



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

Inés
Rivas Fernández

Tese de doutoramento

Investigación sobre o status micromineral
da poboación na provincia de Lugo:
Intervalos de referencia e determinantes
dietéticos

Lugo, 2025

TESE DE DOUTORAMENTO

INVESTIGACIÓN SOBRE O STATUS MICROMINERAL DA POBOACIÓN NA PROVINCIA DE LUGO: INTERVALOS DE REFERENCIA E DETERMINANTES DIETETICOS

Autora

Inés Rivas Fernández

Directores/as:

María Marta López Alonso

Carlos Herrero Latorre

Rafael Monte Secades

Titora: María Marta López Alonso

DECLARACIÓN DA AUTORA DA TESE

CONFLITO DE INTERESES

**Investigación sobre o status micromineral da poboación na provincia de Lugo:
Intervalos de referencia e determinantes dietéticos**

Eu, Inés Rivas Fernández, con DNI 33315159G, presento a miña Tese de Doutoramento, seguindo o procedemento adecuado ao Regulamento, e declaro non presentar ningún conflito de interese en relación á tese doutoral.

En Lugo, a 06 de outubro de 2025

Asdo.: Inés Rivas Fernández

DECLARACIÓN DA AUTORA DA TESE

TESE CON TRATAMENTO DE MOSTRAS HUMANAS E DATOS DE CARÁCTER PERSOAL

Investigación sobre o status micromineral da poboación na provincia de Lugo: Intervalos de referencia e determinantes dietéticos

Eu, Inés Rivas Fernández, con DNI 33315159G, declaro que esta Tese de Doutoramento foi realizada ao amparo dun proxecto de investigación seguindo as regulacións e leis establecidas para tratamento de mostras humanas e datos de carácter persoal, conforme o Regulamento Xeral de Protección de Datos (Regulamento UE 2016-679 do Parlamento Europeo e do Consello de 27 de abril de 2016), e pola lexislación española (Lei Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Persoais e garantía dos dereitos dixitais), a Lei 14/2007 de investigación biomédica e o RD 1716/2011. Os protocolos de estudo foron aprobados polo Comité de Ética da Investigación de Santiago-Lugo co código de rexistro 2022/034 (ver anexo I), seguindo os estándares de boa práctica clínica.

En Lugo, a 06 de outubro de 2025

Asdo.: Inés Rivas Fernández

PUBLICACIÓNS CON CONTIDOS REPRODUCIDOS

Na presente tese reproducense determinados contidos das seguintes publicacións:

Trace Mineral Imbalances in Global Health: Challenges, Biomarkers, and the Role of Serum Analysis.

Marta López-Alonso¹, Inés Rivas^{2,3}, Marta Miranda⁴

¹Departamento de Patoloxía Animal, Facultade de Veterinaria, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela, 27002 Lugo, España

²Escola Universitaria de Enfermería de Lugo, Servizo Galego de Saúde, Universidade de Santiago de Compostela, 27002 Lugo, España

³Hospital Universitario Lucus Augusti, 27003 Lugo, España

⁴Departamento de Anatomía, Producción Animal e Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultade de Veterinaria, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela, 27002 Lugo, España

Referencia da publicación: López-Alonso, M.; Rivas, I.; Miranda, M. Trace Mineral Imbalances in Global Health: Challenges, Biomarkers, and the Role of Serum Analysis. *Nutrients* 2025, 17(13), 2241. <https://doi.org/10.3390/nu17132241>

Ano e revista de publicación: *Nutrients*, 2025.

Factor de impacto: 5.0 (JCR 2024)

Ranking: Q1 18/146

Categoría: Nutrition and Dietetics

Ao tratarse dun artigo de revisión, a contribución de Inés Rivas consistiu na escrita do manuscrito orixinal, así como parte da súa revisión e a elaboración das figuras.

Este artigo está publicado na revista *Nutrients* da editorial MDPI, de acceso aberto.

Por tanto, os contidos atópanse baixo unha licenza Creative Commons (CC BY 4.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) e non precisan dunha autorización concreta para a súa reprodución (ver Anexo IV).

Na introdución da tese aparece reproducido parte do texto adaptado, así como unha adaptación das Táboas (Tab. 1.1–1.7) e da Figura 1.1.

Serum Reference Intervals for Essential and Toxic Trace Elements in a Healthy Population: A Basis for Nutritional Monitoring and Clinical Intervention

Inés Rivas ^{a,b}, Marta Miranda^c, Carlos Herrero-Latorre^d, Rafael Monte-Secades^e, Marta López-Alonso^f

^aEscola Universitaria de Enfermería de Lugo. Servizo Galego de Saúde. Universidade de Santiago de Compostela. 27002 Lugo, Spain

^bHospital Universitario Lucus Augusti. 27003 Lugo, Spain

^cDepartamento de Anatomía, Producción Animal e Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultade de Veterinaria, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela. 27002 Lugo, Spain

^dInstituto de Investigación do Medio Acuático para unha Saúde Global (iARCUS). Departamento de Química Analítica, Nutrición e Bromatoloxía, Facultade de Ciencias, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela. 27002 Lugo, Spain

^eServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti. 27003 Lugo, Spain

^fDepartamento de Patoloxía Animal, Facultade de Veterinaria, Campus Terra, Universidade de Santiago de Compostela. 27002 Lugo, Spain

Referencia da publicación: Rivas I, Miranda M, Herrero-Latorre C, Monte-Secades R, López-Alonso M. Serum reference intervals for essential and toxic trace elements. Clin Nutr ESPEN 2025; In press. doi:10.1016/j.clnesp.2025.09.031

Ano e revista da publicación: Clinical Nutrition ESPEN, 2025.

Factor de impacto: 2,6 (JCR/ESCI 2024)

Ranking: Percentile 47,3 % en Nutrition y Dietetics

Categoría: Nutrición y Dietética

A doutoranda Inés Rivas participou no deseño do estudo, análise de datos, interpretación dos resultados. Ademais participou na redacción e revisión final do manuscrito, e elaboración de figuras.

Este artigo está publicado na revista Clinical Nutrition ESPEN da editorial Elsevier.

A revista non é de acceso aberto baixo licenza Creative Commons, senón de subscrición, mais Elsevier permite a reutilización do artigo en teses de doutoramento sempre que se cite a referencia completa e se respecte o uso académico.

Por tanto, non se require unha autorización adicional para a súa inclusión neste documento (ver Anexo IV).

Na metodoloxía, resultados e discusión do capítulo I da tese aparece reproducido a maior parte do texto de forma adaptada, así como unha adaptación das Táboas (Tab.3.2, 4.1.1–4.1.3) e Figuras (Fig. 4.1.1–4.1.3).

