

# Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación a la evaluación del riesgo de la ingesta inadecuada de minerales (metales) antioxidantes en complementos alimenticios que puede dar lugar a efectos prooxidantes: cobre, manganeso, selenio y zinc

Número de referencia: AESAN-2022-005

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 29 de junio de 2022

## Grupo de trabajo

**Magdalena Rafecas Martínez (Coordinadora), Irene Bretón Lesmes, Araceli Díaz Perales, Ángel Gil Izquierdo, María del Puy Portillo Baquedano y Ana María Rivas Velasco**

## Comité Científico

**Carlos Alonso Calleja**

Universidad de León

**Carlos M. Franco Abuín**

Universidade de Santiago de Compostela

**Sonia Marín Sillué**

Universitat de Lleida

**Magdalena Rafecas Martínez**

Universitat de Barcelona

**Houda Berrada Ramdani**

Universitat de València

**Ángel Gil Izquierdo**

Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Francisco J. Morales Navas**

Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**María del Carmen Recio Iglesias**

Universitat de València

**Irene Bretón Lesmes**

Hospital Gregorio Marañón de Madrid

**María José González Muñoz**

Universidad de Alcalá de Henares

**Victoria Moreno Arribas**

Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Ana María Rivas Velasco**

Universidad de Granada

**Araceli Díaz Perales**

Universidad Politécnica de Madrid

**Isabel Hernando Hernando**

Universitat Politècnica de València

**Silvia Pichardo Sánchez**

Universidad de Sevilla

**Gloria Sánchez Moragas**

Consejo Superior de Investigaciones Científicas

**Pablo Fernández Escámez**

Universidad Politécnica de Cartagena

**Esther López García**

Universidad Autónoma de Madrid

**María del Puy Portillo**

**Baquedano**  
Universidad del País Vasco

**Antonio Valero Díaz**

Universidad de Córdoba

## Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

**Gestión técnica del informe AESAN:** Paula Arrabal Durán

## Resumen

El término antioxidante se refiere, de forma general, a la propiedad de algunas sustancias de prevenir el daño oxidativo. El estrés oxidativo es uno de los mecanismos etiopatogénicos de un elevado número de patologías que presentan una alta prevalencia en nuestra sociedad y numerosos estudios se han encaminado en los últimos años a demostrar las propiedades beneficiosas de la ingesta de compuestos potencialmente antioxidantes, promoviendo y alentando el consumo de es-

tas sustancias. Por ello, tanto el interés de los consumidores hacia la ingesta de sustancias con propiedades antioxidantes como la oferta de alimentos y complementos alimenticios que poseen pretendidos efectos antioxidantes se han visto incrementados notablemente. Por otro lado, algunas sustancias antioxidantes han mostrado comportamientos contradictorios ya que, en determinadas dosis o condiciones, pueden resultar prooxidantes.

Los metales divalentes cobre, manganeso, selenio y zinc han demostrado contribuir a la protección de las células frente al daño oxidativo actuando como cofactores de sistemas enzimáticos antioxidantes. Estos minerales cuentan con la aprobación de declaraciones de propiedades saludables relacionadas con la protección de las células frente al daño oxidativo en el marco reglamentario europeo.

La suplementación de cobre, manganeso, selenio y zinc a través de alimentos enriquecidos y complementos alimenticios en la población adulta sana resulta ser segura en las condiciones establecidas por la normativa europea. Por otra parte, la bibliografía científica sugiere que estos metales, en determinadas dosis o condiciones, podrían tener efectos prooxidantes. Se recomienda la realización de estudios con una adecuada metodología para evaluar en profundidad estos efectos y bajo qué condiciones se producen, así como los efectos adversos que pudieran derivarse de los mismos.

Además, en el caso de mujeres embarazadas o lactantes, niños, ancianos y personas con determinadas patologías, solo deben consumirse complementos tras haberlo consultado con un profesional sanitario, ya que hay poca información sobre la seguridad de muchas sustancias en estas etapas y, a veces, pueden tener interacciones con medicamentos. En ningún caso deben sustituir al uso de medicamentos sin una supervisión médica adecuada.

Las cantidades máximas de minerales que se podrían usar en los complementos alimenticios por dosis diaria de consumo recomendada por el fabricante, así como la que se podrían añadir a los alimentos, se deberían establecer teniendo en cuenta los niveles máximos de seguridad de vitaminas y minerales y la ingesta de vitaminas y minerales a partir de otras fuentes de alimentación, tal y como ya prevé la Directiva 2002/46/CE sobre complementos alimenticios y el Reglamento (CE) N° 1925/2006, sobre la adición de vitaminas, minerales y otras sustancias determinadas a los alimentos.

### Palabras clave

Metales, minerales, cobre, manganeso, selenio, zinc, antioxidante, prooxidante, complementos alimenticios.

## **Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the risk assessment of inadequate intake of antioxidant minerals (metals) in food supplements that can lead to prooxidant effects: copper, manganese, selenium and zinc**

### **Abstract**

The term antioxidant generally refers to the property of some substances to prevent oxidative damage. Oxidative stress is one of the etiopathogenic mechanisms of a large number of pathologies with high prevalence in our society, and numerous studies have been directed in recent years to demonstrate the beneficial properties of the intake of compounds with antioxidant potential, promoting and encouraging their consumption. Therefore, consumer interest in the use of substances with antioxidant properties and the supply of foods and food supplements with alleged antioxidant effects have increased considerably. On the other hand, some antioxidants have shown contradictory behaviours since, in certain doses or conditions, they can become prooxidants.

The divalent metals copper, manganese, selenium and zinc have been demonstrated to contribute to the protection of cells against oxidative damage by acting as cofactors of antioxidant enzyme systems. These minerals have approved health claims related to the protection of cells against oxidative damage under the European regulatory framework.

The supplementation of copper, manganese, selenium and zinc through fortified foods and food supplements in the healthy adult population is safe under the conditions laid down by European regulations. On the other hand, scientific literature suggests that these metals could have prooxidant effects in certain doses or conditions. It is recommended that studies be carried out with an adequate methodology to evaluate these effects thoroughly and under which conditions they occur, as well as the adverse effects that could derive from them.

In addition, for pregnant or lactating women, children, the elderly and people with certain pathologies, supplements should only be taken after consultation with a health professional since there is little information on the safety of many substances in these stages and, sometimes, there may be interactions with medications. In no case should they replace the use of medicines without proper medical supervision.

The maximum amounts of minerals that could be used in food supplements per daily intake as recommended by the manufacturer, as well as the amount that could be added to foods, should be established taking into account the maximum safe levels of vitamins and minerals and the intake of vitamins and minerals from other food sources, as already provided for in Directive 2002/46/EC on food supplements and Regulation (EC) No. 1925/2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods.

### **Key words**

Metals, minerals, copper, manganese, selenium, zinc, antioxidant, prooxidant, food supplements.

### **Cita sugerida**

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) Rafecas, M., Bretón, I., Díaz, A., Gil, Á., Portillo, M.P. y Rivas, A.M. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación a la evaluación del riesgo de la ingesta inadecuada de minerales (metales) antioxidantes en complementos alimenticios que puede dar lugar a efectos prooxidantes: cobre, manganeso, selenio y zinc. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2022, 36, pp: 85-111.

## 1. Introducción

El término antioxidante se refiere, de forma general, a la propiedad de algunas sustancias de prevenir el daño oxidativo. Aunque hay evidencias de que una dieta rica en frutas y vegetales es saludable y previene diversas enfermedades, no está claro si ello está relacionado con la cantidad de antioxidantes en estos alimentos o con otros factores. Por otro lado, los complementos alimenticios con antioxidantes no han demostrado una disminución del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares o cáncer (NCCIH, 2013) (Aune et al., 2018).

Sin embargo, en los últimos años, tanto el interés de los consumidores hacia la ingesta de sustancias con propiedades antioxidantes como la oferta de la industria de alimentos y complementos alimenticios que poseen pretendidos efectos antioxidantes se han visto incrementados notablemente. Un ejemplo de lo anterior es que, de los 509 complementos alimenticios notificados en España desde 2007 hasta 2021 que contienen “antiox” o “detox” en su nombre comercial, cerca de un 40 % han sido notificados en los últimos 5 años. Muchos de estos complementos contienen metales divalentes (cobre, manganeso, selenio y zinc) en su composición, así como otros compuestos y extractos de plantas muy diversas.

Numerosos estudios se han encaminado en los últimos años a demostrar las propiedades beneficiosas de la ingesta de compuestos potencialmente antioxidantes, promoviendo y alentando el consumo de estas sustancias. En este sentido, se han presentado en la Unión Europea, en el marco del Reglamento (CE) N° 1924/2006 (UE, 2006a), relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos, un gran número de solicitudes de declaraciones de propiedades saludables de diferentes sustancias basándose en el poder antioxidante o de protección frente al daño oxidativo. Sin embargo, solo las declaraciones de 8 de estas sustancias cuentan con un informe favorable de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA).

Por otro lado, algunas sustancias antioxidantes han mostrado comportamientos contradictorios ya que, en determinadas dosis o condiciones, pueden resultar prooxidantes. En este sentido, en informes anteriores sobre condiciones de uso de determinadas sustancias para ser empleadas en complementos alimenticios, el Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha advertido de que, en el caso de algunas sustancias con acción antioxidante, debe tenerse en cuenta que en ciertas condiciones como son consumo de dosis elevadas, cambios en el pH o la presencia de determinadas sustancias, estos compuestos pueden comportarse como prooxidantes (AESAN, 2012, 2013, 2014, 2015, 2017).

