



Nutrición Hospitalaria



Importancia de la nutrición en la defensa inmunitaria. Papel de la leche y sus componentes naturales

Importance of nutrition for immune defense. The role of milk and its natural components

Laura María Bermejo López, Aránzazu Aparicio, Viviana Loria Kohen, Ana M. López-Sobaler, Rosa M. Ortega

Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. Grupo de investigación VALORNUT-UCM (920030). Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Resumen

El sistema inmunitario es un sistema complejo e integrado cuya función principal es proteger al organismo de agresiones externas provocadas por microorganismos, alérgenos o agentes tóxicos. Diferentes estudios ponen de manifiesto que el mantenimiento de las cantidades óptimas de diferentes nutrientes es esencial para garantizar la síntesis de diferentes factores y mediadores de este sistema. Entre los nutrientes y compuestos bioactivos con mayor interés destacan: las vitaminas A, B₆, B₁₂, C, D, E, ácido fólico (B₉) y biotina (B₇); minerales como el zinc, hierro, selenio, magnesio y cobre; proteínas (lactoferrina) y péptidos bioactivos; ácidos grasos omega-3, y otros nutrientes y compuestos bioactivos como fibra, polifenoles, carotenoides, probióticos, etc. El seguimiento de una dieta variada y equilibrada que incluya las raciones recomendadas por las guías alimentarias para cada grupo de alimentos es fundamental para alcanzar los requerimientos de estos nutrientes. Y entre los grupos de alimentos a los que se debe prestar especial atención están: las frutas y verduras (por su alto contenido en micronutrientes y compuestos antioxidantes), los pescados azules (por contener omega-3) y los lácteos (por ser alimentos con gran cantidad de nutrientes). En concreto, la leche, especialmente enriquecida, contiene muchos de los nutrientes anteriormente mencionados y su consumo diario, dentro de una dieta equilibrada, puede contribuir a cubrir cantidades importantes de sus valores de referencia. Por último, es importante considerar las leches enriquecidas como una buena alternativa dietética para aumentar la ingesta de muchos nutrientes importantes para el buen funcionamiento del sistema inmune y, en especial, de algunos de ellos, como la vitamina D, en los que un gran porcentaje de la población presenta deficiencias nutricionales.

Palabras clave:

Sistema inmunitario.
Leche. Leche enriquecida.
Nutrientes.
Compuestos bioactivos.

Abstract

The immune system is a complex and integrated system whose main function is to protect the body from external aggression by microorganisms, allergens, or toxic agents. Different studies show that maintaining optimal amounts of different nutrients in the body is essential to ensure the synthesis of different factors related to the immune system. Most interesting nutrients and bioactive compounds include: vitamins A, B₆, B₁₂, C, D, E, folic acid (B₉) and biotin (B₇); minerals such as zinc, iron, selenium, magnesium and copper; proteins (lactoferrin) and bioactive peptides; omega-3 fatty acids; and other nutrients and bioactive compounds such as fiber, polyphenols, carotenoids, probiotics, etc. Following a varied and balanced diet, including the servings recommended by food guides for each food group, is essential to achieve nutrient requirements. Food groups to which special attention should be paid are: fruits and vegetables (because of their high content in micronutrients and antioxidant compounds), fatty fish (because it contains omega-3 fatty acids), and dairy products (because this group contains a large number of nutrients). In particular, milk—especially enriched milk—contains many of the nutrients mentioned above. Moreover, their daily consumption, within a balanced diet, can help significantly cover their nutrient reference values. Finally, it is important to consider enriched kind of milk as a good dietary alternative to increase the intake of some important nutrients for the proper functioning of the immune system, most especially some of them such as vitamin D, since a large percentage of the population have nutritional deficiencies.

Keywords:

Immune system.
Milk. Enriched milk.
Nutrients. Bioactive compounds.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bermejo López LM, Aparicio A, Loria Kohen V, López-Sobaler AM, Ortega RM. Importancia de la nutrición en la defensa inmunitaria. Papel de la leche y sus componentes naturales. Nutr Hosp 2021;38(N.º Extra 2):17-22

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03791>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Laura María Bermejo López. Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Avda. Complutense, s/n. Universidad Complutense de Madrid (UCM). 28040 Madrid
e-mail: mlbermej@ucm.es

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario (SI), a través del sistema inmune innato (SII) y del sistema inmune adaptativo (SIA), tiene la función principal de proteger al organismo de las agresiones externas provocadas por microorganismos, alérgenos y agentes tóxicos (1,2).

