

Artículo Revisión / Review Article

Biodisponibilidad de minerales quelados y no quelados: una revisión sistemática

Bioavailability of chelated and non-chelated minerals: a systematic review

RESUMEN

Los minerales son elementos esenciales para la vida y su equilibrio es imprescindible para múltiples procesos fisiológicos, bioquímicos y metabólicos. La forma en que son ingeridos determina su funcionalidad. Se sugiere que los minerales quelados tienen mejor biodisponibilidad. El objetivo del trabajo fue realizar una revisión sistemática para verificar si los minerales quelados (MQ) son más biodisponibles que los no quelados (MNQ). Se revisaron publicaciones en el período entre 2007 y 2017 en las bases de datos Pubmed, Lilacs y Cochrane Library en los idiomas portugués e inglés, y con las palabras clave: "mineral chelates", "micronutrient chelate", "bioavailability micronutrient chelate", "organic mineral", "iron chelate", "zinc chelate", "magnesium chelate", "copper chelate" y "chelate" y sus respectivas traducciones en portugués (idioma original de este artículo). Se seleccionaron 446 artículos, quedando 24 trabajos pendientes de aplicación de criterios de inclusión/exclusión, siendo 15 de ellos en animales (manganeso, zinc, cobre, hierro, cromo, cobalto y selenio) y 9 en humanos, sólo con hierro y calcio. Los estudios demostraron mayor absorción, transporte y biodisponibilidad para los MQ en comparación con los MNQ. Sin embargo, serían necesarios más estudios en humanos, abordando la biodisponibilidad de otros minerales, así como la estandarización de las dosificaciones de estos micronutrientes. Palabras clave: Absorción; Biodisponibilidad; Cobre; Hierro; Micronutrientes; Mineral orgánico; Quelados; Zinc.

ABSTRACT

Minerals are essential elements for life and their balance is important for multiple physiological, biochemical and metabolic processes. The way they are ingested determines their functionality. It has been suggested that chelated minerals have better bioavailability. The objective of this work was to perform a systematic review of published articles to verify if chelated minerals are more bioavailable than non-chelated minerals. Publications were reviewed in the period between 2007 and 2017 in Pubmed, Lilacs and Cochrane Library databases in Portuguese and English with the keywords: "mineral chelates", "micronutrient chelate", "bioavailability micronutrient chelate", "organic mineral", "iron chelate",

Silvia Santos¹, Gabriel Vinderola²,
Luama Santos³, Edilene Araujo³.

1. Universidade do Estado da Bahia, Brasil.

2. Instituto de Lactología Industrial (CONICET-UNL),
Facultad de Ingeniería Química,
Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

3. Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e
Distúrbios Metabólicos (GENUT)/Universidade Estadual da Bahia;
Processos Interativos de Órgãos e Sistemas/
Universidade Federal da Bahia, Brasil.

Dirigir correspondência a: Edilene Araujo.

Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e
Distúrbios Metabólicos (GENUT). Universidade Estadual da
Bahia; Processos Interativos de Órgãos e Sistemas. Universidade
Federal da Bahia, Brasil. Rua Silveira Martins, n. 2555, Cabula,
Salvador/BA/BR. Cep: 41.150-000.

Teléfono: 55-71- 999772922.

E-mail: dilaq@msn.com

Este trabajo fue recibido el 16 de marzo de 2018.
Aceptado con modificaciones: 05 de junio de 2018.
Aceptado para ser publicado: 04 de julio de 2018.

"zinc chelate", "magnesium chelate", "copper chelate" and "chelate" and their respective translations in Portuguese (the original language of this article). 446 articles were selected and 24 papers were left after the application of inclusion / exclusion criteria. Of these, 15 were in animals (manganese, zinc, copper, iron, chromium, cobalt and selenium) and 9 in humans, and focused on iron and calcium. The studies showed greater absorption, transport and bioavailability for chelated compared to non-chelated minerals. More human studies, however, are necessary to address the bioavailability of other minerals, as well as the standardization of the dosages of these micronutrients.

Key words: Absorption; Bioavailability; Chelate; Copper; Iron; Micronutrients; Organic mineral; Zinc.

INTRODUCCIÓN

Los minerales son elementos químicos inorgánicos que representan cerca del 4% del peso corporal del organismo. Entre sus numerosas funciones se encuentran principalmente como constituyentes de los huesos y como vitaminas, hormonas y cofactores enzimáticos. Pueden clasificarse, en función a las necesidades de ingesta diaria, en dos grandes grupos: macrominerales como calcio, magnesio, potasio y fósforo (necesidad mayor o igual a 100 mg/día) y microminerales, tales como cromo, cobre, manganeso, cobalto, molibdeno, hierro, selenio y zinc (necesidad menor a 100 mg/día)¹.

Los minerales no constituyen una fuente de energía, pero son esenciales para el metabolismo, crecimiento y mantenimiento de un organismo vivo. Estos compuestos poseen funciones estructurales particularmente importantes para huesos y dientes, participan en el metabolismo de macronutrientes, son componentes del ADN y ARN y actúan como cofactores enzimáticos. Un equilibrio en la concentración de estos elementos en los distintos compartimentos corporales es imprescindible para múltiples procesos fisiológicos, como el transporte de moléculas a través de membranas biológicas, acción antioxidante, transporte de oxígeno, respuesta inmune, regulación del ritmo cardíaco, contracción muscular, la conducción nerviosa y el equilibrio ácido-base^{1,2}. Para que todas estas funciones puedan llevarse a cabo, es necesaria la absorción de los minerales por el organismo, proceso que depende de diversos factores. La biodisponibilidad fue definida, por la Conferencia Internacional de Biodisponibilidad, como "cualquier nutriente ingerido con capacidad para atender las demandas fisiológicas en tejidos blancos"³.

Los minerales se subdividen en dos grupos: sales inorgánicas, también denominadas minerales no quelados (MNQ), y los minerales quelados (MQ) u orgánicos. Los minerales en la forma inorgánica resultan de la unión de un metal, a otro grupo químico como cloruros, sulfatos, carbonatos y óxidos. Esta conformación del mineral es más frecuentemente utilizada, debido a su bajo costo, volviéndose indisponibles⁴.

Por otro lado, los minerales quelados se forman como resultado del intercambio de electrones entre un metal y un agente quelante, originando una estructura cíclica, por medio de enlaces covalentes coordinados. Los agentes quelantes comúnmente utilizados son los aminoácidos, pero también se describe el uso de péptidos, polisacáridos complejos y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)^{5,6}. Los MQ han sido abordados en la literatura como estructura de alta disponibilidad biológica, solubilidad y estabilidad^{5,6}. Es importante resaltar que la palabra "quelato" tiene origen griego "chele" que significa "garra o pinza", un término adecuado para describir el modo por el cual los iones metálicos polivalentes están ligados a los compuestos orgánicos o sintéticos⁷.