Si a esto se le une el hecho de que los complementos alimenticios que contienen antioxidantes, aunque cuenten con una regulación específica, se pueden adquirir de forma libre, que hay una buena parte de la población muy proclive a consumir este tipo de productos, y que también existe un amplio mercado de alimentos enriquecidos con este tipo de sustancias, el aporte de dieta diaria-complementos alimenticios-alimentos enriquecidos podría facilitar que se superen los límites de seguridad que supongan el paso de un beneficio a un perjuicio para la salud del consumidor. En concreto, las dosis que aportan los complementos alimenticios son, en líneas generales, muy superiores a las que aportan los alimentos enriquecidos.

En un muestreo no exhaustivo realizado sobre los complementos alimenticios que contienen las palabras “antiox” o “detox” en su nombre comercial y que se encuentran registrados en el Registro General Sanitario de Empresas Alimentarias y Alimentos (RGSEAA), se ha analizado la composición

de los complementos notificados en 2019, 2020 y 2021 (98 en total). Entre estos productos, los hay que contienen una mezcla de extractos de plantas, y los hay que contienen vitaminas y minerales (solos o acompañados de extractos de plantas). Entre los segundos, los hay que contienen metales divalentes (en concreto un 32 % de los 98).

Por todo ello, la AESAN ha solicitado al Comité Científico que realice una evaluación del riesgo de la ingesta inadecuada de minerales antioxidantes como complementos alimenticios que puede dar lugar a efectos prooxidantes: cobre, manganeso, selenio y zinc, a fin de determinar si cabe realizar recomendaciones en este sentido, teniendo en cuenta las características de la dieta de la población en España.

## 2. Declaraciones de propiedades saludables de sustancias con un pretendido efecto antioxidante

Como se indicaba anteriormente, una muestra del interés que presentan las sustancias con un pretendido efecto antioxidante son las numerosas declaraciones de propiedades saludables que se han presentado para su autorización en el marco del Reglamento (CE) N° 1924/2006 (UE, 2006a).

Este Reglamento pretende garantizar que las declaraciones de propiedades saludables sean veraces, claras, fiables y útiles para el consumidor a la hora de elegir una dieta saludable y, por ello, regula las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables que pueden utilizarse en el etiquetado, la presentación y la publicidad de alimentos comercializados en la Unión Europea.

En este sentido, el artículo 5 del citado Reglamento establece que solamente se autorizará el uso de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables si se cumplen determinadas condiciones generales referidas, por ejemplo, a si se ha demostrado que la presencia, ausencia o contenido reducido, en un alimento o una categoría de alimentos, de un nutriente u otra sustancia respecto del cual se efectúa la declaración posee un efecto nutricional o fisiológico benéfico, establecido mediante pruebas científicas generalmente aceptadas. También deben cumplirse determinadas condiciones respecto al nutriente o sustancia acerca del cual se efectúa la declaración, referidas a su contenido en el producto final o si está en una forma asimilable por el organismo (UE, 2006a).

En el caso de las declaraciones de propiedades saludables, solamente se permiten las declaraciones si se incluye determinada información en el etiquetado o, de no existir este, en la presentación y la publicidad (UE, 2006a):

- a) una declaración en la que se indique la importancia de una dieta variada y equilibrada y un estilo de vida saludable;
- b) la cantidad de alimento y el patrón de consumo requeridos para obtener el efecto benéfico declarado;
- c) en su caso, una declaración dirigida a las personas que deberían evitar el consumo del alimento; y
- d) una advertencia adecuada en relación con los productos que pueden suponer un riesgo para la salud si se consumen en exceso.

Las solicitudes de autorización de estas declaraciones son presentadas ante las autoridades nacionales competentes de cada Estado miembro de la Unión Europea, que las transmiten a la EFSA para su valoración y emisión de un dictamen. Este dictamen se remite a la Comisión Europea y a los

Estados miembros para una toma de decisión respecto a la solicitud. Estas declaraciones de propiedades saludables fueron aprobadas al amparo del artículo 13 del Reglamento (CE) N° 1924/2006 (UE, 2006a), en el Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión, por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y salud de los niños (UE, 2012).

En el momento de redacción del presente informe, existen 277 declaraciones de propiedades saludables autorizadas.

En cuanto a las declaraciones de propiedades saludables que se refieren a la protección frente al daño oxidativo de determinadas sustancias, la EFSA dictaminó que las declaraciones basadas en la capacidad de eliminación de los radicales libres *in vitro* se refieren a una propiedad medida en modelos, y no se ha establecido que esta capacidad ejerza un efecto fisiológico beneficioso en humanos, tal y como se requiere en el Reglamento (CE) N° 1924/2006 (UE, 2006a). Por ello, las declaraciones de propiedades saludables que fueron presentadas bajo el artículo 13 dicho Reglamento, después de un estudio y debate minucioso en el seno del Grupo de Trabajo de la Comisión, fueron autorizadas en los términos de “protección frente al daño oxidativo”, pero no con los términos “antioxidante”, “pro antioxidante” o similares (EFSA, 2017). De las 277 declaraciones de propiedades saludables que cuentan con un informe favorable de la EFSA y han sido autorizadas, 8 se refieren a la protección frente al daño oxidativo de determinadas sustancias. De entre estas declaraciones, las referidas a metales divalentes se recogen en la Tabla 1. En el Reglamento (UE) N° 432/2012 (UE, 2012), se establecen una serie de condiciones de uso para cada una de estas declaraciones. En concreto, para cobre, manganeso, riboflavina, selenio, vitamina C, vitamina E y zinc, se establece que la declaración referida a la contribución de la protección de las células frente al daño oxidativo solo puede utilizarse respecto a alimentos que son, como mínimo, fuente de dichos nutrientes de acuerdo con la declaración “Fuente de [nombre de las vitaminas] y/o [nombre de los minerales]” que figura en el anexo del Reglamento (CE) N° 1924/2006 (UE, 2006a), es decir, el producto ha de contener como mínimo una cantidad significativa de vitaminas o minerales tal como se define en el anexo XIII del Reglamento (UE) N° 1169/2011 (UE, 2011) (al menos un 15 % de la cantidad recomendada y suministrada por 100 g o 100 ml o por envase si este contiene una única porción) o una cantidad establecida por las excepciones concedidas en virtud del artículo 7 del Reglamento (CE) N° 1925/2006 (UE, 2006b).

**Tabla 1.** Declaraciones de propiedades saludables en relación con la protección frente al daño oxidativo autorizadas en la Unión Europea para minerales/metales divalentes (UE, 2012)

Sustancia	Declaraciones de propiedades saludables autorizadas relacionadas con la protección frente al daño oxidativo	Nº de solicitudes presentadas a la EFSA	Opinión de la EFSA
Cobre	El cobre contribuye a la protección de las células frente al daño oxidativo	2	EFSA (2009a)
Manganeso	El manganeso contribuye a la protección de las células frente al daño oxidativo	1	EFSA (2009b)
Selenio	El selenio contribuye a la protección de las células frente al daño oxidativo	10	EFSA (2009c) EFSA (2010)
Zinc	El zinc contribuye a la protección de las células frente al daño oxidativo	2	EFSA (2009d)

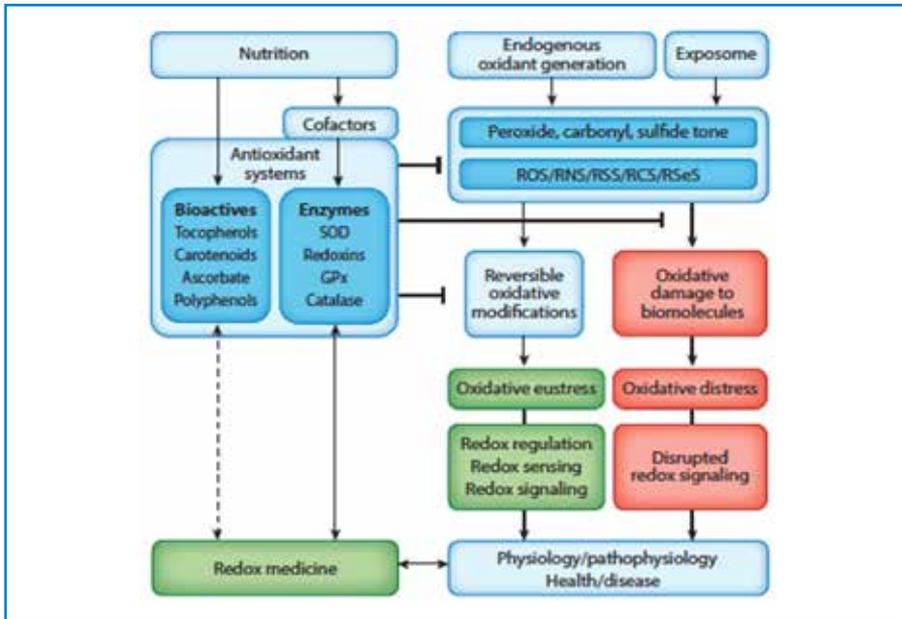
Otras declaraciones solicitadas respecto a sustancias con pretendidos efectos de tipo antioxidante y que no han obtenido un dictamen favorable se referían a propiedades de antienvjecimiento o a la protección de la piel frente al daño foto-oxidativo inducido por la radiación ultravioleta. Las 20 solicitudes que se referían literalmente a un pretendido efecto antioxidante han sido rechazadas por la EFSA por diversas razones, entre las que se encuentran que la declaración se basaba en la capacidad de inhibir (*scavenging*) radicales libres *in vitro*, pero no se había demostrado que esta capacidad como tal ejerciera un efecto fisiológico beneficioso en humanos, o bien no se había demostrado una relación causa-efecto entre el consumo de estas sustancias y el efecto fisiológico beneficioso.

En la Tabla 2 se incluyen las declaraciones de propiedades saludables autorizadas para cobre, manganeso, selenio y zinc conforme al Reglamento (UE) N° 432/2012 (UE, 2012).