El SII es la primera línea de defensa del organismo y actúa a través de mecanismos preexistentes que se activan de manera rápida (en las primeras horas) y poco específica, haciendo que el organismo responda de la misma manera frente a diferentes estímulos agresores, pudiendo no distinguir diferencias sutiles entre ellos. Entre sus principales componentes se encuentran las barreras físicas y químicas (epitelios, enzimas, etc.), las células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), las células NK (*natural killer*), el sistema del complemento, las citocinas, etc.

Por el contrario, el SIA es específico para las distintas moléculas (antígenos) y se diferencia del SII en que mejora la capacidad defensiva frente a exposiciones sucesivas. Por tanto, esta respuesta posee memoria, siendo más eficaz y precoz frente a las reexposiciones al mismo agente agresor. Los principales elementos del SIA son los linfocitos B y los linfocitos T. Los linfocitos B son los responsables de la inmunidad humoral y su función principal es defender al huésped contra agentes agresores por medio de la secreción de anticuerpos que reconocen moléculas antigénicas. Los linfocitos T son los responsables de la inmunidad celular; una vez activados tras la presentación de un antígeno, pueden ejercer diferentes acciones: destruir células infectadas y activar macrófagos, linfocitos B u otros linfocitos T mediante la liberación de citocinas y otras proteínas co-estimuladoras que se encuentran en su membrana celular.

Por tanto, aunque de manera funcional el SI se clasifica en SII y SIA, esta clasificación es solo didáctica ya que ambos sistemas funcionan de manera compleja e integrada.

Cuando este complejo sistema de defensa falla, aparecen los denominados trastornos inmunológicos, que son un grupo de enfermedades donde los mecanismos del SI se encuentran alterados o ausentes. Aquí podemos encontrar patologías como las enfermedades autoinmunes, las infecciones, las reacciones alérgicas, etc.

Por tanto, el funcionamiento del SI es un buen marcador del estado de salud de un individuo y mantenerlo en buen estado es de gran importancia (1,2).

IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN EL SISTEMA INMUNITARIO

Diferentes estudios ponen de manifiesto que mantener cantidades óptimas de diferentes nutrientes en el organismo es esencial para garantizar la síntesis de diferentes factores y mediadores del SI, así como para promover la proliferación de las células inmunitarias. De hecho, las deficiencias de algunos nutrientes se relacionan con el aumento del riesgo de padecer enfermedades infecciosas, patologías autoinmunes y alergias, y con el agravamiento de otras patologías, especialmente las relacionadas con el aumento del estado inflamatorio (1).

Dentro de los nutrientes y compuestos bioactivos que ingerimos con los alimentos, algunos de ellos juegan un papel más importante que otros a nivel del SI (Tabla I). A continuación se describen los más importantes.

Tabla I. Nutrientes y compuestos bioactivos relacionados con el buen funcionamiento del sistema inmunitario

Macronutrientes	Micronutrientes	Compuestos bioactivos
Proteínas de alto valor* biológico	Vit. A*	Polifenoles
AGP (omega-3)*	Vit. C*	Probióticos
Fibra	Vit. D*	Lactoferrina*
	Vit. E*	Carotenoides*
	Vit. B ₆ *	Péptidos bioactivos*
	Vit. B ₁₂ *	Otros
	Folatos*	
	Biotina*	
	Hierro	
	Magnesio*	
	Zinc*	
	Selenio*	
	Cobre*	

*Nutrientes o compuestos bioactivos presentes en la leche de manera natural.

MICRONUTRIENTES

Entre los micronutrientes de mayor interés por sus efectos sobre el SI destacan las vitaminas A, B₆, B₁₂, C, D, E, folatos (B₉) y biotina (B₇), y minerales como el zinc, el hierro, el selenio, el magnesio y el cobre. Recientemente se han descrito detalladamente los principales mecanismos de acción de estos nutrientes a nivel del SI (1). Incluso se ha postulado la posible implicación que podrían tener en la prevención de la progresión hacia etapas graves y la minimización del daño del síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus de tipo 2 (SARS-CoV-2), que es el virus causante de la actual pandemia mundial (3).