Observance of the Atlantic Diet in a Healthy Population from Galicia (NW Spain): A Comparative Study Using a New Scale-Based Procedure to Assess Adherence

Inés Rivas-Fernández¹, Paula Roade-Pérez², Marta López-Alonso³, Víctor Pereira-Lestayo³, Rafael Monte-Secades⁴, Rosa Argüeso-Armesto⁴, Carlos Herrero-Latorre⁵

¹Escola Universitaria de Enfermería, Servizo Galego de Saúde, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España

²Departamento de Química Analítica Nutrición y Bromatología, Facultade de Veterinaria, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España

³Departamento de Patoloxía Animal, Facultade de Veterinaria, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España

⁴Hospital Universitario Lucus Augusti, Calle Dr. Ulises Romero 1, 27003 Lugo, España;

⁵Aquatic One Health Research Center (iARCUS), Departamento de Química Analítica Nutrición y Bromatología, Facultade de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España

Referencia da publicación: Rivas-Fernández, I.; Roade-Pérez, P.; López-Alonso, M.; Pereira-Lestayo, V.; Monte-Secades, R.; Argüeso-Armesto, R.; Herrero-Latorre, C. Observance of the Atlantic Diet in a Healthy Population from Galicia (NW Spain): A Comparative Study Using a New Scale-Based Procedure to Assess Adherence. *Foods* 2025, 14(15), 2614.
<https://doi.org/10.3390/foods14152614>

Ano e revista da publicación: *Foods*, 2025.

Factor de impacto: 5,1 (JCR 2024)

Ranking: Q1 42/188

Categoría: Food Science and Technology

A contribución de Inés Rivas consistiu nas tarefas da análise da adherencia á dieta atlántica, tratamento dos datos e interpretación dos resultados. Ademais, participou na redacción do manuscrito e na revisión final, e elaboración de figuras.

Este artigo está publicado na revista *Foods* da editorial MDPI, de acceso aberto.

Por tanto, os contidos atópanse baixo unha licenza Creative Commons (CC BY 4.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) e non precisan dunha autorización concreta para a súa reprodución (ver Anexo IV).

Nos métodos e nos resultados e discusión do capítulo II da tese aparece reproducido a maior parte do texto de forma adaptada, así como unha adaptación das Táboas (Tab. 4.2.1–4.2.2) e Figuras (Fig. 4.2.1–4.2.5).

AGRADECEMENTOS

Chegar á culminación desta tese doutoral é un fito que marca o remate dunha viaxe intensa e profundamente gratificante, un camiño que non tería sido posible sen o estímulo, a guía e o sostén incondicional de tantas persoas extraordinarias. Estas palabras son unha humilde mostra do meu recoñecemento, un intento de expresar o que o corazón sente por cada un de vós.

Quero comezar dedicando o meu máis profundo agradecemento á miña titora, Marta López Alonso, cuxa dedicación incansable, rigor científico e xenerosidade sen límites foron o pilar fundamental desta tese. A súa paixón pola investigación, a súa clarividencia para guiarme nos momentos de maior incerteza e o seu compromiso inquebrantable motiváronme a superar os meus propios límites. Alén do seu excepcional labor profesional, o seu cariño, comprensión e apoio incesante foron un farol que iluminou cada paso deste camiño. Grazas, Marta, por crer en min, por compartir o teu coñecemento e por facer posible este logro. Esta tese é unha constelación tecida coa luz da túa inspiración, un eco eterno da túa guía e sabedoría.

Esta tese non sería posible sen os meus directores, Carlos Herrero e Rafael Monte, actores fundamentais neste logro. Grazas a Carlos polo teu talento para trazar brillantes mapas de coñecemento a partir de datos áridos. As túas achegas foron esenciais para este traballo. As túas ensinanzas e apoio constante son un legado que valoro con inmenso afecto. Grazas a Rafael polas túas precisas indicacións, pola confianza en min e por abrir as portas da colaboración coa Área Sanitaria de Lugo, feitos que son un tesouro para min.

A Marta Miranda, grazas pola túa axuda permanente e polas túas mensaxes de ánimo, que foron un alento inquebrantable. A Víctor Pereira, pola túa dispoñibilidade e compromiso, sempre disposto a axudar. Grazas a Paula Roade polas túas valiosas achegas. A Marga, grazas polo teu coidado incesante, e a Manuel, grazas pola túa xenerosa dedicación e axuda impagable.

A todas as persoas dos hospitais de Lugo que facilitaron este traballo e aos voluntarios que participaron no estudo, o meu recoñecemento polo voso tempo e compromiso. Mención tamén neste agradecemento para todas as institucións, empresas e cidadáns que colaboraron no proxecto de micromecenado “Minerales contra el cáncer”.

Quero destacar tamén, dun xeito moi especial, a Marcos, o meu refuxio e forza. O teu amor, a túa paciencia infinita e o teu apoio inquebrantable foron o soporte que me sostivo en cada etapa deste proceso. Camiñaches ao meu carón cunha entrega que non coñece límites, e a túa forza foi o meu estímulo perdurable. Non hai palabras que poidan expresar o inmenso que significas para min; esta tese leva o teu corazón en cada páxina.

Á miña familia, o meu agradecemento eterno. Aos meus pais, Manuel e Ofelia, grazas polo voso amor incondicional e polos sacrificios que fixeron posible que chegase ata aquí. Papá, seino, estás connosco en cada paso, e mamá, a túa guía e inspiración son o motor da miña vida. Aos meus irmáns e irmás, polo voso alento, a vosa alegría e o voso afecto incondicional. Aos meus avós e avoas, cuxa vida de esforzo e resistencia segue sendo unha fonte de exemplo diaria.

Ás miñas amigas e amigos, que me queren e acompañan sen condicións, grazas de corazón. A Pilar, exemplo de bondade e fortaleza, e a Carmen, presenza magnética e inspiradora, a vosa amizade é un tesouro.

A todas e todos vós, e a aqueles que, dalgún xeito, formastes parte deste proxecto, grazas por facer realidade este soño. Esta tese non é só un traballo académico; é un reflexo do voso sostén, da vosa xenerosidade e do amor que me tendes dado. Leva un anaco do voso ser, e por iso, este logro tamén é voso.