El análisis de estudios publicados demuestra que existen diferencias en cuanto a la biodisponibilidad entre

la suplementación de MQ y MNQ. Se sugiere que el factor principal de tal circunstancia está relacionado al proceso de absorción y transporte de los metales en el intestino⁸. Para que un mineral sea absorbido es necesario que se combinen con los aminoácidos libres presentes en el estómago e intestino. Los MQ sufren esta unión industrialmente, impidiendo las posibilidades de interacciones con otros nutrientes^{5,6}. De este modo, la absorción de los MQ tiene lugar en la porción yeyunal por transporte pasivo, pasando directamente al plasma sanguíneo. La hipótesis más sostenida en cuanto a la absorción de los quelados es que el agente quelante (aminoácido) es absorbido, transportando consigo el mineral quelado. La disociación del aminoácido quelante se da en el lugar o tejido donde se utilizará el elemento mineral^{5,6}.

En cuanto a los MNQ, en el proceso de absorción, sufren disociaciones debido al pH del estómago, necesitando asociarse a una molécula transportadora para atravesar la mucosa intestinal. En este sentido, puede tener lugar la unión con compuestos insolubles como ácido fítico, fibras o compuestos bioactivos. Además, compiten por los sitios de absorción con otros minerales y proteínas de transporte. Estas circunstancias pueden influir directamente en la biodisponibilidad del mineral. De este modo, para compensar estas interacciones, en el intento de aumentar la disponibilidad del mineral inorgánico, los profesionales aconsejan el consumo de dosis mayores de MNQ, lo que puede ocasionar efectos perjudiciales, como diarrea y reducción de la biodisponibilidad de otros minerales, además de no mejorar su concentración sanguínea^{4,9}. En este contexto, algunos estudios científicos establecen una sólida asociación entre la deficiencia de minerales y el desarrollo o agravamiento de la obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, cáncer y defectos congénitos^{10,11,12,13}.

De este modo, para una prescripción acertada es necesaria la comprensión sobre las formas disponibles de los minerales (MQ y MNQ). Las dudas referentes a la mejor forma de suplementación mineral son innumerables y los estudios comparativos relacionados con el tema han sido desarrollados en animales, siendo escasos los ensayos clínicos en humanos. De este modo, este artículo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática, con el fin de verificar si los MQ son más biodisponibles comparados a los MNQ, como se ha sostenido históricamente.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica sistemática, por medio de la identificación, análisis y discusión de publicaciones referentes a la biodisponibilidad de minerales en las formas MQ y MNQ. Para redactar la Introducción, en los meses de mayo y junio de 2017, se realizaron búsquedas en medios impresos (libros), en Google Académico y Pubmed con los términos "Minerales quelados", "Micronutriente quelado", "Biodisponibilidad de minerales quelados", "Absorción de minerales quelados" y los respectivos términos en inglés. Para que las publicaciones

fuesen incluidas, debían ofrecer la información necesaria en cuanto al concepto, origen y mecanismo de acción. Se utilizaron 14 referencias en la Introducción que no fueron utilizadas en los Resultados y Discusión.

La investigación de los trabajos para la Discusión fue realizada de marzo a octubre de 2017 en las bases de datos Pubmed, Lilacs y Cochrane Library, utilizando los descriptores “Mineral Chelates”, “Micronutrient chelate”, “Bioavailability micronutrient chelate”, “organic mineral”, “quelato de hierro”, “hierro polimaltosado”, “hierro sodio ácido etilendiaminotetraacético (FeNaEDTA)” “quelato de zinc”, “quelato de magnesio”, “quelato de cobre” y “absorción quelato” y sus traducciones en inglés y portugués (idioma original de este artículo). En la base de datos PubMed se utilizó el filtro “10 years”, ensayos clínicos y descriptores en título y resumen; mientras que en las bases, Lilacs y Cochrane Library se aplicaron los filtros artículo y los últimos 10 años. Dos autores participaron de la búsqueda y selección de los artículos, con el objetivo de evaluar mejor los descubrimientos sobre el tema.

Inicialmente fueron identificados 446 documentos, de los cuales 427 fueron encontrados en la base PubMed, 17

en Cochrane Library y 2 en Lilacs. Posteriormente se realizó la selección de artículos, basada en las recomendaciones de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)¹⁴. La selección se basó en los criterios de inclusión después de la evaluación de títulos y resúmenes relacionados con el tema propuesto. Los criterios de no inclusión fueron: revisiones de literatura, artículos en duplicados, revisiones sistematizadas, estudios de prevalencia y caso/control, publicaciones que abordaban solamente suplementación de MQ, sin comparación entre las formas quelada y no quelada; artículos que presentaron conflicto de interés y estudios con fecha de publicación superior a diez años.

Los artículos incluidos fueron aquellos que respondieron a los criterios de elegibilidad: estudios originales, ensayos clínicos y experimentales retrospectivos o prospectivos en animales o humanos, publicados entre 2007 y 2017. Para la organización del material se realizó un análisis e interpretación. La figura 1 muestra cómo se procedió a la selección de los artículos en cada base de datos de acuerdo con los descriptores y criterios de inclusión y no inclusión.

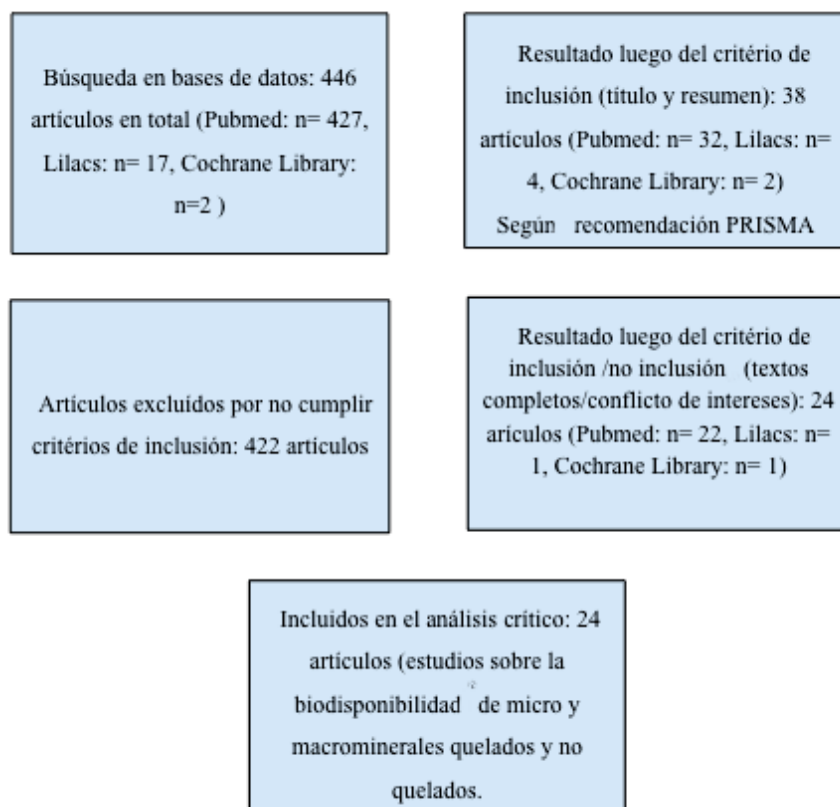


Figura 1. Selección de los artículos en las bases de datos de acuerdo con los descriptores y criterios elegibles para el estudio.