<b>Declaración</b>	<b>Cobre</b>	<b>Manganeso</b>	<b>Selenio</b>	<b>Zinc</b>
Contribuye a la espermatogénesis normal			x	
Contribuye a la fertilidad y reproducción normales				x
Contribuye a la formación normal del tejido conectivo		x		
Contribuye a la función cognitiva normal				x
Contribuye a la función tiroidea normal			x	
Contribuye a la pigmentación normal de la piel	x			
Contribuye a la pigmentación normal del cabello	x			
Contribuye a la protección de las células frente al daño oxidativo	x	x	x	x
Contribuye a la síntesis normal del ADN				x
Contribuye a la síntesis proteínica normal				x
Contribuye al equilibrio ácido-base normal				x
Contribuye al funcionamiento normal del sistema inmunitario	x		x	x
Contribuye al funcionamiento normal del sistema nervioso	x			
Contribuye al mantenimiento de la piel en condiciones normales				x
Contribuye al mantenimiento de la visión en condiciones normales				x
Contribuye al mantenimiento de las uñas en condiciones normales			x	x
Contribuye al mantenimiento de los huesos en condiciones normales		x		x
Contribuye al mantenimiento de niveles normales de testosterona				x
Contribuye al mantenimiento del cabello en condiciones normales			x	x
Contribuye al mantenimiento del tejido conectivo en condiciones normales	x			
Contribuye al metabolismo energético normal	x	x		
Contribuye al metabolismo normal de la vitamina A				x
Contribuye al metabolismo normal de los ácidos grasos				x
Contribuye al metabolismo normal de los hidratos de carbono				x
Contribuye al metabolismo normal de los macronutrientes				x
Contribuye al proceso de división celular				x
Contribuye al transporte normal de hierro en el organismo	x			

### 3. Bases bioquímicas del estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un proceso que se produce en nuestro organismo debido a un exceso de radicales libres y a la falta de antioxidantes para contrarrestarlos. Es decir, se trata de un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (*Reactive Oxygen Species*, ROS) y la capacidad de un sistema biológico de neutralizar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante (Pizzino et al., 2017). En la Figura 1 se observa la cascada de la alteración entre el equilibrio entre antioxidantes y prooxidantes (Sies et al., 2019).



**Figura 1.** Cascada de alteración entre el equilibrio entre antioxidantes y prooxidantes. Los cofactores incluyen micronutrientes e iones metálicos. Las redoxinas son los sistemas tioredoxina, glutarredoxina y peroxirredoxina. La generación de oxidantes endógenos incluyen la cadena respiratoria, las oxidaciones lipídicas y otros. Abreviaturas: GPx, glutation peroxidasa; RCS, especies reactivas carbonilo; RNS, especies reactivas de nitrógeno; ROS, especies reactivas de oxígeno; RSeS, especies reactivas de selenio; RSS, especie reactivas de azufre; SOD, superóxido dismutasa. **Fuente:** (Sies et al., 2019).

Se trata de especies químicas que contienen uno o más electrones, que realizan su recorrido orbital de manera impar, lo cual trae consigo una gran inestabilidad del equilibrio molecular, que solo se restablece cuando de sus proximidades logran sustraer el electrón requerido para constituir la indispensable paridad electrónica. Entre las principales especies reactivas de oxígeno destacan el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el radical hidroxilo ( $OH^*$ ), el oxígeno singlete ( $^1O_2$ ) y el ácido hipocloroso (HClO).

Un compuesto se transforma en radical libre cuando pierde un electrón, cuando gana un electrón y en la fisión simétrica de los compuestos covalentes, donde cada fragmento retiene un electrón impar, como acontece típicamente en la lipoperoxidación. Esta situación genera una inestabilidad

energética, circunstancia que hace que tiendan a reaccionar con otras moléculas captando electrones (oxidando) y generando una nueva inestabilidad en las mismas, lo cual puede desencadenar una reacción en cadena (Cheeseman y Slater, 1993).

En condiciones normales en organismos aeróbicos, la fuente más importante de este tipo de sustancias es probablemente la pérdida de oxígeno activado de las mitocondrias durante el funcionamiento normal de la respiración oxidativa. Este fenómeno tiene lugar a nivel de la cadena de transporte de electrones, que es la última etapa de producción de protones de alta energía, y cuyo pasaje a través de la membrana interna mitocondrial genera un gradiente eléctrico que aporta la energía necesaria para formar el ATP o adenosina trifosfato. Además, el mal funcionamiento de las mitocondrias también puede elevar la producción especies reactivas de oxígeno, por lo que funciones indispensables biológicas, como el metabolismo de los alimentos, y el ejercicio e innumerables patologías corporales están estrechamente ligadas con la producción los mismos. Otras fuentes son los peroxisomas, muy ricos en oxidasas y que generan  $H_2O_2$ , que es depurado por enzimas específicas (catalasas) y transformado en agua (Browning y Horton, 2004).

Los leucocitos polimorfonucleares constituyen también una fuente importante de especies reactivas de oxígeno cuando se activan por diversas proteínas que actúan específicamente sobre ellos, como son las interleuquinas. Esta situación se da particularmente en los procesos inflamatorios (Franzini et al., 1993).

Metales tales como cobalto, cobre, cromo, hierro y vanadio son capaces de hacer ciclos redox en los que un solo electrón puede ser aceptado o donado por el metal. Esta acción cataliza reacciones que pueden producir especies reactivas de oxígeno (Ballester, 1996). La mayoría de las enzimas que producen las especies reactivas de oxígeno contienen uno de estos metales. La presencia de estos metales en los sistemas biológicos sin estar en forma de complejo (es decir, no asociado a una proteína u otro tipo de protección del complejo metálico) puede aumentar significativamente el nivel de estrés oxidativo.

Determinados compuestos orgánicos también pueden producir especies reactivas de oxígeno. El estrés oxidativo generado por el agente reductor ácido úrico puede estar implicado en los accidentes cerebrovasculares y el síndrome metabólico (Lanaspa et al., 2012) (Gherghina et al., 2022). Del mismo modo, la producción de especies reactivas de oxígeno en presencia de homocisteína en homocisteinuria, así como en arteriosclerosis y accidentes cerebrovasculares (Guieu et al., 2022).

Las especies reactivas de oxígeno también se originan a partir de alteraciones ambientales como la exposición a radiaciones ionizantes, rayos X-gamma, luz ultravioleta, contaminantes atmosféricos (ozono, óxido nitroso, monóxido de carbono, dióxido de azufre, tetracloruro de carbono, refinerías, fábricas de papel), combustión de compuestos orgánicos con producción de humo (carnes, cigarrillos, polución industrial), xenobióticos (plaguicidas, herbicidas, fungicidas) y algunos fármacos (paracetamol).

El estrés oxidativo puede dañar los componentes de las células (proteínas, lípidos y ADN), afectando negativamente a sus funciones (Monaghan et al., 2009). Si se trata de los lípidos (ácidos grasos insaturados), se dañan las estructuras ricas en ellos como las membranas celulares y las lipoproteínas. En las primeras se altera la permeabilidad conduciendo al edema y la muerte celular y en la segunda, la oxidación de la LDL, génesis de la placa aterosclerótica.

En el caso de las proteínas, se oxidan preferentemente los aminoácidos (fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y metionina) y, como consecuencia, se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, fragmentación de la proteína y formación de grupos carbonilos, impidiendo el normal desarrollo de sus funciones (transportadores iónicos de membranas, receptores y mensajeros celulares, enzimas que regulan el metabolismo celular, etc.).

El daño a los ácidos nucleicos produce bases modificadas, lo que tiene serias consecuencias en el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis por una parte, o la pérdida de expresión por daño al gen específico, por otra.

El estrés oxidativo participa en los mecanismos etiopatogénicos primarios de un elevado número de patologías que presentan una alta prevalencia en nuestra sociedad, como es el caso de la aterosclerosis, el cáncer, la diabetes, las patologías neurodegenerativas (Cui et al., 2004) como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson (Reale et al., 2012) y la enfermedad de Alzheimer (Behl, 2005), o la periodontitis (Sczeganik et al., 2020), y están claramente relacionadas con el envejecimiento (Olanow, 1993) (Pisoschi y Pop, 2015).

Sin embargo, las especies reactivas de oxígeno pueden resultar, bajo ciertas circunstancias, beneficiosas. Así, pueden actuar como mensajeros en la señalización celular, el crecimiento, la diferenciación celular, la eliminación de células infectadas o malignas y la destrucción de organismos patógenos (Niki, 2014). No obstante, deben mantenerse en niveles adecuados, ya que su producción excesiva, como se ha expuesto, puede generar estrés oxidativo y daño celular (Venza et al., 2021) (Zahra et al., 2021).

#### 4. Sustancias antioxidantes y su mecanismo de acción

Los alimentos que forman parte habitual de nuestra dieta contienen diversos nutrientes, algunos de los cuales ofrecen una clara protección frente al estrés oxidativo. Entre ellos, cabe señalar algunas vitaminas, como la vitamina C, los diversos isómeros de tocoferoles y tocotrienoles y los precursores de vitamina A, y algunos metales como cobre, manganeso, selenio y zinc.

Las sustancias antioxidantes pueden actuar en cinco niveles diferentes (Monaghan et al., 2009).

El primer nivel consiste en evitar la reducción univalente del oxígeno mediante sistemas enzimáticos capaces de efectuar la reducción tetravalente consecutiva sin liberar los intermediarios parcialmente reducidos. Esto lo logra con gran eficiencia el sistema citocromo-oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial, responsable de más del 90 % de la reducción del oxígeno en el organismo humano.

El segundo nivel lo constituyen enzimas especializadas en captar el radical anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ).