Esta tese doutoral foi financiada a través dun proxecto de micromecenado desenvolvido na plataforma Precipita da Fundación Española para a Ciencia e a Tecnoloxía (FECYT), titulado *Minerales contra el cáncer*. Este proxecto representou a primeira fase dun programa de investigación máis amplo e ambicioso, orientado a profundar no papel dos microminerais —e moi especialmente do selenio— como moduladores do risco de cancro e como posibles axentes protectores fronte a alteracións metabólicas, inflamatorias e inmunolóxicas asociadas á enfermidade e ao seu tratamento. A iniciativa foi ademais cofinanciada cunha axuda do Consello Social da Universidade de Santiago de Compostela e un convenio de colaboración establecido entre a USC e os Concellos da provincia de Lugo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	27
1.1. PAPEL DOS MICROMINERAIS NA SAÚDE HUMANA.....	29
1.1.1. Funcións esenciais dos microminerais.....	30
1.1.2. Desequilibrios de microminerais esenciais: deficiencias e excesos	32
1.1.2.1. Ferro	33
1.1.2.2. Zinc	33
1.1.2.3. Iodo	34
1.1.2.4. Selenio.....	34
1.1.2.5. Cobre.....	34
1.1.2.6. Cromo.....	35
1.1.2.7. Manganeso	35
1.1.2.8. Molibdeno	35
1.1.3. Efectos adversos dos microminerais tóxicos	35
1.1.3.1. Arsénico	36
1.1.3.2. Cadmio	36
1.1.3.3. Chumbo	37
1.1.3.4. Mercurio.....	37
1.1.4. Asociación entre desequilibrios de microminerais e enfermidades crónicas.....	37
1.1.4.1. Enfermidades cardiovasculares	38
1.1.4.2. Diabetes Mellitus	38
1.1.4.3. Cancro	39
1.1.4.4. Enfermidades neurodexenerativas	40
1.1.4.5. Resposta fronte ás enfermidades infecciosas	42
1.1.5. Retos globais dos microminerais: deficiencias e toxicidades.....	43
1.1.5.1. Microminerais en países de baixos ingresos: déficit de esenciais e exceso de tóxicos	44
1.1.5.2. Microminerais en países de ingresos altos: deficiencias nutricionais e riscos tóxicos nunha sociedade avellentada	45
1.1.5.3. Microminerais en países de ingresos medios: o desafío dobre da nutrición e da toxicidade.....	48
1.2. AVALIACIÓN DOS MICROMINERAIS DA POBOACIÓN.....	49
1.2.1. A necesidade de biomarcadores na avaliación do status micromineral	51
1.2.2. O potencial da análise de microminerais en soro nas intervencións de saúde pública	56
1.2.3. Superando retos na análise de microminerais en soro para a saúde futura	58
1.3. XUSTIFICACIÓN TERRITORIAL DO ESTUDO: CONTEXTO GALEGO E ESPECIFICIDADES NUTRICIONAIS.....	60
1.3.1. Coñecemento previo sobre deficiencias microminerais en Galicia: o valor da experiencia veterinaria	60

1.3.2.	A realidade ambiental galega: solos pobres en selenio e zonas de risco para o iodo	61
1.3.3.	Transición nutricional e cambios nos patróns alimentarios	62
1.3.4.	Ausencia de valores de referencia locais e implicacións clínicas e epidemiolóxicas	63
2.	OBXECTIVOS	65
3.	METODOLOXÍA	69
3.1.	APROBACIÓN ÉTICA	71
3.2.	POBOACIÓN DE ESTUDO	71
3.3.	RECOLLIDA DE MOSTRAS E DATOS	71
3.4.	ANÁLISE DAS MOSTRAS	73
3.4.1.	Preparación da mostra para análise mineral	73
3.4.2.	Análise de minerais	74
3.5.	PREPARACIÓN DAS BASES DE DATOS.....	75
3.6.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	75
3.6.1.	Obxectivo 1: definición de valores de referencia séricos	75
3.6.2.	Obxectivo 2: descrición dos patróns alimentarios e adherencia á dieta atlántica	76
3.6.3.	Obxectivo 3: relación entre consumo de alimentos e niveis séricos de minerais	78
4.	RESULTADOS E DISCUSIÓN	79
4.1.	CAPÍTULO I: DETERMINACIÓN DOS VALORES DE REFERENCIA SÉRICOS DE MICROMINERAIS ESENCIAIS E TÓXICOS DA POBOACIÓN SA ADULTA DA PROVINCIA DE LUGO	81
4.1.1.	Resultados.....	81
4.1.2.	Discusión.....	82
4.1.2.1.	Microminerais esenciais	82
4.1.2.2.	Microminerais tóxicos	86
4.1.3.	Fortalezas e limitacións	88
4.2.	CAPÍTULO II: DETERMINACIÓN DOS PATRÓNS ALIMENTARIOS HABITUAIS DA POBOACIÓN ADULTA DA PROVINCIA DE LUGO	94
4.2.1.	Resultados.....	94
4.2.1.1.	Cuestionario FFQ e matriz de datos	94
4.2.1.2.	Procedemento proposto para avaliar a adherencia á dieta atlántica: a escala da dieta atlántica (ADS).....	94
4.2.1.3.	Patrón de consumo de Galicia 2022 (OGC-2022).....	95
4.2.1.4.	Adherencia á dieta atlántica.....	95
4.2.2.	Discusión.....	95
4.2.2.1.	Visualización de datos multivariante	95
4.2.2.2.	Patróns de consumo. Influencia do xénero, a idade e a orixe xeográfica. ...	96
4.2.2.3.	Índices de adherencia á dieta atlántica.....	98
4.2.3.	Fortalezas e limitacións	100
4.3.	CAPÍTULO III: ANÁLISE DA RELACIÓN ENTRE O CONSUMO DE ALIMENTOS E OS NIVEIS SÉRICOS DOS MICROMINERAIS NA POBOACIÓN ADULTA DA PROVINCIA DE LUGO	106
4.3.1.	Resultados.....	106
4.3.1.1.	Análise univariante por tercís séricos	106

4.3.1.2.	Análise multivariante usando bosque aleatorio.....	106
4.3.1.3.	Análise multivariante mediante regresión loxística	107
4.3.2.	Discusión	107
4.3.3.	Fortalezas e limitacións	112
5.	CONCLUSIÓNS	119
5.1.	Capítulo 1	121
5.2.	Capítulo 2	121
5.3.	Capítulo 3	122
	BIBLIOGRAFÍA	123
	ANEXOS	147
	ANEXO 1: APROBACIÓN DO COMITÉ DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO	149
	ANEXO 2: AVALIACIÓN MORFOMÉTRICA E DE FRECUENCIA DE CONSUMO ALIMENTARIO	153
	ANEXO 3: LISTA DE VERIFICACIÓN PARA ESTUDOS OBSERVACIONAIS EPIDEMIOLOXÍA STROBE	165
	ANEXO 4: PERMISOS PARA REPRODUCIR CONTIDOS PUBLICADOS	171

RESUMO

Os microminerais, tanto esenciais como tóxicos, constitúen un grupo de micronutrintes e contaminantes cun papel decisivo na saúde humana. Os primeiros, como ferro, zinc, iodo ou selenio, son indispensables para multitude de procesos metabólicos, incluíndo a defensa antioxidante, o funcionamento do sistema inmune, a regulación tiroidea e o desenvolvemento cognitivo. Pola contra, elementos como mercurio, chumbo, arsénico ou cadmio carecen de función biolóxica coñecida e resultan tóxicos incluso a baixas concentracións. O equilibrio entre a achega suficiente dos esenciais e a mínima exposición aos tóxicos representa, por tanto, un desafío clave en saúde pública a nivel global. As deficiencias dos microminerais esenciais seguen a ser habituais nos países con menos recursos, mentres que nos de ingresos altos obsérvanse cada vez máis déficits subclínicos, así como unha exposición crónica a contaminantes ambientais. Neste contexto, o soro emerxe como unha matriz de gran utilidade para a avaliación do status mineral, ao ofrecer unha medida directa, precisa e escalable mediante técnicas de espectrometría de masas con plasma acoplado (ICP-MS).