RESULTADOS

Se seleccionaron 24 artículos que cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría de los mismos son estudios en animales (62,5%) y el resto ensayos clínicos en humanos (37,5%). En la tabla 1 se muestran los 15 artículos comparativos entre MQ y MNQ realizados en animales. Los minerales investigados en estos artículos fueron manganeso, zinc, cobre, hierro, cobalto, cromo y selenio. De estos, 8 evaluaron la suplementación de varios minerales concomitantemente. Los microminerales selenio, cromo y cobalto fueron investigados solamente en un estudio cada uno, en asociación con el manganeso, el zinc y el cobre.

En la tabla 2 se muestran los 9 artículos comparativos entre MQ y MNQ realizados en humanos. De estos, solamente un artículo analizó un macromineral, el calcio, y presentó resultados significativamente mayores para los MQ. En cuanto a los demás, (88,8%) examinaron la biodisponibilidad del hierro, siendo que 4 (50%) presentaron diferencia significativa entre los grupos, mostrando mayor disponibilidad para los MQ; en 3 trabajos (37,5%) no hubo diferencia significativa entre los grupos y en un trabajo se observó diferencia significativa en favor de MNQ.

En un total de 18 artículos (75%) se observó mejor biodisponibilidad para los minerales en la forma quelada; 5 (20,8%) obtuvieron resultados sin diferencia significativa entre ambas fuentes minerales y un trabajo (4,1%) presentó mejor biodisponibilidad para el MNQ. En cuanto a la forma de administración, sólo 2 artículos (8,3%), realizados con ratas, no utilizaron la vía oral para la suplementación. La dosis de los minerales suplementados y el período de análisis fueron diferentes para cada estudio, dificultando la comparación de resultados. No se han encontrado trabajos científicos sobre el tema con macrominerales como magnesio, fósforo, potasio, sodio y cloro y los microminerales: flúor, yodo y molibdeno.

DISCUSIÓN

Los microminerales zinc (Zn), cobre (Cu) y manganeso (Mn) desempeñan papeles importantes en la síntesis de proteínas, el metabolismo corporal, la cicatrización, formación de tejido conectivo, queratinización y función del sistema inmunológico. Además, están presentes en muchas metaloenzimas involucradas en procesos antioxidantes. En virtud de las interacciones antagonistas entre algunos minerales en el proceso de absorción, algunos trabajos han propuesto la investigación científica de dos o más minerales en un solo estudio, para establecer los índices/cantidades exactas que deben estar presentes en la dieta para una biodisponibilidad ideal^{15,16}. En este contexto, Nemeč et al.¹⁷, analizaron los efectos de estos minerales en combinación, sobre la producción de leche, concentraciones plasmáticas, actividad de neutrófilos y respuesta de anticuerpos para una vacuna modelo en vacas. Como resultado, hubo aumento de la fagocitosis,

concentración de Cu en la leche y mayor respuesta inmunológica en el grupo que suplementó los minerales en la forma quelada. En coincidencia con estos resultados Zhao et al.¹⁸, suplementando los mismos minerales en vacas, demostraron la mayor biodisponibilidad de los MQ a través de una mejor actividad de las enzimas antioxidantes: glutatión reducida, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y metalotioneína; mayor concentración sérica de los minerales, mejora del sistema inmunológico y síntesis de queratina.

Varagka et al.¹⁹, también investigaron los efectos de la suplementación de Mn, Zn y Cu, pero en sustitución parcial del MNQ por MQ. Esta alteración resultó en una reducción significativa en la puntuación total de lesiones en las garras, cambios indicativos de laminitis y mejor calidad de los cascos. También en relación a la suplementación de estos tres microelementos, Salami et al.²⁰, analizaron su biodisponibilidad, pero con adición de las vitaminas riboflavina (B2) y piridoxina (B6). Los resultados mostraron una mayor excreción en el grupo MNQ, mayor deposición en el tejido hepático de Mn y Cu en los animales del grupo MQ y un aumento significativo en niveles séricos de Mn en ambas fuentes minerales. Sin embargo, este hallazgo en el grupo MNQ sólo se observó cuando se añadieron las vitaminas B2 y B6. También se observó aumento de Cu en el hueso de la tibia utilizando MNQ, pero sólo en el grupo suplementado con vitaminas. La concentración de Zn en el suero e hígado se redujo en ambas fuentes minerales cuando se combinaron con las vitaminas B2 y B6. Estas vitaminas se presentaron como promotoras de la biodisponibilidad para los minerales suplementados en este estudio.

Liu et al.²¹, determinaron si la suplementación con Mn, Zn, Cu y Fe como MQ tendría mayores tasas de absorción y retención, comparados a los MNQ en dos tipos de dietas: ricas en ácido fítico o bajo/sin esta sustancia. Los autores observaron mayor absorción, retención y digestibilidad total de Zn, Cu, Mn y absorción y retención de Fe en la forma MQ, además de reducción de la excreción fecal en las dietas ricas en fitatos. Estos resultados mostraron que esta sustancia no interfería en la absorción de los MQ. No se observaron diferencias significativas entre MQ y MNQ en las dietas con ausencia de fitato, sugiriendo que sólo cuando el fitato no está presente, los MNQ poseen disponibilidad semejante al MQ. En concordancia con estos resultados, Liu, et al.²², analizaron los minerales citados más arriba adicionados de selenio (Se) 0,3 mg / kg peso, y observaron mayor concentración de Zn y Se en el plasma y en tejidos; mejora de la actividad enzimática de la glutatión peroxidasa, de la Cu/Zn superóxido dismutasa y de la fosfatasa alcalina para el grupo MQ. Además, a pesar de que los grupos MQ y MNQ recibieron las mismas cantidades de minerales, las concentraciones de Fe, Zn, Cu y Se, fueron significativamente mayores en las heces de los cerdos alimentados con MNQ.

Tabla 1. Comparación de la biodisponibilidad de minerales quelados (MQ) y no quelados (MNQ) en animales.