El tercer nivel hace referencia a un grupo de enzimas especializadas en neutralizar el peróxido de hidrógeno. Entre ellas está la catalasa, que se encuentra en los peroxisomas.

En el cuarto nivel, el radical hidroxilo puede ser neutralizado por el alfa-tocoferol o el alfa-tocotrienol, que son las formas biológicamente activas de la vitamina E, y que por su hidrofobicidad se encuentra en las membranas biológicas, donde su protección es particularmente importante. También la vitamina C o ácido ascórbico que es un agente reductor o donador de electrones y reacciona rápidamente con el radical  $OH^{\cdot}$ .

Finalmente, una vez producido el daño molecular, existe un quinto nivel de defensa que consiste en la reparación. Está demostrado que las especies reactivas de oxígeno son capaces de provocar

rupturas de la cadena de ADN e inducir la mutagénesis, pero existen mecanismos enzimáticos de reparación que permiten restablecer la información genética.

Los antioxidantes se pueden clasificar en dos categorías: sistemas enzimáticos y sistemas no enzimáticos.

Entre los sistemas enzimáticos antioxidantes nos encontramos:

- Superóxido dismutasa: enzima que cataliza la conversión del anión superóxido a peróxido de hidrógeno. Se han descrito varias formas moleculares: SOD-1, que actúa en el citosol y requiere cobre y zinc; SOD-2, que actúa en la mitocondria y precisa manganeso y SOD-3, que actúa en el espacio extracelular y requiere cobre y zinc (Miao y St. Clair, 2009).
- Glutatión peroxidasa: localizada en el citosol y en la mitocondria, emplea selenio como cofactor. Cataliza la metabolización del peróxido de hidrógeno.
- Catalasa: localizada en los peroxisomas, cataliza la metabolización del peróxido de hidrógeno.

La actividad de estas enzimas depende de la disponibilidad de los oligoelementos con acción antioxidante (cobre, manganeso, selenio y zinc).

Entre los sistemas antioxidantes no enzimáticos encontramos determinadas moléculas que reaccionan directamente con las especies reactivas de oxígeno, evitando el daño a otras moléculas. Los más relevantes son la vitamina E, localizada en la membrana, el ácido dehidroascórbico, el glutatión, los carotenos, el ácido úrico, la taurina y los flavonoides.

El antioxidante, al reaccionar con un radical libre, le cede un electrón oxidándose a su vez y transformándose en un radical libre débil no tóxico y que, en algunos casos, como la vitamina E, puede regenerarse a su forma primitiva por la acción de otros antioxidantes. No todos los antioxidantes actúan de esta manera, los llamados antioxidantes enzimáticos catalizan o aceleran reacciones químicas que utilizan sustratos que a su vez reaccionan con los radicales libres. Cada antioxidante posee una afinidad hacia un determinado radical libre o hacia varios.

Pero estos antioxidantes también pueden tener un comportamiento prooxidante dependiendo de diversos factores como la dosis (cantidad ingerida), el tipo de antioxidante y la matriz (componentes de los alimentos) en la que se encuentre. Así, son numerosos los estudios que muestran los efectos beneficiosos del empleo de antioxidantes, pero también algunos muestran el efecto contrario (Martin y Appel, 2010) (NCCIH, 2013).

## 5. Metales con efectos antioxidantes/prooxidantes

Dentro de los metales antioxidantes con potenciales efectos prooxidantes, podemos encontrar el cobre, el manganeso, el selenio y el zinc, los cuales se detallan a continuación.

### 5.1 Cobre

#### 5.1.1 Funciones bioquímicas

El cobre es un oligoelemento esencial que se encuentra formando parte del centro proteico catalíticamente activo de numerosas metaloenzimas (cuproenzimas), las cuales desempeñan un papel fundamental en las reacciones de óxido-reducción y de transferencia de electrones. Existen

cerca de 12 cuproproteínas en los humanos que participan en un amplio espectro de funciones, entre las cuales se encuentran la citocromo C oxidasa, las aminooxidasas y la zinc/cobre-superóxido dismutasa, cuya actividad es decisiva en la reducción de la concentración de aniones superóxido, así como en la neutralización de los efectos de las especies reactivas de oxígeno (ANSES, 2016) (Collins, 2021).

### 5.1.2 Valores dietéticos de referencia (*Dietary Reference Values, DRV*)

La EFSA proporciona unos valores de ingestas adecuadas (*Adequate Intake, AI*), es decir, el valor estimado cuando no se puede establecer un valor de ingesta de referencia poblacional (*Population Reference Intake, PRI*) porque no se ha podido determinar un valor de requerimiento medio (*Average Requirement, AR*). Una ingesta adecuada (AI) es el nivel de ingesta diaria media observada en un grupo poblacional de personas aparentemente sanas que es asumido como adecuado.

En el caso del cobre, la EFSA proporciona valores de ingestas adecuadas (AI), definidas en base a la media de ingestas observadas en varios países de la Unión Europea, debido a que no hay evidencia de deficiencia de cobre en la población europea (EFSA, 2015).

Así mismo, la EFSA establece los niveles máximos de ingesta admisible (*tolerable upper intake level, UL*), es decir, los niveles más altos de ingesta diaria a la que es probable que no se observe ningún efecto adverso para la salud en la mayoría de los individuos de la población general, teniendo en cuenta todas las fuentes de la dieta (EFSA, 2006).

En la Tabla 3, se recogen ambos parámetros.

<b>Tabla 3.</b> Valores dietéticos de referencia (DRV) de cobre			
<b>Grupo poblacional</b>	<b>Edad</b>	<b>Ingestas adecuadas (<i>Adequate Intake, AI</i>) (mg/día) (EFSA, 2015)</b>	<b>Niveles máximos de ingesta admisible (<i>tolerable upper intake level, UL</i>) (mg/día) (EFSA, 2006)</b>
Lactantes	7-11 meses	0,4	No descrito
Niños	1-2 años	0,7	1
	3 años	1	1
	4-6 años	1	2
	7-9 años	1	3
	10 años	1,3 (niños) 1,1 (niñas)	3
	11-17 años	1,3 (niños) 1,1 (niñas)	4
Adultos	≥18 años	1,6 (hombres) 1,3 (mujeres)	5
Mujeres embarazadas	≥18 años	1,5	No descrito
Mujeres lactantes	≥18 años	1,5	No descrito

En el muestreo no exhaustivo realizado sobre los 98 complementos alimenticios que contienen las palabras “antiox” o “detox” en su nombre comercial y que se han notificado en el RGSEAA en 2019, 2020 y 2021, el cobre aparece en un 9,2 % de dichos complementos, con unas dosis totales diarias que varían en un rango de 400 µg/día a 1,56 mg/día.

### 5.1.3 Deficiencia de cobre

El déficit de cobre es relativamente poco frecuente. Debido al amplio rango de enzimas que usan cobre como cofactor, los síntomas de la deficiencia de cobre son diversos. Entre ellos se incluyen:

- Anemia hipocrómica microcítica.
- Leucopenia.
- Neutropenia.
- Mielodisplasia.
- Hipercolesterolemia.
- Depigmentación de la piel y del cabello.
- Formación defectuosa de elastina.
- Síntomas neurológicos, mielopatía, que puede producir un daño irreversible.
- Osteoporosis y escoliosis en niños.

En nuestro medio, la deficiencia de cobre se observa, fundamentalmente, en personas con enfermedades o situaciones que producen malabsorción (por ejemplo, enfermedad celíaca, cirugía digestiva, cirugía bariátrica) o en relación con una ingesta excesiva de zinc en forma de suplementos, el cual compite con la absorción intestinal de cobre (Nishito y Kambe, 2018) (Altarelli et al., 2019).

### 5.1.4 Riesgo de toxicidad

El cobre es un metal traza esencial que se requiere para la catálisis de varias enzimas celulares importantes. Sin embargo, dado que un exceso de cobre también puede dañar las células debido a su potencial para catalizar la generación de especies reactivas de oxígeno tóxicas, el transporte de cobre y el contenido de cobre celular están estrictamente regulados. En circunstancias normales, los mecanismos homeostáticos impiden que se produzca una sobrecarga de cobre ante una ingesta excesiva. Un exceso de cobre ha demostrado causar problemas de salud solo bajo determinadas circunstancias específicas como la enfermedad de Wilson, la cual está causada por una mutación en ATP7B, una proteína de transporte similar a la ATP7A pero que se expresa en diferentes tejidos. En esta enfermedad, la proteína es defectuosa en el hígado y la excreción es inhibida, lo que hace que el cobre se acumule inicialmente en el hígado, seguido del cerebro, corazón, riñones y ojos. La lesión hepática progresa en el tiempo hasta producir una cirrosis con insuficiencia hepática y síntomas neurológicos y psiquiátricos de gravedad variable (Członkowska et al., 2018).

Además, la toxicidad por cobre se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson (Mezzaroba et al., 2019) (Bisaglia y Bubacco, 2020) (Ejaz et al., 2020).

## 5.2 Manganeso

### 5.2.1 Funciones bioquímicas

El manganeso es un metal esencial, y es el duodécimo elemento mayoritario en la Tierra, encontrándose en una variedad de sales y, por esta razón, se distribuye en el aire, suelos y agua, lo que hace que se encuentre en legumbres, arroz y nueces, así como en cereales sin refinar, donde se encuentra en cantidades elevadas. Además, se encuentra en pescados, semillas, chocolate, té y algunas frutas, como la piña y el *açaí* (Horning et al., 2015).

El manganeso forma parte del grupo de metales divalentes, Mn (II). Sin embargo, podemos encontrar también en el organismo Mn (III), que para evitar el estrés oxidativo se reduce a Mn (II) por una ferrireductasa, para evitar un exceso de estrés oxidativo (Chen et al., 2015).