A presente tese doutoral combinou unha revisión crítica da literatura coa realización de tres estudos experimentais nunha cohorte poboacional de Galicia. Na revisión recóllense os principais retos globais no ámbito da nutrición mineral, tanto no eido das deficiencias como no das exposicións tóxicas, salientando a necesidade de superar as limitacións das estimacións dietéticas clásicas e avanzar cara a metodoloxías baseadas en biomarcadores séricos. Esta análise sitúa o selenio como un micronutriente particularmente vulnerable, pola súa estreita marxe de seguridade, elevada variabilidade interindividual e forte dependencia das concentracións do solo e, en consecuencia, dos alimentos locais.

No estudo poboacional realizado no 2022 en arredor de 500 adultos sans da provincia de Lugo, establecéronse intervalos de referencia séricos para 14 elementos esenciais e tóxicos. A maioría dos elementos esenciais situáronse en valores adecuados, agás o selenio, que resultou subóptimo en máis da metade da poboación, especialmente nos maiores. Detectouse tamén que mercurio, chumbo e cadmio se acumulan co envellecemento, a pesar de manterse en niveis baixos, o que pon de manifesto a importancia de seguir monitorizando estes contaminantes.

Paralelamente avaliouuse a adhesión á dieta atlántica, patrón tradicional galego-portugués asociado con efectos beneficiosos en saúde, a través dunha nova escala de puntuación. Os resultados mostraron unha perda de fidelidade á dieta tradicional, con consumos inferiores ao recomendado de froitas, verduras, lácteos e ovos, e con melloras noutros grupos como legumes e froitos secos. Esta ferramenta, de uso sinxelo e boa concordancia con escalas previas, supón un instrumento útil para avaliar hábitos alimentarios nunha perspectiva de saúde pública.

Finalmente, analizáronse as asociacións entre a inxesta de grupos de alimentos e as concentracións séricas de minerais traza. O peixe emerxeu como o principal preditor dietético, asociado positivamente non só a niveis adecuados de selenio e iodo, senón tamén a unha maior exposición a arsénico e mercurio, o que reflicte o seu dobre papel como alimento nutricionalmente rico e á vez fonte de contaminantes. O consumo de legumes e froitos secos mostrou tendencias favorables, mentres que aceites e cereais se relacionaron negativamente co status de selenio. En conxunto, os datos confirman que o selenio é o micromineral máis vulnerable nesta poboación, e que a súa mellora require estratexias dietéticas baseadas na evidencia, como o fomento do consumo regular de peixe e, en menor medida, de froitos secos, sen superar os límites de exposición a metais tóxicos.

Esta tese conclúe que a integración de datos dietéticos e biomarcadores séricos ofrece un enfoque robusto para a vixilancia nutricional e a saúde pública. Os resultados obteñen relevancia máis aló do contexto rexional, ao ilustrar como a combinación de patróns

alimentarios, exposición ambiental e características individuais determinan o status mineral dunha poboación. Así, promóvese un cambio de paradigma cara a estratexias nutricionais personalizadas e baseadas en biomarcadores, que permitan garantir unha inxesta suficiente de elementos esenciais e, ao mesmo tempo, minimizar a exposición a contaminantes tóxicos.

Palabras clave: microminerais esenciais e tóxicos; selenio; biomarcadores séricos; dieta atlántica; espectrometría ICP-MS; saúde pública; nutrición personalizada.

RESUMEN

Los microminerales, tanto esenciales como tóxicos, constituyen un grupo de micronutrientes y contaminantes con un papel decisivo en la salud humana. Los primeros, como el hierro, el zinc, el yodo o el selenio, son indispensables para multitud de procesos metabólicos, incluyendo la defensa antioxidante, el funcionamiento del sistema inmune, la regulación tiroidea y el desarrollo cognitivo. Por el contrario, elementos como el mercurio, el plomo, el arsénico o el cadmio carecen de función biológica conocida y resultan tóxicos incluso a bajas concentraciones. El equilibrio entre el aporte suficiente de los esenciales y la mínima exposición a los tóxicos representa, por tanto, un desafío clave en salud pública a nivel global. Las deficiencias siguen siendo habituales en países con menos recursos, mientras que en sociedades de ingresos medios y altos se observan cada vez más déficits subclínicos, así como una exposición crónica a contaminantes ambientales. En este contexto, el suero emerge como una matriz de gran utilidad para la evaluación del status mineral, al ofrecer una medida directa, precisa y escalable mediante técnicas de espectrometría de masas con plasma acoplado (ICP-MS).

La presente tesis doctoral combinó una revisión crítica de la literatura con la realización de tres estudios experimentales en una cohorte poblacional de Galicia. En la revisión se recogen los principales retos globales en el ámbito de la nutrición mineral, tanto en el terreno de las deficiencias como en el de las exposiciones tóxicas, subrayando la necesidad de superar las limitaciones de las estimaciones dietéticas clásicas y avanzar hacia metodologías basadas en biomarcadores séricos. Este análisis sitúa al selenio como un micronutriente particularmente vulnerable, por su estrecho margen de seguridad, elevada variabilidad interindividual y fuerte dependencia de las concentraciones del suelo y, en consecuencia, de los alimentos locales.

En el estudio poblacional realizado en 2022 en alrededor de 500 adultos sanos de la provincia de Lugo, se establecieron intervalos de referencia séricos para 14 elementos esenciales y tóxicos. La mayoría de los elementos esenciales se situaron en valores adecuados, salvo el selenio, que resultó subóptimo en más de la mitad de la población, especialmente en los mayores. También se detectó que mercurio, plomo y cadmio se acumulan con la edad, a pesar de mantenerse en niveles bajos, lo que pone de manifiesto la importancia de seguir monitorizando estos contaminantes.

Paralelamente se evaluó la adherencia a la dieta atlántica, patrón tradicional gallego-portugués asociado con efectos beneficiosos en salud, a través de una nueva escala de puntuación. Los resultados mostraron una pérdida de fidelidad a la dieta tradicional, con consumos inferiores a lo recomendado de frutas, verduras, lácteos y huevos, y con mejoras en otros grupos como legumbres y frutos secos. Esta herramienta, de uso sencillo y con buena concordancia respecto a escalas previas, supone un instrumento útil para evaluar hábitos alimentarios en una perspectiva de salud pública.

Finalmente, se analizaron las asociaciones entre la ingesta de grupos de alimentos y las concentraciones séricas de minerales traza. El pescado emergió como el principal predictor dietético, asociado positivamente no solo a niveles adecuados de selenio y yodo, sino también a una mayor exposición a arsénico y mercurio, lo que refleja su doble papel como alimento nutricionalmente rico y a la vez fuente de contaminantes. El consumo de legumbres y frutos secos mostró tendencias favorables, mientras que aceites y cereales se relacionaron negativamente con el status de selenio. En conjunto, los datos confirman que el selenio es el oligoelemento más vulnerable en esta población, y que su mejora requiere estrategias dietéticas basadas en la evidencia, como el fomento del consumo regular de pescado y, en menor medida, de frutos secos, sin superar los límites de exposición a metales tóxicos.