Autor y año	Tipo de estudio	Población	Mineral/Cantidad	Administración	Resultados, significancia (p≤ 0,05)
Paulicks; Ingenkamp; Eder, 2011 ²⁵	Aleatorizado	Cerdos (n= 96)	Mineral: Zn (aminoquelado versus sulfato de zinc) Dosis: 10 mg, 15 mg o 50 mg/kg peso	Oral/adicionado a la dieta Tiempo de usos 5 semanas	Sin diferencias significativas entre grupos (ganancia de peso, digestibilidad, concentración plasmática de zinc y actividad de fosfatasa)
Nemec et al., 2012 ¹⁷	Aleatorizado	Vacas (n= 25)	Mineral: Cu, Mn y Zn (metionina o sulfato) Dosis: 275 mg de Cu */d, 350 mg de Mn/d y 1.400 mg de Zn	Oral/adicionado a la dieta Tiempo de uso: 12 semanas	Aumento significativo de la fagocitosis y respuesta de anticuerpos a la vacuna antirrábica para el grupo quelado
Liu et al, 2014 ²¹	Aleatorizado	Cerdos (n= 48)	Mineral: Zn, Cu, Mn y Fe (metionina/hierro glicina y sulfato) Dosis: 40, 50, 20 e 100 mg/kg	Oral/adicionado a la dieta Tiempo de uso: 12 días	Mayor digestibilidad, absorción y retención significativa para la forma quelada
Hill; Mahan; Jolliff, 2014 ²⁵	Aleatorizado	Cerdos (n= 500)	Mineral: Zn (quelado con proteína de soja hidrolizada o sulfato de zinc). Dosis: 25, 50, 75 e 100 mg/kg	Oral/adicionado a la dieta Tiempo de uso: 35 días	Mayor concentración de Zn hepático con 75 mg de la fuente quelada en relación a 100 mg de la forma no quelada. Aumento significativo de Metalotioneína en la porción duodenal del intestino para el grupo quelado
Zhao et al, 2014 ²⁷	Aleatorizado	Cerdos (n= 240)	Mineral: Cu quelado con metionina y sulfato de cobre Dosis: 170 mg	Oral/adicionado a la dieta Tiempo de uso: 42 días	Aumento significativo de peso, eficiencia en la ingesta y mayor deposición del mineral en el hígado para el MQ. La dosis de 80 mg de MQ presentó los mismos efectos que la mayor dosis del MNQ
Yenice et al, 2015 ²³	Aleatorizado	Gallina (n= 360)	Mineral:Mn, Zn, Cu e Cr (quelado con metionina o óxido de cobre /sulfatos de Mn, Zn e Cr. Dosis: 80, 60, 5 e 0,15 mg/kg 40, 30, 2,5 e 0,07mg/kg	Oral/adicionado a la dieta Tiempo de uso: 16 semanas	Aumento significativo de las concentraciones séricas de Mn, Zn y Cu y mayor concentración en los huevos de de Zn, Mn, Cu y Cr en el grupo quelado; menor excreción de los minerales para el grupo quelado
Zhao et al, 2015 ¹⁸	Aleatorizado	Vacas (n= 48)	Mineral: Zn, Cu y Mn (quelado con metionina y sulfato) Dosis: 50 mg Zn, 12 mg Cu y 20 mg Mn para cada fuente	Oral/adicionado a la dieta Tiempo de uso: 180 días	Mayor producción de leche, aumento de glutatión reducido, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, metalotioneína y menor glutatión oxidada (aumento del estado antioxidante), mayor concentración sérica de los minerales suplementados, aumento de IgA y síntesis de queratina significativamente mayor para el grupo MQ

Continuación Tabla 1.

Autor y año	Tipo de estudio	Población	Mineral/ cantidad	Administración	Resultados, significancia (p ≤ 0,05)
Gresakova; Venglovská; Cobanova, 2016 ²⁸	Aleatorizado	Corderos (n= 18)	Mineral: Mn (Mn glicina y sulfato). Dosis: 150 mg	Oral Tiempo de uso: 112 días	No hubo diferencias significativas entre las fuentes de Mn sobre su concentración en los tejidos o actividad de manganeso superóxido dismutasa (MnSOD) y arginasa
Zargarán et al, 2016 ²⁹	Aleatorizado	Ratas (n= 24)	Mineral: Fe (alanina y sulfato) Dosis: 1 mg/kg	Intubación intragástrica Tiempo de uso: 14 días	Hierro sérico, la capacidad de ligación total al hierro y las concentraciones de hemoglobina aumentaron significativamente en el grupo quelado
Salami et al, 2016 ²⁰	Aleatorizado	Pavos (n= 320)	Mineral: Cu, Zn y Mn (quelados y sulfatos). Dosis: 1,20, 5,12 y 4,16 mg/kg	Oral/adicionado a la dieta Tiempo de uso: 84 días	Menor excreción de Zn; mayor concentración de Cu y Mn sérico; significativamente mayor concentración de Mn en hígado para quelados
Jarosz et al, 2016 ²⁶	Aleatorizado	Gallos (n= 50)	Mineral: Zn (glicina o sulfato). Dosis: 100 mg/ Kg peso	Oral/adicionado a la dieta Tiempo de uso: 42 días	Aumento de la expresión de linfocitos T CD3/CD4/CD8/CD25, MHC II. Mayor actividad fagocitaria y concentración mayor de IL-2 e IL-10 en el grupo MQ
Liu et al, 2016 ²²	Aleatorizado	Cerdos (n= 180)	Mineral: Fe, Mn y Zn de sulfatos, oxocloruro de Cu y selenito de sodio y amino quelados (proteína de soja hidrolizada). Dosis: 125, 22,5, 117,5, 30 e 0,3 mg/kg	Oral Tiempo de uso: 69 días	Mayor concentración de Zn y Se en el plasma y tejidos; mejora de la actividad enzimática glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y fosfatasa alcalina y menor excreción de Zn, Se y Fe para el grupo quelado
Zhuo et al, 2016 ³⁰	Aleatorizado	Ratas (n= 24)	Mineral: Hierro (glicina y sulfato de hierro). Dosis: 1 ml (80 mg/ l)	Perfusión Tiempo de uso: 2 semanas	Mayor concentración de hierro sérico, saturación de transferrina, depósito en hígado, expresión de metaloproteínas, absorción y transporte significativamente mayor para el grupo quelado
Varagka et al, 2016 ¹⁹	Aleatorizado	Cerdos (n= 153)	Mineral: Zn, Cu y Mn (quelado y sulfato). Dosis: 125 mg Zn, 15 mg Cu y 40 mg Mn (MNQ)/ Substitución parcial por MQ	Oral Tiempo de uso: 6 meses	Reducción en el nivel de lesiones en las garras, alteraciones de laminitis y mejora significativa de la calidad de los cascos para el grupo quelado
Marques et al, 2016 ²⁴	Aleatorizado	Vacas (n= 84)	Mineral: Cu, Co, Mn y Zn aminoquelado o sulfato. Dosis: 20,1 mg/kg Cu, 2,1 mg/kg Co, 74 mg/kg Mn y 64 mg/kg Zn	Oral Tiempo de uso: 89 días	Mejor respuesta post- natal y menor incidencia de enfermedades respiratorias en terneros nacidos de vacas suplementadas con la forma quelada
*d = por día. Minerales: manganeso (Mn); Zinc (Zn); Cobre (Cu); Cromo (Cr); Cobalto (Co); Hierro (Fe) Selenio (Se); Calcio (Ca).					

Tabla 2. Comparación de la biodisponibilidad de minerales quelados (MQ) y no quelados (MNQ) en humanos.