El manganeso forma parte de una multitud de enzimas, estando particularmente implicado en el metabolismo de los carbohidratos (como cofactor de enzimas como la piruvato carboxilasa o fosfoenolpiruvato carboxiquinasa e interviniendo en la síntesis y secreción de insulina) y de los lípidos (síntesis de colesterol), en la formación de cartílago y hueso (enzima glucosiltransferasa), en la cicatrización (enzima prolidasa), en la síntesis de monóxido de nitrógeno (arginasa) y en la protección antioxidante (manganeso-superóxido dismutasa). Además, se sabe que el manganeso participa en el desarrollo cerebral, estando relacionadas sus concentraciones con las alteraciones en la biología neuronal y sistema cognitivo (su exceso y deficiencia afectan al sistema nervioso) (Itokawa, 2004) (Aschner y Erikson, 2017) (Erikson y Ashner, 2019).

### 5.2.2 Valores dietéticos de referencia (DRV)

En la Tabla 4, se recogen los valores de ingestas adecuadas (AI) para el manganeso (EFSA, 2013). Según la EFSA, no se ha podido establecer unos niveles máximos de ingesta admisible (UL) para manganeso debido a los datos limitados existentes en humanos y a que no existe un NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) disponible para efectos críticos en estudios en animales (EFSA, 2006). Sin embargo, el *Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients* sí que establece un nivel máximo de ingesta admisible (UL) de 11 mg/día de manganeso obtenido de los alimentos (IOM, 2001).

Grupo poblacional	Edad	Ingestas adecuadas ( <i>Adequate Intake, AI</i> ) (mg/día) (EFSA, 2013)
Niños	7-11 meses	0,02-0,5
	1-3 años	0,5
	4-6 años	1
	7-10 años	1,5
	11-14 años	2
	15-17 años	3
Adultos	≥18 años	3
Mujeres embarazadas	≥18 años	3
Mujeres lactantes	≥18 años	3

En el muestreo no exhaustivo realizado sobre los 98 complementos alimenticios que contienen las palabras “antiox” o “detox” en su nombre comercial y que se han notificado en el RGSEAA en 2019, 2020 y 2021, el manganeso aparece en un 10,2 % de dichos complementos, con unas dosis totales diarias que varían en un rango de 0,5 mg/día a 3 mg/día.

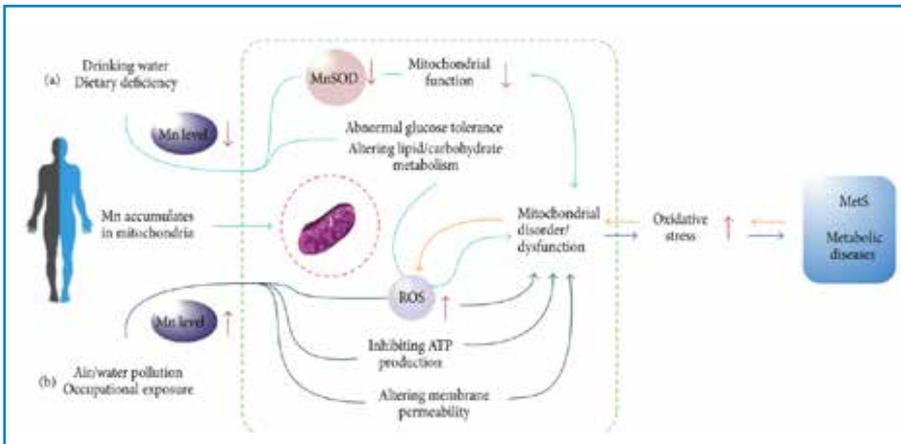
### 5.2.3 Déficit de ingesta

No está descrita como tal su deficiencia en humanos (Horning et al., 2015).

### 5.2.4 Riesgo de toxicidad

La ingesta de manganeso debe ofrecer un equilibrio entre el punto óptimo de su consumo, es decir, el necesario para el mantenimiento de sus funciones biológicas, y entre el exceso, en el cual se producen los efectos adversos cuando se sobrepasa el nivel máximo de ingesta admisible (UL) establecido (ATSDR, 2012) (O’Neal y Zheng, 2015). El exceso de ingesta provoca diferentes sintomatologías relativamente parecidas, aunque no idénticas.

Por un lado, el manganeso parece actuar aumentando el estrés oxidativo como se observa en la Figura 2. Este exceso de manganeso actúa sobre la generación de especies reactivas de oxígeno, que a su vez aumenta el estrés oxidativo en la mitocondria, incrementando las alteraciones en las enfermedades metabólicas, las cuales parecen incidir más en mujeres que en hombres (Li y Yang, 2018).



**Figura 2.** Mecanismos del manganeso en enfermedades metabólicas a través de las vías del estrés oxidativo.

**Fuente:** (Li y Yang, 2018).

(a) La deficiencia de manganeso causa una serie de efectos adversos, como el crecimiento insuficiente, la pobre formación de los huesos y defectos del esqueleto, la reducción de la fertilidad y los defectos de nacimiento, así como una tolerancia anormal a la glucosa y un metabolismo lipídico y de carbohidratos alterado tanto en animales como en humanos. Por tanto, la deficiencia de manganeso puede dar lugar a disfunciones mitocondriales a través de la disminución de los niveles de manganeso-superóxido dismutasa y la alteración del metabolismo de los lípidos y los carbohidratos.

(b) La sobrecarga de manganeso puede alterar la función mitocondrial normal mediante el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondriales, inhibiendo la producción de ATP, y alterando la permeabilidad de la membrana; además, puede ocasionar una disfunción o un trastorno mitocondrial y, por último, causar un síndrome metabólico (MetS) o enfermedades metabólicas. Un exceso de ROS y de estrés oxidativo provocaría directamente un síndrome metabólico (MetS) o enfermedades metabólicas. Si aparece el síndrome metabólico (MetS) o las enfermedades metabólicas, esto aumentará la producción de ROS y estrés oxidativo, y se acelerará la disfunción o el trastorno mitocondrial.

Por otro lado, parece ser que un exceso de manganeso podría producir procesos similares a la enfermedad de Parkinson, englobados bajo el término “manganismo”, proceso que es irreversible (Chen et al., 2015). Por ello, en los complementos alimenticios se debe asegurar una dosis adecuada de manganeso, puesto que, si se supera el nivel máximo de ingesta admisible (UL), puede conducir al organismo a situaciones adversas.

## 5.3 Selenio

### 5.3.1 Funciones bioquímicas

El selenio es un metaloide indispensable para el funcionamiento orgánico, el cual está en los tejidos animales bajo la forma de selenometonina o selenocisteína. La gran mayoría de las funciones del selenio son ejercidas por la intermediación de las selenoproteínas. En el ser humano, las principales selenoproteínas identificadas son las desyodasas, las glutatión peroxidadas, la selenoproteína P y la tiorredoxina reductasa. Las desyodasas están implicadas en el metabolismo de las hormonas tiroideas y el resto de selenoproteínas son enzimas que intervienen en la defensa contra el estrés oxidativo (ANSES, 2016).

### 5.3.2 Valores dietéticos de referencia (DRV)

La EFSA proporciona valores de ingestas adecuadas (AI) para este metal (EFSA, 2014a). Además, la EFSA establece unos determinados niveles máximos de ingesta admisible (UL) (EFSA, 2006). En la Tabla 5, se recogen ambos parámetros.

<b>Grupo poblacional</b>	<b>Edad</b>	<b>Ingestas adecuadas (Adequate Intake, AI) (µg/día) (EFSA, 2014a)</b>	<b>Niveles máximos de ingesta admisible (tolerable upper intake level, UL) (µg/día) (EFSA, 2006)</b>
Lactantes	7-11 meses	15	No descrito
Niños	1-3 años	15	60
	4-6 años	20	90
	7-10 años	35	130
	11-14 años	55	200
	15-17 años	70	250
Adultos	≥18 años	70	300
Mujeres embarazadas	≥18 años	70	300
Mujeres lactantes	≥18 años	85	300

En el muestreo no exhaustivo realizado sobre los 98 complementos alimenticios que contienen las palabras “antiox” o “detox” en su nombre comercial y que se han notificado en el RGSEAA en 2019, 2020 y 2021, el selenio aparece en un 21,4 % de dichos complementos, con unas dosis totales diarias que varían en un rango de 13,75 µg/día a 132 µg/día.

### 5.3.3 Déficit de ingesta

Según estimaciones de la AESAN, la ingesta habitual de selenio de la población adulta española es de 86 µg/día, por lo que, en general, no hay riesgo de ingesta insuficiente. Únicamente un número limitado de mujeres por encima de 50 o 70 años puede tener ingestas insuficientes de selenio.

### 5.3.4 Riesgo de toxicidad

El exceso de selenio, que se puede producir tanto por su contenido en el suelo (Dinh et al., 2018), como por la ingesta elevada de complementos alimenticios, comprende la excesiva producción de especies reactivas de selenio (RSeS), que inducen alteraciones en el ADN, además de ser responsables de inhibir la reparación del ADN dañado. Así, un exceso de RSeS frecuentemente incide en la sintomatología asociada al daño clásico descrito por el exceso de selenio, como son debilidad, náuseas, vómitos, diarrea y síntomas neurológicos, como por ejemplo la ataxia. El consumo en dosis elevadas de complementos a base de selenio induce a una condición médica denominada selenosis, que se manifiesta por daño hepático, desórdenes hematopoyéticos, infertilidad, fracturas en las uñas y alteraciones neurológicas. Los efectos negativos también afectan al sistema endocrino, alterando la síntesis de las hormonas tiroideas, dependientes del selenio.