Además, basándose en la consolidación de la evidencia científica con respecto a los micronutrientes mencionados (con las excepciones de la vitamina E, la biotina y el magnesio), la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) ha aprobado hasta la fecha algunas declaraciones de propiedades saludables referentes a los beneficios de estos nutrientes sobre el SI: en concreto, una de las declaraciones aprobadas es que “contribuyen al funcionamiento normal del sistema inmunológico” (4).

PROTEÍNAS Y PÉPTIDOS BIOACTIVOS

Las proteínas de la dieta son fundamentales para el adecuado crecimiento, desarrollo y mantenimiento de las estructuras corporales, así como para el funcionamiento de tejidos, órganos y sistemas, incluido el SI. Además, existen estudios que describen los efectos inmunomoduladores de algunos péptidos bioactivos derivados de la hidrólisis de proteínas, por lo general proteínas de alto valor biológico como son las de la leche. Algunos de los mecanismos inmunomoduladores descritos son: potenciación de la proliferación de linfocitos; incremento de la actividad fagocítica de algunos macrófagos; aumento de la síntesis de anticuerpos; estímulo de ciertas inmunoglobulinas, y regulación de la síntesis de citocinas, que actúan como una red de intermediarios que operan a nivel de las diferentes funciones inmunes del organismo (5,6).

Dentro de las proteínas, también es interesante señalar los resultados observados acerca de una proteína sérica de la leche denominada lactoferrina. Esta proteína parece presentar actividad antitrombótica y capacidad para inhibir la replicación de virus. De hecho, parece que esta proteína podría jugar un papel importante en la defensa contra la infección por SARS-CoV-2 debido a que es capaz de unirse a una proteína específica de membrana, bloqueando la interacción preliminar del virus con las células huésped (7).

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Otros nutrientes, como los ácidos grasos omega-3, también pueden contribuir a la mejoría de la respuesta del SI. Algunos mecanismos de acción son: contribuir a la activación de las células tanto del SII como del SIA y formar parte de la membrana celular, regulando su fluidez; y jugar un papel importante como moléculas de señalización, modulando la respuesta inflamatoria (8,9).

OTROS NUTRIENTES Y COMPUESTOS BIOACTIVOS

Otros nutrientes y compuestos bioactivos de interés por su posible influencia en el SI son: fibra, probióticos y algunos compuestos antiinflamatorios y antioxidantes como carotenoides y polifenoles (6,10-12).

La fibra dietética no es únicamente responsable de promover la proliferación de una microbiota intestinal más saludable sino que parece tener otros muchos efectos relacionados con el SI. Muchos estudios describen cómo los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que se producen durante la fermentación colónica pueden presentar funciones inmunomoduladoras y podrían ser clave en la regulación de las enfermedades inflamatorias, controlando la migración de células inmunes hacia los lugares inflamados y modulando su estado de activación, y permitiendo la aceleración de la eliminación de patógenos a través de la activación de especies reactivas de oxígeno (6).

Muchos alimentos de origen vegetal, especialmente las frutas y verduras, son especialmente ricos en compuestos bioactivos con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, como los carotenoides y polifenoles. Estos compuestos potencian la capacidad del SI para hacer frente a patógenos extraños a través de diferentes vías: las células inmunitarias pueden expresar múltiples tipos de receptores de polifenoles que los reconocen y permiten su absorción al interior celular, donde posteriormente activan diferentes vías de señalización para iniciar la respuesta inmune; algunos polifenoles pueden inducir cambios epigenéticos en las células; y también hay estudios que describen cómo estos compuestos pueden ser capaces de modular la respuesta inmune de la mucosa intestinal, las enfermedades alérgicas y la inmunidad antitumoral (6,10).

Otros compuestos de interés son los probióticos, que son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, proporcionan beneficios para la salud del huésped. Su eficacia sobre la salud gastrointestinal está muy documentada. Sin embargo, también presentan acciones concretas sobre el SI, modulando situaciones de inmunocompetencia mediante la regulación de las concentraciones de citocinas e inmunoglobulinas y de la función linfocitaria (11).

FUENTES ALIMENTARIAS DE NUTRIENTES Y COMPUESTOS BIOACTIVOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA INMUNITARIO

Diferentes estudios han mostrado que el mantenimiento de una dieta variada y equilibrada que contenga una abundante diversidad de alimentos, nutrientes y compuestos bioactivos es fundamental para el buen funcionamiento del SI y para proteger al organismo frente a las enfermedades infecciosas y otras patologías no transmisibles (2).