Autor y año	Tipo de estudio	Población	Mineral	Administración	Resultados, significancia ($p \leq 0,05$)
Santos; Nogueira; Dinis, 2007 ³⁶	Aleatorizado/ doble ciego	Niños 7-11 años (n= 138)	Mineral: Fe (glicina y sulfato de hierro) adicionados a galletitas de trigo. Dosis: 40 mg sulfato ferroso semanal o 3,8 hierro glicina semanal, fraccionado en tres veces por semana	Oral Tiempo de uso: 8 semanas	No hubo diferencia significativa en la concentración de hemoglobina y ferritina entre los grupos
Mimura et al 2008 ³⁵	Aleatorizado	Pacientes gastrectomizados (n=18)	Mineral: Fe (quelado o no). Dosis: 400 mg (MNQ) 250 mg (MQ)	Oral Tiempo de uso: 4 meses	Después de 2 meses de evaluación se observaron niveles menores de transferrina; al final del estudio una mayor concentración de hemoglobina corpuscular media, hierro sérico y ferritina y reducción de transferrina en el grupo que recibió sulfato ferroso
Ferrari et al, 2012 ³⁴	Aleatorizado/ doble ciego	Adultos con cancer (n= 24)	Mineral: Fe biglicinado y sulfato de hierro. Dosis: Grupo A (MQ) 28 mg por 20 días y 14 mg por 40 días/ Grupo B (MNQ) 105 mg por 60 días	Oral Tiempo de uso: 60 días	No hubo diferencia significativa entre los grupos para valores de hemoglobina y ferritina
Milman et al, 2014 ³³	Aleatorizado/ doble ciego	Gestantes adultas (15 ^a -19 ^a semana) (n= 63) Elegibles: 80. 17 desistieron antes de finalizar	Mineral: Fe biglicinado y sulfato de hierro. Dosis: Grupo (MQ) 25 mg; Grupo (MNQ) 50 mg/día	Oral Tiempo de uso: 22 semanas	No hubo diferencias significativas entre el grupo biglicinado y el sulfato relativo al estado hematológico y al estado del hierro
Kamdi & Palkar, 2014 ³¹	Aleatorizado/ doble ciego	61 Mujeres gestantes (14 ^a – 26 ^a semana)	Mineral: Fe Ascorbato ferroso/ hierro glicina). Dosis: 100 mg	Oral Tiempo de uso: 28 días	Niveles significativamente más altos de hemoglobina y ferritina con el tratamiento con hierro glicina en comparación con el ascorbato ferroso
Duque et al., 2014 ³²	Aleatorizado/ doble ciego	Niños 5-13 años (n= 200)	Mineral: Fe biglicinado y sulfato Dosis: 30 mg	Oral Tiempo de uso: 90 días	Concentración de ferritina significativamente mayor en el grupo quelado 6 meses después de la suplementación

Continuación Tabla 2.

Autor y año	Tipo de estudio	Población	Mineral	Administración	Resultados, significancia (p ≤ 0,05)
Elam et al, 2014 ³⁸	Aleatorizado/ doble ciego	Adultos mayores (n= 39)	Mineral: Ca MQ y MNQ. Dosis: 500 mg	Oral Tiempo de uso: 12 meses	Menor pérdida de hueso, mayor proporción de formación ósea y reabsorción (fosfatasa alcalina ósea / fosfatasa ácida resistente al tartaro) (BAP / TRAP5b) en el grupo MQ que en el grupo MNQ a los 6 meses, y aumento de fosfatasa alcalina específica de hueso
Sinisterra et al., 2014 ³⁶	Aleatorizado /doble ciego	Niños 2-5 años (n= 254)	Mineral: Fe biglicinado y sulfato. Dosis: 10 mg adicionado al alimento	Oral Tiempo de uso: 6 meses	Aumento de la concentración de hemoglobina y reducción de la prevalencia de anemia tras tratamiento, significativamente mayor en grupo MQ
Moety et al., 2017 ³⁷	Aleatorizado/ doble ciego	Gestantes adultas (n= 150)	Mineral: Fe aminoquelado y fumarato ferroso. Dosis: Grupo (MQ) 15 mg/ Grupo (MNQ) 115 mg/día	Oral Tiempo de uso: 12 semanas	Concentración significativamente mayor de hemoglobina en la 4 ^a , 8 ^a y 12 ^a semana de administración y menos efectos adversos gastrointestinales para el grupo quelado
*/d= por día. Minerales: Hierro (Fe); Calcio (Ca).					

En otro estudio, Yenice et al.²³, examinaron la biodisponibilidad de la suplementación con Mn, Zn, Cu y Cr en las formas MQ y MNQ. Los autores encontraron aumento de las concentraciones séricas de estos minerales para el grupo MQ, con excepción del Cr. También observaron mayor cantidad de Mn, Zn, Cu y Cr en los huevos de las aves y menor excreción fecal. Marques et al.²⁴, evaluaron los efectos y biodisponibilidad de Mn, Zn, Cobalto (Co) y Cu en vacas gestantes y notaron diferencias significativas en la concentración hepática de Cu y Co entre los grupos MQ y MNQ. Asimismo, hubo diferencia estadística en cuanto al peso post destete e incidencia de enfermedades respiratorias entre los grupos, pero al comparar el grupo MQ con el grupo control (sin suplementación) se observaron resultados significativos en los parámetros citados con mejoría en el grupo MQ. No se observaron efectos en el grupo suplementado con MNQ.

Los autores Hill; Mahan y Jolliff²⁵, siguiendo el enfoque de los microminerales, estudiaron la biodisponibilidad de Zn individualmente, como MQ y MNQ, en cerdos. Se realizaron análisis con dosis de 25, 50, 75 y 100 mg/kg de peso para ambas fuentes minerales. Los autores observaron

aumento en la concentración renal de Cu en el grupo MQ. Existe un antagonismo mutuo entre Zn y Cu, ya que ambos compiten por la misma proteína ligadora. Concentraciones elevadas de Zn aumentan la síntesis de metalotioneína, causando retención del Cu en los enterocitos. De este modo, el cuerpo puede retener Cu en el tejido renal para compensar el Cu perdido por esta interacción. También se observó una mayor concentración hepática de Zn para la dosis de 75 mg/Kg como MQ, comparado con una dosis mayor (100 mg/Kg) de MNQ. El análisis de laboratorio también mostró aumento de la síntesis de metalotioneína en el duodeno, para el grupo MQ, indicando una mayor disponibilidad de este mineral.

Contrariamente a estos resultados, Paulicks et al.²⁶, en un estudio utilizando muestras fecales y sanguíneas de cerdos, no observaron diferencias significativas entre los grupos MQ y MNQ en cuanto a la digestibilidad, concentración plasmática de Zn y actividad de la fosfatasa alcalina. Sin embargo, la dieta utilizada incluía actividad relevante de fitasa, la cual reduce significativamente el potencial del fitato en formar complejos con el zinc y reducir su biodisponibilidad. En este contexto, Jarosz et al.²⁷,

investigaron la acción del Zn quelado y no quelado, con o sin adición de fitasa. El objetivo fue verificar el efecto de este mineral, de ambas formas, en el sistema inmunológico de aves. Al final del experimento, sólo la actividad fagocitaria de monocitos y heterófilos (equivalentes a neutrófilos en mamíferos) del sulfato de zinc, adicionado de fitasa, fue equivalente a la del Zn quelado. La actividad de la fitasa facilitó la absorción del MNQ. Al contrario, en el grupo MQ, adicionado o no de fitasa, se observó activación de la respuesta inmune celular y humoral y ayudó a mantener el equilibrio entre respuestas Th1 y Th2, con consecuente aumento de la resistencia a las infecciones. En contraste, el Zn no quelado no demostró efecto inmunomodulador, lo que puede haber contribuido al desarrollo de procesos inflamatorios locales en el tracto digestivo y aumento de la susceptibilidad a la infección.