La suplementación con selenio tiene un efecto sobre el desarrollo de tumores y otras patologías que depende de la dosis y de las características de la población evaluada. Teniendo en cuenta que el contenido de selenio en los alimentos depende del lugar geográfico que se considere, los resultados de estudios realizados en un lugar concreto no pueden extrapolarse a otras poblaciones.

Los niveles de exposición alimentaria a partir de los cuales el selenio se convierte en tóxico y se desarrolla la selenosis son difíciles de establecer, debido a que la toxicidad se ve afectada por los compuestos de selenio presentes en la dieta y, probablemente, por la combinación de otros componentes de la dieta y las interacciones con el genotipo (Fairweather-Tait et al., 2011) (EFSA, 2014a).

## 5.4 Zinc

### 5.4.1 Funciones bioquímicas

El zinc es un nutriente esencial implicado en numerosas funciones celulares de tipo catalítico, estructural y regulador. Participa en la actividad de casi 300 enzimas y en las diversas etapas de la síntesis de proteínas, incluyendo la activación de enzimas involucradas en la síntesis de ácidos nucleicos, la reparación del ADN, la regulación de histonas y la lectura del genoma a través de factores de transcripción. Otras funciones que tiene son la estabilización de la estructura terciaria de ciertas hormonas peptídicas y en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados y prostaglandinas, así como en la estabilización de las membranas celulares (ANSES, 2016) (Lee, 2018).

En relación con los procesos de óxido-reducción, el zinc ejerce las siguientes funciones:

- Se une a los grupos sulfhidrilo y los protege de la modificación por parte de los oxidantes y las especies reactivas, por tanto, suprime el estrés oxidativo (Lee, 2018).
- Compite con el hierro y el cobre en sus entornos de coordinación y suprime su actividad redox, que puede generar radicales hidroxilo (OH<sup>\*</sup>) perjudiciales mediante la reacción de Fenton (Lee, 2005).
- Es un cofactor de la enzima zinc/cobre-superóxido dismutasa (Lee, 2018).

Lee (2018) describe que tanto un exceso como una deficiencia de zinc conduce a un aumento del estrés oxidativo.

Hay que tener en cuenta toda la relación dosis-respuesta biológica para interpretar los efectos del zinc en la biología redox, ya que se observan efectos prooxidantes cuando las concentraciones de zinc son demasiado bajas o demasiado altas (Lee, 2018). Estas concentraciones oscilan en el organismo en el rango picomolar a nivel fisiológico, en contraste con la concentración celular, que está en el rango de cientos de micromolar. Por tanto, dadas las concentraciones en las que se encuentra el zinc, no se considera como un oligoelemento. La idea de su naturaleza como “traza” viene del hecho de que solo se necesitan cantidades bastante pequeñas (2-3 mg) en la ingesta diaria, para mantener una cantidad total de 2-3 g en un humano de 70 kg.

#### 5.4.2 Valores dietéticos de referencia (DRV)

En la Tabla 6, se muestran los requerimientos medios (AR), las ingestas de referencia poblacionales (PRI) y los niveles máximos de ingesta admisible (UL) indicadas por la EFSA (2006, 2014b).

<b>Tabla 6.</b> Valores dietéticos de referencia (DRV) de zinc				
<b>Grupo poblacional</b>	<b>Edad</b>	<b>Requerimientos medios (Average Requirement, AR) (mg/día) (EFSA, 2014b)</b>	<b>Ingestas de referencia poblacionales (Population Reference Intake, PRI) (mg/día) (EFSA, 2014b)</b>	<b>Niveles máximos de ingesta admisible (tolerable upper intake level, UL) (mg/día) (EFSA, 2006)</b>
Lactantes	7-11 meses	2,4	2,9	No descrito
Niños	1-3 años	3,6	4,3	7
	4-6 años	4,6	5,5	10
	7-10 años	6,2	7,4	13
	11-14 años	8,9	10,7	18
	15-17 años	11,8 (niños) 9,9 (niñas)	14,2 (niños) 11,9 (niñas)	22
Adultos con nivel de ingesta de fitatos ( <i>Levels of Phytate Intake, LPI</i> ) 300 mg/día	≥18 años	7,5 (hombres) 6,2 (mujeres)	9,4 (hombres) 7,5 (mujeres)	25
Adultos con nivel de ingesta de fitatos (LPI) 600 mg/día	≥18 años	9,3 (hombres) 7,6 (mujeres)	11,7 (hombres) 9,3 (mujeres)	25

**Tabla 6.** Valores dietéticos de referencia (DRV) de zinc

Grupo poblacional	Edad	Requerimientos medios (Average Requirement, AR) (mg/día) (EFSA, 2014b)	Ingestas de referencia poblacionales (Population Reference Intake, PRI) (mg/día) (EFSA, 2014b)	Niveles máximos de ingesta admisible (tolerable upper intake level, UL) (mg/día) (EFSA, 2006)
Adultos con nivel de ingesta de fitatos (LPI) 900 mg/día	≥18 años	11 (hombres) 8,9 (mujeres)	14 (hombres) 11 (mujeres)	25
Adultos con nivel de ingesta de fitatos (LPI) 1200 mg/día	≥18 años	12,7 (hombres) 10,2 (mujeres)	16,3 (hombres) 12,7 (mujeres)	25
Mujeres embarazadas	≥18 años	(+) 1,3*	(+) 1,6*	25
Mujeres lactantes	≥18 años	(+) 2,4*	(+) 2,9*	25

\*Estos valores deben ser añadidos a los AR y PRI para mujeres no embarazadas y no lactantes.

En el muestreo no exhaustivo realizado sobre los 98 complementos alimenticios que contienen las palabras “antiox” o “detox” en su nombre comercial y que se han notificado en el RGSEAA en 2019, 2020 y 2021, el zinc aparece en un 22,5 % de dichos complementos, con unas dosis totales diarias que varían en un rango de 2 mg/día a 20 mg/día.

### 5.4.3 Déficit de ingesta

Los principales grupos de alimentos que contribuyen a la ingesta de zinc son la carne y los productos cárnicos, los cereales y los productos a base de cereales, y la leche y los productos lácteos (EFSA, 2014b).

Según estimaciones de la AESAN, la ingesta habitual de zinc de la población adulta española es de 7,4 mg/día. En adultos, en más de un 60 % de los varones y en más de un 40 % de las mujeres la ingesta de zinc es insuficiente.

La deficiencia de zinc afecta a más del 15 % de la población mundial (Ciobotariu et al., 2015). Se han descrito carencias de zinc como efecto secundario a problemas de malabsorción, en concreto en dietas con muy alto contenido en fibra, patología digestiva, cirugía gastrointestinal, incluyendo la cirugía bariátrica, alcoholismo, incluyendo, cirrosis hepática, enfermedades renales y desórdenes metabólicos (Lee, 2018). En el caso de consumidores de opioides también se ha detectado un desequilibrio en la distribución de este metal (Ciobotariu et al., 2015).

También hay estudios que asocian su deficiencia con defectos en el sistema inmune y neuronal (Lee, 2018). Los síntomas de la carencia grave de zinc incluyen alteraciones del crecimiento y del desarrollo, retraso en la maduración sexual, erupciones cutáneas, diarrea crónica, alteración de la cicatrización de las heridas y problemas de comportamiento.

### 5.4.4 Riesgo de toxicidad

La dosis oral letal del 50 % para el zinc es aproximadamente 3 g/kg de peso corporal, que es 10 veces mayor que la del cadmio y 50 veces mayor que la del mercurio (EFSA, 2014b) (Lee, 2018). Es muy raro poder alcanzar estas dosis. Sin embargo, se han descrito tres vías principales de entrada por las que el zinc puede alcanzar dicho nivel tóxico en el cuerpo humano: a través de la inhalación de óxido de

zinc en forma de polvo, a través de la piel o por ingestión. Varios estudios han demostrado que la exposición a altas concentraciones de zinc (hasta milimolar) o a la exposición industrial no produce problemas graves de salud (Plum et al., 2010). La ingesta excesiva de zinc por vía oral (más de 150 mg/día) durante periodos prolongados puede inducir síntomas de deficiencia de cobre (Lee, 2018). Además, se ha demostrado que este metal suprime respuestas antiinflamatorias lo cual provoca estrés oxidativo a nivel celular vía supresión del metabolismo y funciones mitocondriales gracias al aumento de especies reactivas de oxígeno, pudiendo causar eventualmente la muerte celular (Lee, 2018).

## 6. Muestreo de complementos alimenticios con cobre, manganeso, selenio o zinc

Se ha realizado un muestreo de complementos alimenticios que tienen cobre, manganeso, selenio o zinc en la base de datos RGSEAA. El criterio de búsqueda ha sido que el nombre del mineral estuviera presente en el nombre comercial y/o en la lista de ingredientes y que los productos hubieran sido notificados o modificados recientemente (dependiendo del mineral, 2019-2022). Con estos criterios se han identificado 40 complementos para cada uno de los minerales: cobre, manganeso, selenio y zinc.

En la Tabla 7 se recoge el porcentaje del Valor Nutricional de Referencia (VNR) que cubre la más alta cantidad diaria recomendada por el fabricante para cada uno de los minerales. Según estos datos, el contenido máximo que se ha observado y su nivel máximo de ingesta admisible (UL) correspondiente para cada mineral es: cobre: 2,14 mg/día (UL: 5 mg/día); manganeso: 4 mg/día (UL: 11 mg/día); selenio: 200 µg/día (UL: 300 µg/día) y zinc: 25 mg/día (UL: 25 mg/día).