Por ello, el seguimiento de las recomendaciones establecidas en las guías alimentarias acerca de las raciones apropiadas que se deben consumir de cada grupo de alimentos podría ayudar a

mantener este tipo de dietas variadas y equilibradas. En general, las dietas deben ser ricas en alimentos frescos de origen vegetal: cereales preferiblemente integrales, legumbres, frutos secos y, por supuesto, frutas y verduras, que son ricas en micronutrientes y también en numerosos compuestos antioxidantes. Por ello, es importante recordar la necesidad de cubrir al menos 5 raciones/día entre ambos grupos de alimentos, tal como indican la mayoría de las guías alimentarias.

La proteína debe aportarse, preferiblemente, a través de carnes blancas como el pollo, el pavo o el conejo, y también de pescados y legumbres. Las carnes rojas y los embutidos, por su aporte de grasas, deben consumirse con menor frecuencia.

Para garantizar los aportes de ácidos omega-3 recomendados es importante consumir en torno a 3 raciones semanales de pescado, siendo al menos una de ellas de pescado azul.

Por último, el consumo aconsejado de lácteos debe ser de dos a tres raciones diarias, incluyendo tanto leches como lácteos fermentados con probióticos, como es el caso del yogur, por ser alimentos especialmente ricos en muchas de las vitaminas, minerales y compuestos bioactivos descritos previamente (Tabla I) y cuyos efectos a nivel del SI pueden resultar beneficiosos (13).

PAPEL DE LA LECHE Y SUS COMPONENTES NATURALES

Dentro de los lácteos es importante destacar la leche, ya que es un alimento que proporciona un elevado contenido de nutrientes en relación a su contenido calórico. Es decir, es un alimento de alta densidad nutricional (Tabla II).

Tabla II. Composición nutricional* de la leche en función de su contenido graso (entera, semidesnatada o desnatada) por 100 g de porción comestible (PC) y por ración (250 ml)

	Leche de vaca entera		Leche de vaca semidesnatada		Leche de vaca desnatada	
	100 g PC	250 mL	100 g PC	250 mL	100 g PC	250 mL
Energía (kcal)	65,4	163,5	47,6	119	37	92,5
Hidratos de carbono (g)	11,75	4,8	12	4,9	12,25	4,7
Proteínas (g)	3,1	7,75	3,5	8,75	3,9	9,75
Lípidos (g)	3,8	9,5	1,6	4	0,2	0,5
AGP w3 (g)	0,041	0,1025	0,013	0,0325	0,01	0,025
Vit. A (µg eq. retinol)	46	115	18,9	47,25	2,2	5,5
Vit. B ₁ (mg)	0,04	0,1	0,04	0,1	0,04	0,1
Vit. B ₂ (mg)	0,19	0,475	0,19	0,475	0,17	0,425
Folatos (µg)	5,5	13,75	2,7	6,75	5,3	13,25
Vit. B ₆ (mg)	0,04	0,1	0,06	0,15	0,04	0,1
Vit. B ₁₂ (µg)	0,3	0,75	0,3	0,75	0,3	0,75
Vit. C (mg)	1,4	3,5	0,52	1,3	1,7	4,25
Vit. D (µg)	0,03	0,075	0,02	0,05	Trazas	Trazas
Vit. E (mg eq. de alfa-tocoferol)	0,1	0,25	0,04	0,1	Trazas	Trazas
Vit. K (µg)	0,34	0,85	0,2	0,5	0,1	0,25
Biotina (µg)	3,5	8,75	3,5	8,75	1,5	3,75
Calcio (mg)	124	310	125	312,5	121	302,5
Fósforo (mg)	92	230	91	228	97	242,5
Hierro (mg)	0,09	0,225	0,09	0,225	0,09	0,225
Magnesio (mg)	11,6	29	11,9	29,75	28,6	71,5
Zinc (mg)	0,38	0,95	0,52	1,3	0,54	1,35
Selenio (µg)	1,4	3,5	1,5	3,75	1,6	4
Cobre (mg)	0,01	0,025	0,01	0,025	0,002	0,005

*Fuente: tablas de composición de alimentos del software de valoración dietética DIAL v.3.11.12® (14).