En relación al Cu, Zhao et al.²⁸, estudiaron su biodisponibilidad en cerdos con una dosis de 170 mg, como MQ y MNQ. Al final del experimento hubo mayor depósito del mineral en el hígado y aumento de peso de los animales en el grupo MQ, en comparación con el grupo MNQ. El grupo MNQ no presentó diferencia significativa en relación al control, que no fue suplementado con Cu. Además, la dosis de 80 mg de MQ alcanzó los mismos efectos que la de 170 mg de MNQ, sin aumentar la excreción al medio ambiente. Estos resultados muestran la mayor biodisponibilidad del Cu quelado. En otro estudio, al analizar la biodisponibilidad de Mn, glicina y sulfato de Mn en corderos, los autores no observaron diferencias significativas entre las dos fuentes minerales en cuanto a los niveles plasmáticos, en el tejido hepático y en la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y arginasa. Sin embargo, se encontró un aumento significativo de Mn en la corteza renal en el grupo MQ²⁹.

Zargarán et al.³⁰, investigaron los efectos de la suplementación del micromineral Fe en ratas, en la forma quelada con alanina o en la forma no quelada, unido al sulfato. El hierro es absorbido principalmente por el lumen intestinal por transporte pasivo y en pequeñas cantidades por un mecanismo de transporte activo, involucrando un transportador llamado DMT-1. Este transportador no es específico para el hierro y también transporta otros iones metálicos divalentes, como el Zn y el Cu. Se ha demostrado que los MQ atraviesan el lumen intestinal a partir de los transportadores activos específicos. Este mecanismo de absorción activa de quelados de hierro resulta en una mayor biodisponibilidad de este compuesto en comparación con la forma MNQ. En este estudio, se utilizó el análisis espectroscópico por Transformada de Fourier Infraroja (FT-IR) para determinar la cantidad de MQ. De acuerdo con los resultados obtenidos, hubo cantidades considerables de alanina (91,8%) involucradas en la reacción de quelación. En consecuencia, se observó un aumento del nivel de hierro sérico, hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM) y capacidad total de unión al hierro (TIBC) en animales suplementados con MQ.

Estos resultados fueron corroborados por Zhuo et al.³¹, quienes investigaron el mecanismo de absorción de sulfato de hierro y hierro glicina, analizados por expresión génica en ratas. Al final del experimento, los niveles séricos de hierro, así como la saturación de transferrina y la coloración positiva aumentada para ferritina en las biopsias hepáticas, fueron significativamente mayores para el grupo MQ en comparación con el MNQ. Estos resultados sugieren un proceso de absorción y transporte más efectivo para la forma mineral quelada. En cuanto al análisis genético, 123 genes fueron expresados diferencialmente entre MQ y MNQ, los cuales estaban relacionados a la actividad de la oxidoreductasa, a la unión de iones de hierro y a la unión de Fe hemo. De estos, 9 fueron seleccionados para investigación de absorción y transporte del hierro, de los cuales 6 fueron expresados positivamente en el grupo MQ. En cuanto a la absorción, pocos genes diferencialmente expresados se relacionaron con el metabolismo del hierro entre los dos grupos, sin embargo, los MQ demostraron mejor biodisponibilidad debido a la mejor absorción, transporte y utilización.

Estudios en seres humanos

En la tabla 2 se pueden observar estudios que analizaron el mineral hierro en las poblaciones de mayor vulnerabilidad en relación a este elemento, abordando la biodisponibilidad en las formas MQ y MNQ en humanos. Kamdi y Palkar³², en un estudio aleatorio, doble ciego, evaluaron los efectos del ascorbato de hierro y hierro glicina sobre la anemia ferropénica en mujeres con edad gestacional entre la 14^a a la 26^a semana. Los resultados mostraron un aumento significativo de la hemoglobina, reservas de hierro corporal y niveles de ferritina plasmática, mejor eficiencia en el tratamiento de la anemia y mayor tolerabilidad en el grupo MQ. Sin embargo, el tiempo de estudio no fue suficiente para elevar la hemoglobina a los niveles normales de 11 mg/dl, que es la recomendación para gestantes. En otro estudio, pero con niños, Duque et al.³³, examinaron la concentración de ferritina después de la suplementación con 30 mg de sulfato ferroso o hierro glicina. Como resultado, se observó una diferencia significativa en la concentración de ferritina en el grupo MQ, incluso seis meses después de la suplementación.

A diferencia de los resultados anteriores, Milman et al.³⁴, demostraron que no hubo diferencia significativa entre el hierro biglicinado y el sulfato ferroso para parámetros hematológicos (hemoglobina, reticulocitos, ferritina, saturación de transferrina), estado de hierro y tiempo de parto, en gestantes en el 2^o trimestre con anemia ferropénica. Sin embargo, la mitad de la dosis para el grupo quelado fue suficiente para obtener los mismos resultados que el grupo no quelado. Sin embargo, las alteraciones gastrointestinales fueron menores en MQ, así como la excreción de hierro. De acuerdo con estos resultados, Ferrari et al.³⁵, evaluaron el efecto de la suplementación de hierro de ambas fuentes en la anemia ferropénica inducida por quimioterapia en

adultos. Los autores tampoco encontraron diferencias significativas entre los grupos para valores de hemoglobina y ferritina. Sin embargo, como en el estudio de Milman et al.³⁴, las dosis de MQ y MNQ no fueron equivalentes. Otro estudio desarrollado por Santos; Nogueira; Dinis³⁶, también utilizaron dosificaciones diferentes para el grupo hierro glicina y sulfato ferroso. El MNQ se administró en una cantidad 10 veces superior al MQ. Los autores tuvieron como objetivo comparar la efectividad entre las dos formas minerales en los niveles de hemoglobina y ferritina sérica en escolares. Como resultado, no hubo diferencia significativa entre los grupos.

Mimura et al.³⁷, probaron la hipótesis, sugerida por algunos estudios, que el MQ sería de dos a cuatro veces más biodisponible que el MNQ. Los autores compararon la suplementación de sulfato ferroso y hierro glicina sobre la anemia y el estatus de hierro en pacientes gastro-ostomizados, pero la dosis del quelado fue un 37,5% inferior a la del MNQ. Al final del experimento se observaron niveles menores de transferrina, mayor promedio de hemoglobina corpuscular, hierro sérico y ferritina, así como reducción de transferrina en el grupo MNQ. Sin embargo, el número de participantes del estudio fue bajo (n= 18). En contraposición a estos resultados, Sinisterra et al.³⁸, estudiaron los efectos, sobre la anemia, de la suplementación con 10 mg de hierro biglicinado o sulfato, añadidos a alimentos de niños de 2 a 5 años. Como consecuencia, se observó un aumento de la concentración de hemoglobina y una reducción de la prevalencia de anemia, después del tratamiento, en el grupo MQ. Moety et al.³⁹, informaron resultados similares al analizar los efectos del hierro, como mineral aminoquelado o fumarato ferroso sobre anemia en gestantes entre la semana 14 y 19. Sin embargo, la dosificación del MNQ fue de aproximadamente 8 veces mayor que la de los MQ, como se puede observar en la tabla 2. Aunque no se observaron diferencias significativas al final del estudio, en glóbulos rojos, hierro sérico y niveles de ferritina, los resultados con el uso del MQ fueron superiores durante la investigación, cuando se evaluó la hemoglobina. Este resultado demuestra que para que el MNQ tenga los mismos efectos que el MQ, es necesario un tiempo mayor de uso del primero. Además hubo mejor tolerancia en el grupo MQ. Este factor es relevante, ya que si la preparación no es bien tolerada, la discontinuidad del tratamiento llevará a la persistencia de la anemia.