**Tabla 7.** Comparación de las cantidades diarias recomendadas más altas de cobre, manganeso, selenio y zinc en complementos identificadas en un muestreo de complementos alimenticios con los niveles máximos de ingesta admisible (UL)

	<b>Cobre (mg/día)</b>	<b>Manganeso (mg/día)</b>	<b>Selenio (µg/día)</b>	<b>Zinc (mg/día)</b>
Nivel máximo de ingesta admisible (UL)	5 (EFSA, 2006)	11 (IOM, 2001)	300 (EFSA, 2006)	25 (EFSA, 2006)
Valor dietético de referencia (DRV) en hombres y mujeres adultos	1,3-1,6 (AI) (EFSA, 2015)	3 (AI) (EFSA, 2013)	70 (AI) (EFSA, 2014a)	6,2-12,7 (AR) (EFSA, 2014b)
				7,5-16,3 (PRI) (EFSA, 2014b)
Ingesta habitual adultos	1,3 (Noruega) (VKM, 2017)	4,2 (Suecia) 3,9 (Dinamarca) 2,7-3,1 (Francia) 3,3-3,6 (Irlanda) (VKM, 2018)	86	7,4
Máximo porcentaje del Valor Nutricional de Referencia (VNR) del etiquetado	214,2 %	200 %	364 %	250 %
Cantidad máxima en complementos calculada a través del porcentaje del VNR	2,14	4	200	25

AI: *Adequate Intake* (ingesta adecuada); AR: *Average Requirement* (valor de requerimiento medio); PRI: *Population Reference Intake* (valor de ingesta de referencia poblacional, 97,8 %).

En el caso del cobre, la ingesta habitual en adultos noruegos es de 1,3 mg/día y el complemento con más cobre supone ingerir 2,14 mg/día, por lo que no se llegaría a superar el nivel máximo de ingesta admisible (UL).

En el caso del manganeso, en general la ingesta (en otros países) cubre la recomendación. Suponiendo una ingesta de 4,2 mg/día (Suecia) y un complemento que supusiera 4 mg/día (cantidad máxima diaria más alta) no se alcanzaría el nivel máximo de ingesta admisible (UL).

En el caso del selenio, la ingesta habitual en adultos (86 µg/día) alcanza la ingesta adecuada (AI), aunque sumando la cantidad máxima diaria más alta de un complemento (200 µg/día) a dicha ingesta habitual, la cantidad se acercaría bastante al nivel máximo de ingesta admisible (UL) (supondría el 95,33 % con respecto a dicho límite).

En el caso del zinc, puede no llegarse a la recomendación en todos los casos con la ingesta habitual en adultos (7,4 mg/día), sin embargo, solo teniendo en cuenta la cantidad máxima diaria más alta de uno de los complementos (25 mg/día) se alcanzaría el nivel máximo de ingesta admisible (UL) y sumando esta a la ingesta habitual se superaría dicho límite.

Por tanto, y considerando los 40 complementos muestreados para cada mineral, salvo en el caso de un complemento con zinc, no se superaría el nivel máximo de ingesta admisible (UL) sumando la cantidad aportada por la dieta y la de los complementos alimenticios con mayor contenido en estos minerales.

### Conclusiones del Comité Científico

- El estrés oxidativo es uno de los mecanismos etiopatogénicos de un elevado número de patologías que presentan una alta prevalencia en nuestra sociedad.
- Los metales divalentes cobre, manganeso, selenio y zinc han demostrado contribuir a la protección de las células frente al daño oxidativo actuando como cofactores de sistemas enzimáticos antioxidantes. Estos minerales (metales) están presentes como ingredientes en un elevado número de alimentos comunes y complementos alimenticios, y cuentan con la aprobación de declaraciones de propiedades saludables relacionadas con la protección de las células frente al daño oxidativo en el marco reglamentario europeo.
- La bibliografía científica sugiere que estos metales, en determinadas dosis o condiciones, podrían tener efectos prooxidantes. Se recomienda la realización de estudios con una adecuada metodología para evaluar en profundidad estos efectos y bajo qué condiciones se producen, así como los efectos adversos que pudieran derivarse de los mismos.
- La suplementación de cobre, manganeso, selenio y zinc a través de alimentos enriquecidos y complementos alimenticios en la población adulta sana resulta ser segura en las condiciones establecidas por la normativa europea.
- Sin embargo, según la bibliografía científica, los complementos alimenticios con antioxidantes no han demostrado una disminución del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares o cáncer.
- Además, en el caso de mujeres embarazadas o lactantes, niños, ancianos y personas con determinadas patologías, solo deben consumirse complementos tras haberlo consultado con un

profesional sanitario, ya que hay poca información sobre la seguridad de muchas sustancias en estas etapas y, a veces, pueden tener interacciones con medicamentos. En ningún caso deben sustituir al uso de medicamentos sin una supervisión médica adecuada.

- Los compuestos que protegen a las células frente al daño oxidativo se encuentran de manera natural en muchos alimentos. Por tanto, una dieta variada y equilibrada, es suficiente para cubrir las necesidades nutricionales en cuanto a compuestos con acción antioxidante en la población sana. Únicamente en el caso del zinc se produce un cierto déficit en adultos españoles, ya que en más de un 60 % los varones y en más de un 40 % de las mujeres la ingesta de zinc es insuficiente.
- Las cantidades máximas de minerales que se podrían usar en los complementos alimenticios por dosis diaria de consumo recomendada por el fabricante, así como la que se podrían añadir a los alimentos, se deberían establecer teniendo en cuenta los siguientes factores:
  - los niveles máximos de seguridad de vitaminas y minerales, tal como se hayan establecido mediante la evaluación científica del riesgo a partir de datos científicos reconocidos, teniendo en cuenta, según proceda, los diferentes grados de sensibilidad de las distintas categorías de consumidores;
  - la ingesta de vitaminas y minerales a partir de otras fuentes de alimentación, tal y como ya prevé la Directiva 2002/46/CE sobre complementos alimenticios (UE, 2002) y el Reglamento (CE) N° 1925/2006 (UE, 2006b), sobre la adición de vitaminas, minerales y otras sustancias determinadas a los alimentos.

## Referencias

- AESAN (2012). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios-1. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 17, pp: 11-234.
- AESAN (2013). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios-2. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 18, pp: 71-92.
- AESAN (2014). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias para ser empleadas en complementos alimenticios-3. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 19, pp: 51-93.
- AESAN (2015). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias para ser empleadas en complementos alimenticios-4. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 22, pp: 79-131.
- AESAN (2017). Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre advertencias en el etiquetado de determinadas sustancias para ser empleadas en complementos alimenticios-5. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 25, pp: 41-45.
- Altarelli, M., Ben-Hamouda, N., Schneider, A. y Berger, M.M. (2019). Copper deficiency: causes, manifestations, and treatment. *Nutrition in Clinical Practice*, 34 (4), pp: 504-513.

- ANSES (2016). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Actualisation des repères du PNNS: élaboration des références nutritionnelles. Avis de l'Anses. Rapports d'expertise collective. Disponible en: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf> [acceso: 28-06-22].
- Aschner, M. y Erikson, K. (2017). Manganese. *Advances in Nutrition*, 8 (3), pp: 520-521.
- ATSDR (2012). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Manganese. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Disponible en: <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=102&tid=23> [acceso: 22-03-22].
- Aune, D., Keum, N., Giovannucci, E., Fadnes, L.T., Boffetta, P., Greenwood, D.C., Tonstad, S., Vatten, L.J., Riboli, E. y Norat, T. (2018). Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 108 (5), pp: 1069-1091.
- Ballester, M. (1996). Antioxidantes, radicales libres y salud. Un enfoque químico-orgánico-físico. *Medicina Clínica*, 107, pp: 509-515.
- Behl, C. (2005). Oxidative stress in Alzheimer's disease: implications for prevention and therapy. *Subcellular Biochemistry*, 38, pp: 65-78.
- Bisaglia, M. y Bubacco, L. (2020). Copper Ions and Parkinson's Disease: Why Is Homeostasis So Relevant? *Biomolecules*, 10 (2): 195, pp: 1-14.
- Browning, J.D. y Horton, J.D. (2004). Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *The Journal of Clinical Investigation*, 114, pp: 147-152.
- Cheeseman, K.H. y Slater, T.F. (1993). Free Radicals in Medicine. *British Medical Bulletin*, volumen 49, número 3. Londres. Churchill Livingstone.
- Chen, P., Chakraborty, S., Mukhopadhyay, S., Lee, E., Paoliello, M.M.B., Bowman, A.B. y Aschner, M. (2015). Manganese homeostasis in the nervous system. *Journal of Neurochemistry*, 134 (4), pp: 601-610.
- Ciubotariu, D., Ghiciuc, C.M. y Lupșoru, C.E. (2015). Zinc involvement in opioid addiction and analgesia—should zinc supplementation be recommended for opioid-treated persons? *Substance abuse treatment, prevention, and policy*, 10 (1), pp: 1-14.
- Collins, J.F. (2021). Copper nutrition and biochemistry and human (patho) physiology. *Advances in Food and Nutrition Research*, 96, pp: 311-364.
- Cui, K., Luo, X., Xu, K. y Murthy, M.R.V. (2004). Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28 (5), pp: 771-799.
- Czlonkowska, A., Litwin, T., Dusek, P., Ferenci, P., Lutsenko, S., Medici, V., Rybakowski, J.K., Weiss, K.H. y Schilsky, M.L. (2018). Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 4 (1), pp: 21.
- Dinh, Q.T., Cui, Z., Huang, J., Tran, T.A.T., Wang, D., Yang, W., Zhou, F., Wang, M., Yu, D. y Liang, D. (2018). Selenium distribution in the Chinese environment and its relationship with human health: A review. *Environment International*, 112, pp: 294-309.
- EFSA (2006). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Disponible en: [https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa\\_rep/blobserver\\_assets/ndatolerableuil.pdf](https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf) [acceso: 22-03-22].
- EFSA (2009a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to copper and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 263, 1726), function of the immune system (ID 264), maintenance of connective tissues (ID 265, 271, 1722), energy-yielding metabolism (ID 266), function of the nervous system (ID 267), maintenance of skin and hair pigmentation (ID 268, 1724), iron transport (ID 269, 270, 1727), cholesterol metabolism (ID 369), and glucose metabolism (ID 369) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 7 (9): 1211, pp: 1-21.