Esta tesis concluye que la integración de datos dietéticos y biomarcadores séricos ofrece un enfoque robusto para la vigilancia nutricional y la salud pública. Los resultados adquieren relevancia más allá del contexto regional, al ilustrar cómo la combinación de patrones alimentarios, exposición ambiental y características individuales determina el status mineral de una población. De este modo, se promueve un cambio de paradigma hacia estrategias nutricionales personalizadas y basadas en biomarcadores, que permitan garantizar una ingesta suficiente de elementos esenciales y, al mismo tiempo, minimizar la exposición a contaminantes tóxicos.

Palabras clave: microminerales esenciales y tóxicos; selenio; biomarcadores séricos; dieta atlántica; espectrometría ICP-MS; salud pública; nutrición personalizada.

SUMMARY

Microminerals, both essential and toxic, constitute a group of micronutrients and contaminants with a decisive role in human health. The essential ones, such as iron, zinc, iodine or selenium, are indispensable for multiple metabolic processes, including antioxidant defense, immune function, thyroid regulation and cognitive development. In contrast, elements such as mercury, lead, arsenic or cadmium have no known biological function and are toxic even at low concentrations. The balance between ensuring sufficient intake of essential elements and minimizing exposure to toxic ones therefore represents a key challenge in global public health. Deficiencies remain common in countries with fewer resources, while in middle- and high-income societies subclinical deficits are increasingly observed, along with chronic exposure to environmental contaminants. In this context, serum has emerged as a highly valuable matrix for mineral status assessment, offering a direct, precise and scalable measurement through inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

This doctoral thesis combined a critical review of the literature with the development of three experimental studies in a population cohort from Galicia (NW Spain). The review summarized the main global challenges in mineral nutrition, both in terms of deficiencies and toxic exposures, highlighting the need to move beyond the limitations of traditional dietary estimations and to advance towards biomarker-based methodologies. This analysis placed selenium as a particularly vulnerable micronutrient, due to its narrow safety margin, high interindividual variability and strong dependence on soil concentrations and, consequently, on local food availability.

The population-based study conducted in 2022 in around 500 healthy adults from the province of Lugo established serum reference intervals for 14 essential and toxic elements. Most essential elements were within adequate ranges, except selenium, which was suboptimal in more than half of the population, particularly among older adults. It was also observed that mercury, lead and cadmium accumulate with age, despite remaining at relatively low levels, underscoring the importance of continuous biomonitoring of these contaminants.

In parallel, adherence to the Atlantic diet—a traditional Galician-Portuguese dietary pattern associated with health benefits—was assessed through the development of a new scoring scale. The results revealed a decline in adherence to the traditional diet, with intakes of fruits, vegetables, dairy and eggs falling below recommended levels, while legumes and nuts showed improvements. This tool, simple to use and showing good agreement with existing scales, represents a useful instrument for evaluating dietary habits from a public health perspective.

Finally, associations between food group intake and serum concentrations of trace minerals were analyzed. Fish emerged as the main dietary predictor, positively associated not only with adequate selenium and iodine status but also with higher exposure to arsenic and mercury, reflecting its dual role as a nutrient-rich food and a source of contaminants. Legumes and nuts showed favorable trends, while oils and grains were negatively associated with selenium status. Taken together, the data confirm that selenium is the most vulnerable trace element in this population, and that improving its status requires evidence-based dietary strategies, such as promoting regular fish consumption and, to a lesser extent, nuts, while avoiding excessive exposure to toxic metals. This thesis concludes that integrating dietary data with serum biomarkers provides a robust approach to nutritional surveillance and public health. The findings extend beyond the regional context, illustrating how the combination of dietary patterns, environmental exposure and individual characteristics determines the mineral status of a population. In doing so, they promote a paradigm shift towards personalized, biomarker-

based nutritional strategies that ensure sufficient intake of essential elements while simultaneously minimizing toxic metal exposure.

Keywords: essential and toxic trace minerals; selenium; serum biomarkers; Atlantic diet; ICP-MS spectrometry; public health; personalized nutrition

ABREVIATURAS

8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina

AAS: espectroscopía de absorción atómica

AD: dieta atlántica

ADS: Escala da Dieta Atlántica

ADS-MBP: versión modificada da Atlantic Diet Scale para o estudo MBP

AGP: α_1 -glicoproteína ácida

ALAD: δ -aminolevulínico deshidratase

ANOVA: análise da varianza

As: arsénico

BMD: dose de referencia

Ca: calcio

Cd: cadmio

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

Co: cobalto

COVID-19: enfermidade por coronavirus de 2019

Cr: cromo

CRP: proteína C reactiva

Cu: cobre

Cu/Zn-SOD: superóxido dismutase cobre-zinc

DA: dieta atlántica

DGSP: Dirección Xeral de Saúde Pública (Xunta de Galicia)

DMA: ácido dimetilarsénico

DMT1: transportador de metais divalentes

ECV: enfermidades cardiovasculares

EFSA: Autoridade Europea de Seguridade Alimentaria

EN: Norma Europea (European Norm)

FAO: Organización das Nacións Unidas para a Agricultura e a Alimentación

FFQ: cuestionario de frecuencia alimentaria (food frequency questionnaire)

Fe: ferro

GGP: índice de adherencia

GLMs: modelos lineais xeneralizados

GPx: glutatión peroxidases

HCA: análise de conglomerados xerárquicos

Hg: mercurio

HULA: Hospital Universitario Lucus Augusti

I: iodo

IA: intelixencia artificial

IBM: International Business Machines

IC: intervalo de confianza

IC95 %: intervalo de confianza do 95 %

ICP-MS: espectrometría de masas con plasma acoplado indutivamente

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IOM: Instituto de Medicina dos Estados Unidos

LIR / LSR: límite inferior de referencia / límite superior de referencia

LD: límite de detección

MA: media aritmética

MMA: Ácido monometilarsonoso/monometilarsénico
Mn: manganeso
MnSOD: manganeso superóxido dismutase
Mo: molibdeno
MOE: marxe de exposición
MX: media xeométrica
NASEM: Academias Nacionais de Ciencias, Enxeñaría e Medicina dos Estados Unidos
NI: índice normalizado
NOAEL: nivel sen efectos adversos observados
ns: non significativas
OMS: Organización Mundial da Saúde
OOB: erro out-of-bag
OR: razón de odds
P: fósforo
P25 / P75: percentís 25 e 75 (rangos intercuartílicos)
P2,5 / P97,5: percentís 2,5 e 97,5
P5 / P95: percentís 5 e 95
Pb: chumbo
PCA: análise de compoñentes principais
REF: referencia
R: software estatístico R
R: rango
ROS: especies reactivas de osíxeno
rpm: revolucións por minuto
Se: selenio
SEAD: índice da dieta atlántica do sur de Europa (Southern European Atlantic Diet index)
SEAD-index: índice da dieta atlántica
SEPP1 / SePP: selenoproteína P
SOD: superóxido dismutase
SP-ICP-MS: espectrometría de masas con plasma acoplado indutivamente de partícula única
T1–T3: tercís 1 a 3
TMA: tetrametilamonio
TMAH: hidróxido de tetrametilamonio
TSH: hormona estimulante da tiroide
TPO: peroxidase tiroidea
V: vanadio
VCM: volume corpuscular medio
VOCDA: valores óptimos de consumo da dieta atlántica
Zn: zinc
ZNT1: transportador de zinc 1
ZIP4: transportador de zinc 4

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PAPEL DOS MICROMINERAIS NA SAÚDE HUMANA

Os microminerais, tamén coñecidos como elementos traza ou oligoelementos, son esenciais para numerosas funcións metabólicas, mesmo cando están presentes en cantidades moi pequenas, desempeñando un papel fundamental na saúde humana [1]. A pesar diso, a súa ausencia ou exceso pode ter consecuencias clínicas importantes. Facilitan procesos críticos como a activación encimática, o apoio ao sistema inmune e a protección fronte ao estrés oxidativo, vitais para manter o benestar fisiolóxico global.