Por último, Elam et al.⁴⁰, realizaron el único estudio encontrado en esta revisión sistemática que verificó la biodisponibilidad de un macromineral, calcio quelado y no quelado. Los autores analizaron la masa ósea y los biomarcadores del metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas. En el sexto mes de la encuesta hubo aumento de la densidad mineral ósea (DMO), menor degradación y mayor proporción entre formación y reabsorción ósea para grupo MQ. Del mismo modo ocurrió diferencia significativa para el aumento de DMO en participantes que no concluyeron el estudio. Para determinar este valor

se utilizó un Análisis de Intención de Tratar. Sin embargo, el número reducido de participantes (n= 20) puede haber sido un factor limitante en esta investigación.

De este modo, el uso de MQ representa una estrategia importante para garantizar la biodisponibilidad adecuada de hierro en los seres humanos. Otra ventaja del uso de los MQ, especialmente desde el punto de vista clínico, es que los mismos parecen producir menos intolerancias gastrointestinales, motivo por el cual la adhesión al tratamiento con MQ puede ser mejor que el uso de MNQ. Estos efectos son particularmente relevantes cuando los compuestos son administrados aisladamente, sin la presencia de alimentos. Todos los artículos aquí presentados consideraron en sus resultados solamente individuos que adhirieron al tratamiento durante todo el período del estudio. Por lo tanto, los resultados presentados en este estudio son referentes a los efectos de los suplementos estudiados en el organismo, y las diferencias encontradas en los parámetros analizados en cada estudio no sufren influencia del nivel de adhesión al tratamiento.

De los 15 artículos realizados en animales, sólo 2 no obtuvieron resultados significativos de mayor biodisponibilidad para el MQ. En cuanto a los estudios en humanos, los autores investigaron sólo el micromineral hierro, con la excepción de un estudio que analizó el calcio. Esto demuestra la limitación de este tema en humanos y la limitación de resultados con solamente un mineral. Entre los artículos con humanos, 5 tuvieron diferencia significativa de mayor biodisponibilidad para MQ; 1 tuvo como resultado mayor disponibilidad para MNQ y en 3 estudios no se observaron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, los MQ tuvieron dosificaciones muy inferiores a los MNQ, aunque se obtuvieron los mismos resultados, lo que podría sugerir una mayor eficiencia del MQ.

Otro punto importante a ser mencionado en este artículo, es que ninguno de los estudios aquí presentados en seres humanos, y pocos estudios en animales, comparando el uso de MQ y MNQ, utilizaron parámetros directos para medir la disponibilidad de los nutrientes estudiados, y sí emplearon parámetros hematológicos, clínicos y/o bioquímicos. La biodisponibilidad depende de diversos factores como la estructura física del nutriente en el alimento y la facilidad con que este nutriente es liberado de la estructura; la naturaleza bioquímica del nutriente; la presencia de inhibidores de enzimas proteolíticas, entre otros^{41,42,43}. A pesar de esta limitación, es posible inferir que los efectos observados están directamente relacionados con el aumento de la biodisponibilidad de los mismos.

Consideraciones finales

Los artículos incluidos en esta revisión presentaron factores limitantes, tales como el número de participantes en algunos estudios, diferencia entre dosificaciones de la suplementación con MQ respecto al MNQ, así como la falta de estandarización en cuanto al período de estudio y dosis de mineral administrada. Sin embargo, incluso

con estas limitaciones, el análisis de los estudios aquí presentados sugiere una mayor absorción, transporte y función de los minerales en animales y humano para los MQ en comparación con los MNQ. Sin embargo, se sugiere la realización de más estudios en humanos, del tipo ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, con control de placebo, comparando las formas MQ y MNQ, para poder obtener conclusiones más firmes sobre la biodisponibilidad de los minerales según el formato.