- EFSA (2009b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to manganese and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 309), maintenance of bone (ID 310), energy-yielding metabolism (ID 311), and cognitive function (ID 340) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 7 (9): 1217, pp: 1-17.
- EFSA (2009c). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to selenium and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 277, 283, 286, 1289, 1290, 1291, 1293, 1751), function of the immune system (ID 278), thyroid function (ID 279, 282, 286, 1289, 1290, 1291, 1293), function of the heart and blood vessels (ID 280), prostate function (ID 284), cognitive function (ID 285) and spermatogenesis (ID 396) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 7 (9): 1220, pp: 1-24.
- EFSA (2009d). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and function of the immune system (ID 291, 1757), DNA synthesis and cell division (ID 292, 1759), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 294, 1758), maintenance of bone (ID 295, 1756), cognitive function (ID 296), fertility and reproduction (ID 297, 300), reproductive development (ID 298), muscle function (ID 299), metabolism of fatty acids (ID 302), maintenance of joints (ID 305), function of the heart and blood vessels (ID 306), prostate function (ID 307), thyroid function (ID 308), acid-base metabolism (ID 360), vitamin A metabolism (ID 361) and maintenance of vision (ID 361) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 7 (9): 1229, pp: 1-34.
- EFSA (2010). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to selenium and maintenance of normal hair (ID 281), maintenance of normal nails (ID 281), protection against heavy metals (ID 383), maintenance of normal joints (ID 409), maintenance of normal thyroid function (ID 410, 1292), protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 410, 1292), and maintenance of the normal function of the immune system (ID 1750) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 8 (10): 1727, pp: 1-18.
- EFSA (2013). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese. *EFSA Journal*, 11 (11): 3419, pp: 1-44.
- EFSA (2014a). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. *EFSA Journal*, 12 (10): 3846, pp: 1-67.
- EFSA (2014b). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. *EFSA Journal*, 12 (10): 3844, pp: 1-76.
- EFSA (2015). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for copper. *EFSA Journal*, 13 (10): 4256, pp: 1-51.
- EFSA (2017). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Scientific Opinion: Guidance for the scientific requirements for health claims related to antioxidants, oxidative damage and cardiovascular health. *EFSA Journal*, 16 (1): 5136, pp: 1-21.
- Ejaz, H.W., Wang, W. y Lang, M. (2020). Copper Toxicity Links to Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Therapeutics Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (20): 7660, pp: 1-33.
- Erikson, K.M. y Aschner, M. (2019). Manganese: Its Role in Disease and Health. *Metal Ions in Life Sciences*, 19, pp: 253-266.
- Fairweather-Tait, S.J., Bao, Y., Broadley, M.R., Collings, R., Ford, D., Hesketh, J.E. y Hurst, R. (2011). Selenium in human health and disease. *Antioxidants Redox Signal*, 14 (7), pp: 1337-1383.
- Franzini, E., Sellak, H., Hakim, J. y Pasquier, C. (1993). Oxidative damage to lysozyme by the hydroxyl radical comparative effects of scavengers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Acta, 1203 (1), pp: 1-17.
- Gherghina, M.E., Peride, I., Tiglis, M., Neagu, T.P., Niculae, A. y Checherita, I.A. (2022). Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (6): 3188, pp: 1-16.

- Guieu, R., Ruf, J. y Mottola, G. (2022). Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. *Annales de Biologie Clinique*, 80 (1), pp: 7-14.
- Horning, K.J., Caito, S.W., Tipps, K.G., Bowman, A.B. y Aschner, M. (2015). Manganese is Essential for Neuronal Health. *The Annual Review of Nutrition*, 35 (1), pp: 71-108.
- IOM (2001). Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, D.C. National Academies Press. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/> [acceso: 20-06-22].
- Itokawa, Y. (2004). Manganese. *Nippon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 62 (12), pp: 308-310.
- Lanaspa, M.A., Sanchez-Lozada, L.G., Choi, Y.J., Cicerchi, C., Kanbay, M., Roncal-Jimenez, C.A., Ishimoto, T., Li, N., Marek, G., Duranay, M., Schreiner, G., Rodriguez-Iturbe, B., Nakagawa, T., Kang, D.H., Sautin, Y.Y. y Johnson, R.J. (2012). Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and - independent fatty liver. *Journal of Biological Chemistry*, 287, pp: 40732-40744.
- Lee, D.H., Folsom, A.R. y Jacobs Jr., D.R. (2005). Iron, zinc, and alcohol consumption and mortality from cardiovascular diseases: the Iowa Women's Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81 (4), pp: 787-791.
- Lee, S.R. (2018). Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018: 9156285, pp: 1-11.
- Li, L. y Yang, X. (2018). The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018: 7580707, pp: 1-11.
- Martin, K.R. y Appel, C.L. (2010). Polyphenols as dietary supplements: A double-edged sword. *Nutrition and Dietary Supplements*, 2, pp: 1-12.
- Mezzaroba, L., Alfieri, D.F., Colado, A.N. y Vissoci, E.M. (2019). The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases. *Neurotoxicology*, 74, pp: 230-241.
- Miao, L. y St. Clair, D.K. (2009). Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 47 (4), pp: 344-356.
- Monaghan, P., Metcalfe, N.B. y Torres, R. (2009). Oxidative stress as a mediator of life history trade-offs: mechanisms, measurements and interpretation. *Ecology Letters*, 12 (1), pp: 75-92.
- NCCIH (2013). National Center for Complementary and Integrative Health. National Institutes of Health. U.S. Department of Health & Human Services. Antioxidants and Health: An Introduction. Disponible en: <https://nccih.nih.gov/health/antioxidants/introduction.htm> [acceso: 20-06-22].
- Niki, E. (2014). Antioxidants: basic principles, emerging concepts, and problems. *Biomedical Journal*, 37 (3), pp: 106-111.
- Nishito, Y. y Kambe, T. (2018). Absorption mechanisms of iron, copper, and zinc: an overview. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 64 (1), pp: 1-7.
- O'Neal, S.L. y Zheng, W. (2015). Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Current Environmental Health Reports*, 2 (3), pp: 315-328.
- Olanow, C.W.J. (1993). A scientific rationale for protective therapy in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission. General Section*, 91 (2-3), pp: 161-168.
- Pisoschi, A.M. y Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, pp: 55-74.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D. y Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017: 8416763, pp: 1-13.
- Plum, L., Rink, L. y Haase, H. (2010). The essential toxin: impact of zinc on human health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7 (4), pp: 1342-1365.
- Reale, M., Pesce, M., Priyadarshini, M., Kamal, M.A. y Patruno, A. (2012). Mitochondria as an easy target to oxidative stress events in Parkinson's disease. *CNS Neurological Disorders Drug Targets*, 11 (4), pp: 430-438.

- Sczeganik, F.S.C., Grossi, M.L., Casati, M., Goldberg, M., Glogauer, M., Fine, N. y Tenenbaum, H.C. (2020). Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontology* 2000, 84 (1), pp: 45-68.
- Sies, H., Berndt, C. y Jones, D.P. (2019). Oxidative Stress. *The Annual Review of Biochemistry*, 86, pp: 715-748.
- UE (2002). Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios. DO L 183 de 12 de julio de 2002, pp: 51-57.
- UE (2006a). Reglamento (CE) N° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. DO L 404 de 30 de diciembre de 2006, pp: 9-25.
- UE (2006b). Reglamento (CE) N° 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, sobre la adición de vitaminas, minerales y otras sustancias determinadas a los alimentos. DO L 404 de 30 de diciembre de 2006, pp: 26-38.
- UE (2011). Reglamento (UE) N° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) N° 1924/2006 y (CE) N° 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) N° 608/2004 de la Comisión. DO L 304 de 22 de noviembre de 2011, pp: 18-63.
- UE (2012). Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión, de 16 de mayo de 2012, por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños. DO L 136 de 25 mayo de 2012, pp: 1-40.
- Venza, I., Venza, M., Visalli, M., Lentini, G., Teti, D. y d'Alcontres, F.S. (2021). ROS as Regulators of Cellular Processes in Melanoma. *Oxidative Medicine Cellular Longevity*, 2021: 1208690, pp: 1-19.
- VKM (2017). Vitenskapskomiteen for mattrygghet (Norwegian Scientific Committee for Food Safety). Assessment of copper intake in relation to tolerable upper intake levels. Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. VKM Report 2017: 19. Disponible en: <https://vkm.no/download/18.645b840415d03a2fe8f26258/1499329257334/4de098adad.pdf> [acceso: 20-06-22].
- VKM (2018). Vitenskapskomiteen for mattrygghet (Norwegian Scientific Committee for Food Safety). Assessment of dietary intake of manganese in relation to tolerable upper intake. Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. VKM Report 2018: 02. Disponible en: <https://vkm.no/download/18.18fcdf1161d31d8fb92463b/1521019598516/Assessment%20of%20dietary%20intake%20of%20manganese%20in%20relation%20to%20tolerable%20upper%20intake%20level.pdf> [acceso: 20-06-22].
- Zahra, K.F., Lefter, R., Ali, A., Abdellah, E.C., Trus, C., Ciobica, A. y Timofte, D. (2021). The Involvement of the Oxidative Stress Status in Cancer Pathology: A Double View on the Role of the Antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021: 9965916, pp: 1-25.