De forma tradicional o principal problema dos microminerais foron as deficiencias estreitamente asociadas á desnutrición en países de ingresos baixos, debido ao acceso limitado a alimentos ricos nestes elementos. Porén, estudos recentes ampliaron a nosa comprensión, salientando a importancia dos desequilibrios de microminerais (tanto en concentracións baixas como elevadas) tamén en países de ingresos altos. Nestes grupos de poboación, as eleccións de estilo de vida como dietas veganas, un consumo elevado de fibra e unha demografía en envellecemento poden provocar desequilibrios significativos de microminerais, especialmente en procesos subclínicos [2]. Estes desequilibrios non só están vinculados ao desenvolvemento dunha ampla gama de enfermidades crónicas —incluíndo patoloxías cardiovasculares, trastornos neurodexenerativos e cancro—, senón tamén co seu agravamento [3]. Ademais, manexar os desequilibrios de microminerais podería ofrecer beneficios terapéuticos, contribuíndo a mitigar os efectos destas enfermidades. A pesar do papel crucial de manter niveis adecuados de microminerais para un envellecemento saudable, o control da inflamación e a redución do estrés oxidativo, os datos sobre o status mineral individual seguen a ser escasos na poboación humana.

Ata o momento actual, a avaliación do status de microminerais abordouse a nivel poboacional a través de estimacións indirectas da inxesta dietética, baseadas no consumo de alimentos e en táboas de concentración de microminerais nos mesmos [4]. Estes métodos foron moi útiles para avaliacións xerais e para abordar o problema das deficiencias de microminerais en países de baixos ingresos, onde a principal limitación é a falta de alimentos. Porén, carecen da capacidade de captar a variabilidade individual, que resulta especialmente evidente en sociedades de ingresos altos. Esta variabilidade, debida en gran medida a eleccións de estilo de vida e ao envellecemento da poboación, inflúe de maneira significativa na biodispoñibilidade dos microminerais e nas necesidades fisiolóxicas. Afrontar esta complexidade é esencial, xa que permite desenvolver intervencións de saúde máis dirixidas e eficaces, axustadas ás necesidades individuais, particularmente en rexións con sistemas sanitarios avanzados [3].

Na actualidade, os avances nos métodos de análise de microminerais, incluíndo técnicas multielementais con límites de detección moi baixos, ofrecen unha precisión sen precedentes, superando retos anteriormente insuperables [5]. Estes avances permiten a determinación rutineira do status de microminerais en poboacións directamente a partir de mostras biolóxicas, particularmente de soro. Xunto con ferramentas estatísticas potentes e capacidades de intelixencia artificial, estes métodos melloran a nosa comprensión de como os factores de estilo de vida e nutricionais inflúen nos resultados individuais de saúde, facilitando así intervencións tanto personalizadas como a nivel poboacional [6].

Esta revisión aborda os desafíos globais urxentes na nutrición de microminerais que afectan a diversas poboacións, desde áreas con subministración limitada de alimentos ata sociedades acomodadas influenciadas polas eleccións de estilo de vida. Ao salientar o papel dos microminerais na patoxénese das enfermidades crónicas, defendemos un cambio de paradigma cara á análise personalizada do perfil de microminerais. Pasando das estimacións dietéticas convencionais a avaliacións directas e precisas a nivel individual, pretendemos aproveitar a precisión das metodoloxías avanzadas de análise sérica de microminerais. Estas técnicas están

chamadas a revolucionar a estratificación do risco e o desenvolvemento de estratexias terapéuticas personalizadas, con impacto significativo na atención sanitaria individualizada e nos marcos globais de saúde pública.

Xunto cos microminerais esenciais, esta revisión tamén considera o impacto significativo dos elementos tóxicos máis relevantes (arsénico, cadmio, chumbo e mercurio), que supoñen riscos para a saúde tanto por si mesmos como a través das súas interaccións cos elementos esenciais. Estes elementos tóxicos adoitan entrar no organismo humano mediante alimentos contaminados, exposicións industriais e contaminación ambiental. A súa presenza pode complicar vías metabólicas e procesos de detoxificación, alterando o equilibrio dos nutrientes esenciais e agravando os problemas de saúde. Tales interaccións subliñan a necesidade dunha comprensión matizada tanto dos microminerais esenciais como dos tóxicos para deseñar intervencións sanitarias e medidas preventivas eficaces. Este enfoque integral permítenos abordar o espectro máis amplo das dinámicas de microminerais que contribúen á saúde e á enfermidade, reforzando a necesidade dunha análise sérica precisa nas estratexias de saúde pública.

1.1.1. Funcións esenciais dos microminerais

Aínda que só son necesarios en cantidades moi pequenas, os microminerais esenciais para os humanos inclúen zinc, cobre, manganeso, molibdeno, selenio, iodo, ferro e cromo. Son indispensables para manter a homeostase fisiolóxica e desempeñan papeis críticos, distintos pero interconectados, nunha ampla variedade de procesos celulares e sistémicos esenciais para a saúde, como se detalla na Táboa 1.1. Algúns contribúen á integridade estrutural, como o zinc na regulación xénica a través das proteínas con dominios de dedos de zinc e o cobre na formación de tecido conxuntivo. Moitos actúan como cofactores encimáticos, sendo que zinc, cobre, manganeso, molibdeno e selenio apoian vías metabólicas, o equilibrio redox e a sinalización celular. O iodo e o selenio son reguladores clave do metabolismo das hormonas tiroideas, mentres que o ferro facilita o transporte de osíxeno a través da hemoglobina e da mioglobina, co cobre asistindo no metabolismo do ferro e na eritropoese. O sistema inmune depende de zinc, selenio e cobre para funcionar correctamente, xa que inflúen na proliferación das células inmunes e no control do estrés oxidativo. Ademais, selenio, zinc, cobre e manganeso desempeñan papeis centrais na defensa antioxidante, protexendo os tecidos dos danos causados polas especies reactivas de osíxeno. O cromo aumenta a sensibilidade á insulina e o metabolismo da glicosa, mentres que ferro, cobre, zinc e selenio son esenciais para a neuroprotección e a función cognitiva.

