milk Consumption and Incidence of IDDM in Childhood. *Diabetes Care* 14(11):1081-3. December 1991. Disponibile en: DOI: 10.2337/diacare.14.11.1081

²²⁷ Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, Akerblom HK, Dosch HM. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992 Jul 30;327(5):302-7. PMID:1377788. Disponibile en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199207303270502>

²²⁸ Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J, Jobim LF, Rewers MJ, Gay EC, Chase HP, Klingensmith G, Hamman RF. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes*. 1993 Feb;42(2):288-95. Disponibile en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/42/2/288.long>

²²⁹ Lévy-Marchal C, Karjalainen J, Dubois F, Karges W, Czernichow P, Dosch HM. Antibodies against bovine albumin and other diabetes markers in French children. *Diabetes Care*. 1995 Aug;18(8):1089-94. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7587842>

²³⁰ Pérez-Bravo F, Carrasco E, Gutierrez-López MD, Martínez MT, López G, García de los Ríos M. Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *Journal of Molecular Medicine*. Feb 1996, Vol 74, Issue 2, pp 105-109. Disponibile en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00196786>

²³¹ Akerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1998 Mar;14(1):31-67. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605629>

²³² Harrison LC, Honeyman MC. Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function. *Diabetes*. 1999 Aug;48(8):1501-7. Disponibile en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/48/8/1501>

²³³ Karlsson MG, Ludvigsson J. The ABBOS-peptide from bovine serum albumin causes an IFN-gamma and IL-4 mRNA response in lymphocytes from children with recent onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 Mar;47(3):199-207. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741569>

²³⁴ Virtanen SM, Läärä E, Hyppönen E, et al. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. Childhood diabetes in Finland study group. *Diabetes*. 2000 Jun;49(6):912-7. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10866042>

²³⁵ Kimpimäki T, Erkkola M, Korhonen S, et al. Short-term exclusive breastfeeding predisposes young children with increased genetic risk of Type I diabetes to progressive beta-cell autoimmunity. *Diabetologia* 44(1):63-9. February 2001. Disponibile en: DOI: 10.1007/s001250051581. <https://link.springer.com/article/10.1007/s001250051581>

²³⁶ Akerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet*. 2002 May 30;115(1):18-29. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12116173>

- ²³⁷ Persaud DR, Barranco-Mendoza A. Bovine serum albumin and insulin-dependent diabetes mellitus; is cow's milk still a possible toxicological causative agent of diabetes?. *Food Chem Toxicol.* 2004 May;42(5):707-14. Disponible en: DOI: 10.1016/j.fct.2004.01.002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046815>
- ²³⁸ Norris JM. Infant and Childhood Diet and Type 1 Diabetes Risk: Recent Advances and Prospects. *Curr Diab Rep.* 2010 Oct; 10(5): 345–349. PMCID: PMC4443269, NIHMSID: NIHMS690030, PMID: 20640941. Disponible en: DOI: 10.1007/s11892-010-0131-5. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11892-010-0131-5>
- ²³⁹ Lamb MM, Miller M, Seifert JA, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes.* 2015 Feb;16(1):31-8. Disponible en: DOI: 10.1111/pedi.12115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444005>
- ²⁴⁰ Cabrera Rode E, Díaz Díaz O. El consumo de leche de vaca, respuesta inmune y diabetes mellitus tipo 1 (Revisión). *Revista Cubana de Endocrinología.* 2009; 20(2):1-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000200001
- ²⁴¹ Luopajarvia K, Savilahtia E, Virtanen SM, et al. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes.* 2008 October ; 9(5): 434–441. DOI:10.1111/j.1399-5448.2008.00413.x. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225539/pdf/nihms638153.pdf>
- ²⁴² Knip M, Akerblom HK, et al for the TRIGR Study Group. Hydrolyzed infant formula and early β -cell autoimmunity – A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jun 11; 311(22): 2279–2287. Disponible en: DOI: 10.1001/jama.2014.5610 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833549/>

LA “MODERACION”. SOBREPESO Y OBESIDAD EN EL MUNDO.

- ²⁴³ Wright N, Wilson L, Smith M, et al. The BROAD study: A randomised controlled trial using a whole food plant-based diet in the community for obesity, ischaemic heart disease or diabetes. *Nutrition & Diabetes* (2017), vol 7, e256. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nutd20173.pdf>
- ²⁴⁴ OMS: Obesidad y sobrepeso. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