Según el estudio nutricional ANIBES, realizado en una muestra representativa de la población española, la leche, además de ser la principal fuente dietética de calcio, fósforo y vitamina B₂ para toda la población, también se encuentra entre las 5 primeras fuentes de nutrientes relacionados con el buen funcionamiento del SI: en concreto, es la 5.^a fuente de vitamina A y folatos, y la 4.^a fuente de proteínas de alto valor biológico, vitamina B₆, Zn, vitamina C y omega-3, siendo especialmente destacable la posición ocupada para estos 2 últimos nutrientes, ya que no es un alimento especialmente rico en ellos en comparación con las frutas y verduras o los pescados azules, respectivamente. Sin embargo, al ser la leche un alimento consumido diariamente, contribuye de manera importante a la ingesta total de estos nutrientes en la dieta de la población. Por último, cabe señalar que es la tercera fuente dietética de vitamina B₁₂ y vitamina D, y la segunda fuente de magnesio (15).

Además, un porcentaje considerable de los requerimientos diarios de estos nutrientes se cubre con el consumo de un vaso de leche. Llegados a este punto, también es importante reflexionar acerca de la importancia que pueden tener las leches enriquecidas con vitaminas y minerales u otros nutrientes en la cobertura de los requerimientos nutricionales. La figura 1 muestra, a modo de ejemplo, el porcentaje de cobertura de un vaso (250 mL) de leche semidesnatada sin enriquecer y de un vaso de leche semidesnatada enriquecida en vitaminas y minerales en una mujer de 28 años poco activa, tomando como valores de referencia (VR) de los nutrientes los establecidos por Ortega y cols. (16) a excepción del cobre, para el que se han tomado los establecidos por la EFSA (17). La composición nutricional de las leches se ha tomado del software de valoración dietética DIAL v.3.11.12[®] (14). Como se puede observar, teniendo en cuenta aquellos micronutrientes de interés para el SI, un vaso de leche semidesnatada sin enriquecer aporta más de un 15 % de los VR de proteínas (18,3 %) y vitamina B₁₂ (31,3 %), mientras que un vaso de leche semidesnatada enriquecida aporta más de un

15 % de los VR de proteínas (23,8 %), vitamina A (37,5 %), vitamina E (46,9 %), vitamina B₁₂ (31,3 %) y folatos (18,8 %).

Además, es importante señalar que un vaso de leche semidesnatada enriquecida aporta un 13,3 % de los VR de vitamina D, mientras que la leche no enriquecida solo aporta un 0,3 %. Teniendo en cuenta la gran cantidad de población que presenta deficiencias nutricionales con respecto a la vitamina D, este hecho refleja la importancia que puede tener esta fuente alimentaria para cubrir los requerimientos de esta vitamina en la población. De hecho, en un estudio nutricional reciente, realizado en un colectivo infantil representativo de la población española, perteneciente al estudio EsNuPI (18), se observó cómo al analizar las fuentes alimentarias de vitamina D en la dieta del colectivo, las leches ocupan el primer lugar, aportando el 37,8 % de la vitamina D de los niños y niñas que tomaban leches no enriquecidas, y el 72,8 % de la vitamina D en el caso de los que tomaban leches enriquecidas.

CONCLUSIÓN

Son muchos los nutrientes y compuestos bioactivos relacionados con el correcto funcionamiento del SI. Por ello, el mantenimiento de una dieta variada y equilibrada parece ser clave para alcanzar sus requerimientos.

La leche, es un alimento de alto valor nutricional que contiene nutrientes y compuestos bioactivos beneficiosos para la salud y el SI. Se recomienda consumirla diariamente dentro de una dieta equilibrada y de hábitos de vida saludables, donde el consumo de lácteos sea de 2-3 raciones/día.

Las leches enriquecidas podrían ser una buena alternativa para aumentar la ingesta de algunos micronutrientes de gran importancia para el SI y, en especial, de algunos de ellos, como la vitamina D, de los que un gran porcentaje de la población presenta deficiencias nutricionales.