Táboa 1.1. Funcións e mecanismos esenciais dos microminerais esenciais no organismo.

Funcións principais		Enzimas/proteínas/mecanismos clave
Fe	Transporte de osíxeno (hemoglobina); función inmunitaria; produción de enerxía.	Hemoglobina, mioglobina, citocromo c (cadea de transporte de electróns), ferritina (almacenamento), transferrina (transporte), encimas hemo (por exemplo, catalase)
I	Síntese de hormonas tiroideas; regulación do metabolismo e do crecemento.	Peroxidase tiroidea (TPO), iodotironina desiodasas, tiroglobulina (proteína precursora)
Se	Defensa antioxidante; función tiroidea; apoio inmunitario.	Glutación peroxidases (GPx), tioredoxina redutase, selenoproteína P (transporte de Se), iodotironina desiodasas (activación da hormona tiroidea), selenoproteína W (protección muscular)
Cu	Produción de enerxía; formación de tecido conxuntivo; función cerebral; metabolismo do ferro.	Citocromo C oxidase, superóxido dismutase (Cu/Zn-SOD), ceruloplasmina (oxidación do ferro), lisil oxidase (reticulación do coláxeno), tirosinase (síntese de melanina)
Cr	Regulación da glicosa no sangue; metabolismo dos carbohidratos e lípidos.	Cromodulina (potencia a actividade do receptor da insulina), substancia de baixo peso molecular que se une ao cromo
Mn	Metabolismo de carbohidratos, proteínas e lípidos; defensa antioxidante.	Manganeso superóxido dismutase (MnSOD), arxinase (ciclo da urea), piruvato carboxilase (gluconeoxénese), glutamina sintetase (metabolismo dos aminoácidos)
Mo	Metabolismo dos aminoácidos; función enzimática.	Xantina oxidase (metabolismo das purinas), aldehído oxidase, sulfito oxidase (metabolismo do xofre), encimas dependentes da molibdopterina

Dada a natureza esencial dos microminerais pero tamén o seu potencial de toxicidade como metais, o corpo emprega mecanismos reguladores sofisticados para manter a súa homeostase, garantindo que estean dispoñibles para os procesos fisiolóxicos ao tempo que evita a acumulación tóxica [3]. A maioría dos microminerais, incluíndo zinc, cobre, ferro, Mn e cromo, están regulados principalmente a nivel intestinal, onde a absorción se modula en resposta á demanda fisiolóxica. Transportadores específicos, como o transportador de metais divalentes 1 (DMT1) para o ferro e as metalotioneínas para o zinc e o cobre, controlan estritamente a captación e limitan a acumulación excesiva. Pola contra, selenio, iodo e molibdeno están regulados principalmente a nivel renal, onde a excreción desempeña un papel clave no mantemento do equilibrio sistémico. O selenio, por exemplo, excretase na urina en forma de diversos compostos de selenio, desempeñando un papel esencial no seu equilibrio sistémico, mentres que a homeostase do iodo mantense a través da depuración renal, en función das demandas hormonais tiroideas. O figado tamén xoga un papel crítico no almacenamento e redistribución dos elementos traza, particularmente cobre e ferro, que son transportados a través da ceruloplasmina e da transferrina, respectivamente.

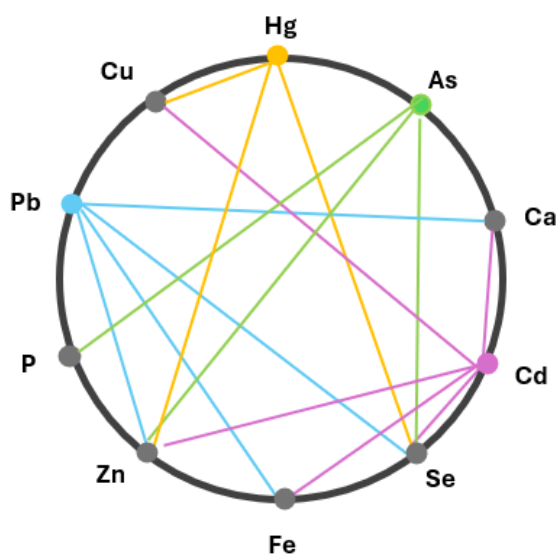


Figura 1.1. Representación esquemática das interaccións corroboradas experimentalmente entre oligoelementos tóxicos e esenciais. As liñas indican interferencias coñecidas, como a competencia pola absorción, a inhibición encimática ou o desprazamento.

Finalmente, é importante considerar como os microminerais tóxicos poden interferir coas funcións vitais dos microminerais esenciais. A nivel experimental están ben documentadas numerosas interaccións entre ambos elementos que afectan á absorción, ao transporte, á actividade enzimática e ao equilibrio fisiolóxico. Segundo a Organización Mundial da Saúde, estas interaccións están particularmente ben establecidas no caso do cadmio, chumbo, mercurio e arsénico, cada un dos cales pode alterar a homeostase de múltiples minerais esenciais. A Figura 1.1 ofrece un resumo visual das relacións máis relevantes entre elementos tóxicos e esenciais. Por exemplo, o cadmio pode inhibir a actividade de encimas dependentes do zinc, alterando vías bioquímicas esenciais que son críticas para a saúde do sistema inmune e reprodutivo. O mercurio únese ao selenio, impedindo que actúe como antioxidante en diversas encimas, o que compromete a defensa celular fronte ao estrés oxidativo. O arsénico compite cos grupos fosfato, interferindo con procesos celulares que dependen da fosforilación para a transdución de sinais e o metabolismo enerxético. Ademais, o chumbo pode desprazar o calcio no tecido óseo, afectando a saúde ósea e a integridade estrutural. Estas interaccións poñen de manifesto a complexa dinámica entre os microminerais esenciais e os elementos tóxicos, o que require manter un equilibrio coidadoso para evitar efectos perxudiciais na saúde.

1.1.2. Desequilibrios de microminerais esenciais: deficiencias e excesos

Manter niveis apropiados de microminerais é crucial para o equilibrio fisiolóxico, xa que tanto as deficiencias como os excesos poden alterar a homeostase e contribuír á enfermidade. Aínda que o organismo regula os niveis minerais a través de diversos mecanismos, factores externos e internos —como unha inxesta dietética inadecuada, condicións xenéticas, trastornos de malabsorción, enfermidades crónicas ou exposicións ambientais— poden provocar desequilibrios. A gravidade e as manifestacións clínicas destas alteracións varían en función do mineral específico, da etapa vital e do estado xeral de saúde do individuo. Certas poboacións, incluíndo nenos lactantes, mulleres embarazadas e persoas maiores, son particularmente vulnerables ás deficiencias debido ás maiores demandas fisiolóxicas, mentres que unha inxesta excesiva ou unha excreción deficiente poden derivar en toxicidade.