BIBLIOGRAFÍA

- Gallagher ML. Ingestion: The nutrients and its metabolism. In: Krause, food, nutrition and diet therapy. Rio de Janeiro: Elsevier 2013; 91-7.
- Varela-López A, Giampieri F, Bullón P, Battino M, Quiles JL. A Systematic Review on the Implication of Minerals in the Onset, Severity and Treatment of Periodontal Disease. *Molecules* 2016; 21(9).
- Michelazzo FB, Cozzolino SMF. Bioavailability: concepts, definitions and applicability. In: Bioavailability of nutrients. São Paulo: Manole 2012; 3-5.
- Lisgara M, Skampardonis V, Leontides L. Effect of diet supplementation with chelated zinc, copper and manganese on hoof lesions of loose housed sows. *Porcine Health Manag.* 2016; 2: 6.
- Mottin C, Prado IN, Chefer DM, Eiras CE, Rivaroli DC. Chelated minerals supplementation in cattle: a review. *Campo Digit* 2013; 8(2).
- Scottá BA, Vieira RA, Gomide APC, Campos PF, Barroca CC, Formigoni A da S. Influence of organic and inorganic mineral in the metabolism, performance, carcass quality and meat of broilers. *Pubvet* 2014; 8: 975-1135.
- Mellor DP. Historical Background and Fundamental Concepts. In: Chelating Agents and Metal Chelates. Academic Press 1964; 1-50.
- Power R, Horgan K. Biological chemistry and absorption of inorganic and organic trace metals. *Eur Biosci Cent* 2007; 1(1): 55-59.
- Kiefer C. Minerals chelated in poultry and pork nutrition. *Rev Eletrônica Nutr* 2005; 2(3): 206-220.
- Calton JB. Prevalence of micronutrient deficiency in popular diet plans. *J Int Soc Sports Nutr* 2010; 7: 24.
- Oliveira ARS de, Cruz KJC, Severo JS, Morais JBS, Freitas TEC de, Araújo RS, et al. Hypomagnesemia and its relation with chronic low-grade inflammation in obesity. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2017; 63(2): 156-163.
- Yadav C, Manjrekar PA, Agarwal A, Ahmad A, Hegde A, Srikantiah RM. Association of Serum Selenium, Zinc and Magnesium Levels with Glycaemic Indices and Insulin Resistance in Pre-diabetes: a Cross-Sectional Study from South India. *Biol Trace Elem Res* 2017; 175(1): 65-71.
- Zimmermann AM, Kirsten VR. Food with antioxidant function in chronic diseases: a clinical approach. *Discip Sci Saúde* 2016; 8(1): 51-68.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Reprint-preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther* 2009; 89(9): 873-880.
- Gheisari AA, Rahimi-fathkoochi A, Toghiani M, Gheisari MM. Effects of Organic Chelates of Zinc, Manganese and Copper in Comparison to Their Inorganic Sources on Performance of Boiler Chicken. *J Anim Plant Sci.* 2010; 6(2): 630-636.
- El-Husseiny OM, Hashish SM, Ali RA, Arafa SA, Samee LDAE-, Olemy AA. Effects of Feeding Organic Zinc, Manganese and Copper on Broiler Growth, Carcass Characteristics, Bone Quality and Mineral Content in Bone, Liver and Excreta. *Int. J. Poult Sci* 2012; 11(6): 368-777.
- Nemec LM, Richards JD, Atwell CA, Diaz DE, Zanton GI, Gressley TF. Immune responses in lactating Holstein cows supplemented with Cu, Mn, and Zn as sulfates or methionine hydroxy analogue chelates. *J. Dairy Sci* 2012; 95(8): 4568-4577.
- Zhao X-J, Li Z-P, Wang J-H, Xing X-M, Wang Z-Y, Wang L, et al. Effects of chelated Zn/Cu/Mn on redox status, immune responses and hoof health in lactating Holstein cows. *J. Vet. Sci* 2015; 16(4): 439.
- Varagka N, Lisgara M, Skampardonis V, Psychas V, Leontides L. Partial substitution, with their chelated complexes, of the inorganic zinc, copper and manganese in sow diets reduced the laminitic lesions in the claws and improved the morphometric characteristics of the hoof horn of sows from three Greek herds. *Porcine Health Manag* 2016; 2: 26.
- Salami SA, Oluwatosin OO, Oso AO, Fafiolu AO, Sogunle OM, Jegede AV, et al. Bioavailability of Cu, Zn and Mn from Mineral Chelates or Blends of Inorganic Salts in Growing Turkeys Fed with Supplemental Riboflavin and/or Pyridoxine. *Biol Trace Elem Res* 2016; 173(1): 168-176.
- Liu Y, Ma YL, Zhao JM, Vazquez-Añón M, Stein HH. Digestibility and retention of zinc, copper, manganese, iron, calcium, and phosphorus in pigs fed diets containing inorganic or organic minerals. *J. Anim. Sci* 2014; 92(8): 3407-3415.
- Liu B, Xiong P, Chen N, He J, Lin G, Xue Y, et al. Effects of Replacing of Inorganic Trace Minerals by Organically Bound Trace Minerals on Growth Performance, Tissue Mineral Status, and Fecal Mineral Excretion in Commercial Grower-Finisher Pigs. *Biol Trace Elem Res* 2016; 173(2): 316-324.
- Yenice E, Mızrak C, Gültekin M, Atik Z, Tunca M. Effects of Organic and Inorganic Forms of Manganese, Zinc, Copper, and Chromium on Bioavailability of These Minerals and Calcium in Late-Phase Laying Hens. *Biol Trace Elem Res* 2015; 167(2): 300-307.
- Marques RS, Cooke RF, Rodrigues MC, Cappellozza BI, Mills RR, Larson CK, et al. Effects of organic or inorganic cobalt, copper, manganese, and zinc supplementation to late-gestating beef cows on productive and physiological responses of the offspring. *J Anim Sci* 2016; 94(3): 1215-1226.
- Hill GM, Mahan DC, Jolliff JS. Comparison of organic and inorganic zinc sources to maximize growth and meet the zinc needs of the nursery pig. *J Anim Sci* 2014; 92(4): 1582-1594.
- Paulicks BR, Ingenkamp H, Eder K. Bioavailability of two organic forms of zinc in comparison to zinc sulphate for weaning pigs fed a diet composed mainly of wheat, barley and soybean meal. *Arch Anim Nutr* 2011; 65(4): 320-328.
- Jarosz Ł, Marek A, Grądzki Z, Kwiecień M, Kalinowski M. The effect of feed supplementation with zinc chelate and zinc sulphate on selected humoral and cell-mediated immune parameters and cytokine concentration in broiler chickens. *Res Vet Sci* 2017; 112: 59-65.
- Zhao J, Allee G, Gerlemann G, Ma L, Gracia MI, Parker D, et al. Effects of a Chelated Copper as Growth Promoter on Performance and Carcass Traits in Pigs. *Asian-australas. J Anim Sci* 2014; 27(7): 965-973.
- Gresakova L, Venglovská K, Cobanova K. Dietary manganese source does not affect Mn, Zn and Cu tissue deposition and the activity of manganese-containing enzymes in lambs. *J*

Trace Elem Med Biol 2016; 38: 138-143.

30. Zargaran M, Saadat E, Dinarvand R, Sharifzadeh M, Dorkoosh F. Preparation and bioavailability analysis of ferrous bis alanine chelate as a new micronutrient for treatment of iron deficiency anemia. *Adv Pharm Bull* 2016; 6(3): 407-413.
31. Zhuo Z, Fang S, Hu Q, Huang D, Feng J. Digital gene expression profiling analysis of duodenum transcriptomes in SD rats administered ferrous sulfate or ferrous glycine chelate by gavage. *SciR ep* 2016; 6: 373.
32. Kamdi SP, Palkar PI. Efficacy and safety of ferrous asparto glycinate in the management of iron deficiency anaemia in pregnant women. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35(1): 4-8.
33. Duque X, Martinez H, Vilchis-Gil J, Mendoza E, Flores-Hernández S, Morán S, et al. Effect of supplementation with ferrous sulfate or iron bis-glycinate chelate on ferritin concentration in Mexican schoolchildren: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2014; 13: 71.
34. Milman N, Jønsson L, Dyre P, Pedersen PL, Larsen LG. Ferrous bisglycinate 25 mg iron is as effective as ferrous sulfate 50 mg iron in the prophylaxis of iron deficiency and anemia during pregnancy in a randomized trial. *J Perinat Med* 2014; 42(2): 197-206.
35. Ferrari P, Nicolini A, Manca ML, Rossi G, Anselmi L, Conte M, et al. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate. *Biomed. Pharmacother* 2012; 66(6): 414-418.
36. Santos MM dos, Nogueira N do N, Diniz A da S. Effectiveness of different iron supplementation strategies on hemoglobin and ferritin levels among schoolchildren in Teresina, Piauí State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2007; 23(7): 1547-152.
37. Mimura ECM, Breganó JW, Dichi JB, Gregório EP, Dichi I. Comparison of ferrous sulfate and ferrous glycinate chelate for the treatment of iron deficiency anemia in gastrectomized patients. *Nutrition* 2008; 24(7-8): 663-668.
38. Sinisterra O, Fontes F, Carrasco Y, Pons E, Ulloa D, Lay L, et al. Efficacy of ferrous gluconate and ferrous bisglycinate chelate as fortificants in maize-based complementary food on iron status in children 24-59 months. *Ann Nutr Metab* 2013; 23: 1444-1444.
39. Abdel Moety GAF, Ali AM, Fouad R, Ramadan W, Belal DS, Haggag HM. Amino acid chelated iron versus an iron salt in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210: 242-246.
40. Elam ML, Johnson SA, Hooshmand S, Feresin RG, Payton ME, Gu J, et al. A calcium-collagen chelate dietary supplement attenuates bone loss in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial. *J Med Food* 2015; 18(3): 324-331.
41. Barré T, Perignon M, Gazan R, Vieux F, Micard V, Amiot M-J, et al. Integrating nutrient bioavailability and co-production links when identifying sustainable diets: How low should we reduce meat consumption? de Souza RJ, editor. *PLOS ONE* 2018; 13(2): e0191767.
42. Hostetler GL, Ralston RA, Schwartz SJ. Flavones: Food Sources, Bioavailability, Metabolism, and Bioactivity. *Adv Nutr Int Rev J* 2017; 8(3): 423-435.
43. Aggett PJ, Hathcock J, Jukes D, Richardson DP, Calder PC, Bischoff-Ferrari H, et al. Nutrition issues in Codex: health claims, nutrient reference values and WTO agreements: a conference report. *Eur J Nutr* 2012; 51(S1): 1-7.