BIBLIOGRAFÍA

- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020;12:236. DOI: 10.3390/nu12010236
- Chen O, Mah E, Dioum E, Marwaha A, Shanmugam S, Malleshi N, et al. The Role of Oat Nutrients in the Immune System: A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13(4):1048. DOI: 10.3390/nu13041048
- Arruda de Souza Monnerat J, Ribeiro de Souza P, Monteiro da Fonseca Cardoso L, Dario Mattos J, de Souza Rocha G, Frauches Medeiros R. Micronutrients and bioactive compounds in the immunological pathways related to SARS-CoV-2 (adults and elderly). *Eur J Nutr* 2021;60(2):559-79. DOI: 10.1007/s00394-020-02410-1
- EU Register on Nutrition and Health Claims. [acceso 7 mayo 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search
- Punia H, Tokas J, Malik A, Sangwan S, Baloda S, Singh N, et al. Identification and Detection of Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: Remarks about Agro-Foods. *Molecules* 2020;25(15):3328. DOI: 10.3390/molecules25153328
- Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020;12(6):1562. DOI: 10.3390/nu12061562

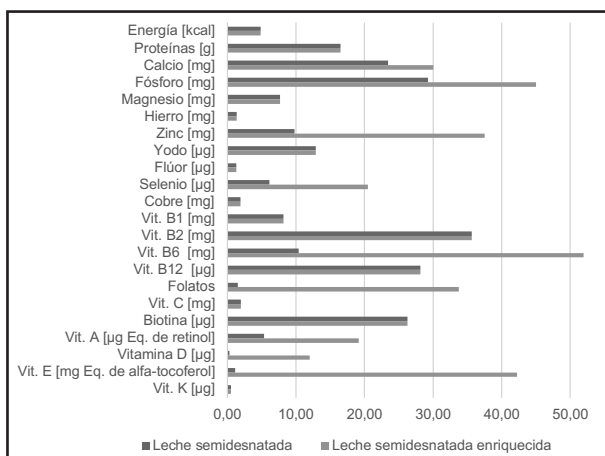


Figura 1.

Contribución a la requerimientos diarios de algunos nutrientes (%) de una mujer de 28 años poco activa con un vaso de leche semidesnatada natural frente a uno de leche enriquecida.

7. Rascón-Cruz Q, Espinoza-Sánchez EA, Siqueiros-Cendón TS, Nakamura-Bencomo SI, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF. Lactoferrin: A Glycoprotein Involved in Immunomodulation, Anticancer, and Antimicrobial Processes. *Molecules* 2021;26(1):205. DOI: 10.3390/molecules26010205
8. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020;12(4):1181. DOI: 10.3390/nu12041181
9. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):5028. DOI: 10.3390/ijms20205028
10. Ding S, Jiang H, Fang J. Regulation of Immune Function by Polyphenols. *J Immunol Res* 2018;2018:1264074. DOI: 10.1155/2018/1264074
11. Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol* 2019;9:3160. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03160
12. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango. *Nutrients* 2020;12(3):818. DOI: 10.3390/nu12030818
13. Aparicio A, Ortega RM, Requejo AM. Guías en alimentación: consumo aconsejado de alimentos. En: *Nutriguía. Manual de Nutrición Clínica. Capítulo 2*. Ortega RM y Requejo AM, eds. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2015. pp. 27-42.
14. Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Requejo AM, Aparicio A, Molinero LM. 2013. Programa DIAL para valoración de dietas y cálculos de alimentación (para Windows, versión 3.11.12). Departamento de Nutrición (UCM) y Alceingeniería, S.A. Madrid, España. Disponible en: <http://www.alceingenieria.net/nutricion/descarga.htm>. Último acceso: [30/04/2021].
15. Fundación Española de la Nutrición (FEN). Datos y Resultados del estudio ANIBES. [acceso 12 mayo 2021]. Disponible en: https://www.fen.org.es/anibes/es/datos_resultados
16. Ortega RM, Navia B, López-Sobaler AM, Aparicio A. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Departamento de Nutrición, Universidad Complutense, Madrid; 2014.
17. EFSA (European Food Safety Authority). Dietary Reference Values for nutrients. Summary Report. EFSA supporting publication; 2017:e15121. p. 98.
18. Cuadrado-Soto E, López-Sobaler AM, Jiménez-Ortega AI, Aparicio A, Bermejo LM, Hernández-Ruiz Á, et al. Usual Dietary Intake, Nutritional Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D of Spanish Children Aged One to <10 Years. Findings from the EsNuPI Study. *Nutrients* 2020;16;12(6):1787. DOI: 10.3390/nu12061