MEDIO AMBIENTE

- ²⁴⁵ Academy of Nutrition and Dietetics. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116:1970-1980. Disponible en: DOI:10.1016/j.jand.2016.09.025 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27886704>
- ²⁴⁶ AR5 Climate Change 2014: Mitigation of Climate Change. The Working Group III contribution to the IPCC's Fifth Assessment Report (AR5) assesses literature on the scientific, technological, environmental, economic and social aspects of mitigation of climate change since 2007 when the Fourth Assessment Report (AR4) was released. <https://www.ipcc.ch/report/ar5/wg3/>
Informe completo disponible en: https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/02/ipcc_wg3_ar5_full.pdf
- ²⁴⁷ Gerber PJ, Steinfeld H, Henderson B, et al. Enfrentando el cambio climático a través de la ganadería – Una evaluación global de las emisiones y oportunidades de mitigación. 2013. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), Roma. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-i3437s.pdf>
- ²⁴⁸ Inventario Nacional de Gases de Efecto Invernadero de Argentina (Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable - Presidencia de la Nación). Disponible en: <https://inventariogei.ambiente.gob.ar/>.
<https://inventariogei.ambiente.gob.ar/files/inventario-nacional-gei-argentina.pdf>
- ²⁴⁹ Organización no gubernamental para el cuidado del medio ambiente: <http://thesavemovement.org/climate-save-movement/>. Climate Save Argentina (plataformas públicas en Facebook e Instagram).
- ²⁵⁰ FAO: Fuentes de Carne (mundial). http://www.fao.org/ag/againfo/themes/es/meat/backgr_sources.html
- ²⁵¹ Eat less meat: UN climate change report calls for change to human diet. *Nature Int Journal of Science.* 8 Aug 2019. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-02409-7>
- ²⁵² “La ganadería amenaza el medio ambiente”. Es necesario encontrar soluciones urgentes. 29 Nov 2006, Roma. Disponible en: <http://www.fao.org/newsroom/es/news/2006/1000448/index.html>
- ²⁵³ Steinfeld H, Gerber P, Wassenaar T, et al. “La larga sombra del ganado”, 2006, LEAD y FAO. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-a0701s.pdf>
- ²⁵⁴ Worm B, Barbier EB, Beaumont N, et al. Impacts of biodiversity loss on ocean ecosystem services. *Science.* 2006 Nov 3;314(5800):787-90. PMID: 17082450 Disponible en: DOI: 10.1126/science.1132294
Disponible en: <http://micheli.stanford.edu/pdf/45-Wormetal2006Science.pdf>
- ²⁵⁵ Lalonde, M. (1974). *A new perspective on the health of Canadians*. Ottawa, ON: Minister of Supply and Services Canada. Retrieved from Public Health Agency of Canada website: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ph-sp/pdf/perspect-eng.pdf>

COSTOS EN ADMINISTRACIÓN DE SERVICIOS DE ALIMENTACIÓN. Aminoácidos en alimentos.

²⁵⁶ http://www.alimentosargentinos.gob.ar/HomeAlimentos/Nutricion/Legumbres/caracteristicas_nutricionales.php

²⁵⁷ Suárez López MM, Kizlansky A, López LB. Evaluación de la calidad de las proteínas en los alimentos calculando el escore de aminoácidos corregido por digestibilidad. *Nutr Hosp.* 2006;21(1):47-51.

Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v21n1/original7.pdf>

²⁵⁸ Arroz integral, contenido de aminoácidos, USDA

Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/169703/nutrients>

²⁵⁹ Lentejas, contenido de aminoácidos, USDA.

Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/172420/nutrients>

²⁶⁰ Garbanzos, contenido de aminoácidos, USDA.

Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/173756/nutrients>

²⁶¹ Arvejas: Elaboran panes más nutritivos con harina de arvejas (2010). Universidad Nacional del Litoral. https://www.unl.edu.ar/noticias/leer/6777/Elaboran_panes_mas_nutritivos_con_harina_de_arveja.html#.XaY_ZOZKhdg

DESARROLLO DEL CEREBRO

²⁶² DeCasien AR, Williams SA, Higham JP. Primate brain size is predicted by diet but not sociality. *Nature Ecology & Evolution*, volume 1, art 0112 (Mar 2017). Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/315870122_Primate_brain_size_is_predicted_by_diet_but_not_sociality

DETERIORO COGNITIVO EN ADULTOS

²⁶³ Chen X, Maguire B, Brodaty H, O'Leary F. Dietary Patterns and Cognitive Health in Older Adults: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2019; 67 (2): 583-619. doi: 10.3233 / JAD-180468.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689586/>

²⁶⁴ Grant WB. Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(3):611-20. Disponible en: DOI: 10.3233/JAD-130719.

https://www.researchgate.net/publication/256611483_Trends_in_Diet_and_Alzheimer's_Disease_During_the_Nutrition_Transition_in_Japan_and_Developing_Countries

²⁶⁵ Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. *Lancet.* 2013 Jun; 381(9882):2016-23. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. Disponible en: DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60221-4.6736 <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2813%2960221-4>

²⁶⁶ Gien P, Beeson WL, Fraser GE. The incidence of dementia and intake of animal products: preliminary findings from the Adventist Health Study. *Neuroepidemiology.* 1993;12(1):28-36.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8327020>

CONCLUSION

²⁶⁷ Estadísticas, mortalidad en Argentina. Ministerio de Salud, Instituto Nacional del Cáncer.

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>