Esta sección ofrece unha visión xeral das consecuencias para a saúde dos desequilibrios de microminerais, comentando as súas causas e efectos máis significativos. Aínda que non pretende ser unha revisión exhaustiva de todas as deficiencias e toxicidades dos microminerais, destaca os aspectos máis relevantes e con maior impacto para a poboación xeral. Para información máis detallada sobre requirimentos, deficiencias e toxicidades de microminerais, recoméndase consultar Ross et al. [7] que ofrece avaliacións extensas sobre estes temas.

1.1.2.1. Ferro

A deficiencia de ferro é a deficiencia de micronutrintes máis prevalente a nivel mundial, afectando principalmente a mulleres en idade reprodutiva, nenos lactantes e persoas con enfermidades crónicas. A causa máis común é unha inxesta dietética insuficiente, especialmente en poboacións con baixo consumo de Fe hemo procedente de fontes animais. A maior demanda de ferro durante o embarazo, as perdas sanguíneas relacionadas coa menstruación en mulleres premenopáusicas e o sangrado gastrointestinal crónico —como no caso da enfermidade inflamatoria intestinal ou a infección por *Helicobacter pylori*— tamén contribúen á deficiencia de ferro [8]. Síndromes de malabsorción, incluíndo a enfermidade celíaca e os estados posteriores á cirurxía bariátrica, agravan aínda máis o risco [9]. Ademais, o chumbo compite co ferro na absorción ao unirse ao DMT1 na mucosa intestinal, o que pode exacerbar a deficiencia de ferro, especialmente en poboacións vulnerables como nenos e mulleres embarazadas [10].

A deficiencia de ferro deriva en anemia ferropénica, caracterizada por fatiga, debilidade, deterioro cognitivo e maior susceptibilidade ás infeccións debido á redución no transporte de osíxeno. Nos nenos pode afectar ao neurodesenvolvemento e a capacidade de aprendizaxe [11], mentres que nas mulleres embarazadas aumenta o risco de parto prematuro e baixo peso ao nacer [12].

Pola contra, a sobrecarga de ferro, frecuentemente resultante de trastornos xenéticos como a hemocromatose hereditaria, suplementación excesiva ou transfusións sanguíneas repetidas, está asociada con estrés oxidativo e inflamación [13]. O exceso de ferro acumúlase en tecidos, particularmente no fígado, corazón e páncreas, aumentando o risco de cirrose, miocardiopatía e diabetes. Ademais, a deposición de ferro no cerebro implicouse en enfermidades neurodexenerativas como Alzheimer e Parkinson, onde exacerba a morte neuronal a través do estrés oxidativo [14,15].

1.1.2.2. Zinc

A deficiencia de zinc afecta aproximadamente a un terzo da poboación mundial, cunha carga máis elevada en países de baixos ingresos onde a inxesta dietética é insuficiente [16]. Está frecuentemente asociada con síndrome de malabsorción, incluíndo enfermidade inflamatoria intestinal, diarrea crónica e enfermidade celíaca, así como coa nutrición parenteral prolongada sen suplementación axeitada [17]. O consumo crónico de alcol e a cirurxía bariátrica tamén poden deteriorar a absorción de zinc. Ademais, a exposición ambiental ao cadmio pode agravar a deficiencia de zinc ao competir polos sitios de unión en metalotioneínas e outros transportadores de zinc, reducindo a súa biodisponibilidade e empeorando os síntomas [18].

A deficiencia de zinc provoca inmunosupresión, atraso na cicatrización e maior susceptibilidade a infeccións como pneumonía e diarrea. Nos nenos, niveis inadecuados de zinc contribúen ao atraso no crecemento e a déficits cognitivos, mentres que nos adultos están ligados a dermatite, problemas reprodutivos e atraso na recuperación das enfermidades [19,20]. Nos anciáns, niveis baixos de zinc agravan a dexeneración macular asociada á idade e a neurodexeneración [21].

O exceso de zinc, aínda que menos común, pode provocar deficiencia de cobre debido á inhibición competitiva da súa absorción, derivando en anemia, neutropenia e disfunción inmune [22]. A inxesta excesiva prolongada tamén pode deteriorar a función gastrointestinal e causar náuseas e vómitos.

1.1.2.3. Iodo

A deficiencia de iodo continúa a ser un importante problema de saúde pública, especialmente en rexións con solos pobres en iodo, afectando a preto de dous mil millóns de persoas en todo o mundo [23]. Vese agravada por unha baixa inxesta dietética de peixe e produtos lácteos, que son as principais fontes de iodo. O iodo é crucial para a síntese de hormonas tiroideas, e a súa deficiencia leva a hipotiroidismo, bocio e alteracións na regulación metabólica.

Nas mulleres embarazadas, a deficiencia de iodo aumenta o risco de cretinismo, unha condición caracterizada por discapacidade intelectual grave, atraso no crecemento e deficiencias na fala e na audición na descendencia [24]. Mesmo deficiencias leves ou moderadas durante o embarazo e a primeira infancia asociáronse con menor cociente intelectual e déficits cognitivos.

A inxesta excesiva de iodo, a miúdo por sobre-suplementación ou alto consumo de algas mariñas, pode alterar a función tiroidea, desencadeando hipertiroidismo ou tiroidite autoinmune en individuos susceptibles [25].

1.1.2.4. Selenio

A deficiencia de selenio é máis prevalente en poboacións con chans pobres en selenio, o que leva a unha baixa inxesta dietética. Está asociada coa enfermidade de Keshan, unha forma de miocardiopatía exacerbada polo virus Cocksackie, e coa enfermidade de Kashin-Beck, unha osteoartropatía que afecta óso e cartilaxe [26]. A deficiencia de selenio tamén debilita a defensa inmune, aumenta o estrés oxidativo e contribúe ao deterioro cognitivo e á disfunción tiroidea ao afectar a actividade das deiodinases [27]. Ademais, a deficiencia de selenio asociouse con deterioro cognitivo, enfermidades cardiovasculares e trastornos reprodutivos, incluíndo infertilidade en homes e complicacións no embarazo como a preeclampsia [28,29].

A exposición ambiental ao mercurio pode agravar a deficiencia de selenio, xa que o mercurio únese fortemente ao selenio formando un complexo que desactiva as encimas antioxidantes dependentes deste, impedindo a súa función biolóxica [30].

O exceso de inxesta de selenio leva á selenose, que se manifesta como uñas quebradizas, alopecia, trastornos gastrointestinais e síntomas neurolóxicos [31]. Niveis cronicamente altos de selenio asociáronse debilmente cun maior risco de diabetes tipo 2, aínda que se precisan máis estudos para confirmar esta relación [32].

1.1.2.5. Cobre

A deficiencia de cobre é relativamente rara, pero pode darse en individuos con nutrición parenteral prolongada, inxesta excesiva de zinc ou tras cirurxía bariátrica [33]. A inxesta excesiva de zinc, por exemplo, pode provocar deficiencia de cobre debido á inhibición competitiva nos sitios de absorción e ao desprazamento dos seus sitios de unión biolóxica, reducindo significativamente a biodisponibilidade e utilización do cobre. A deficiencia de cobre está asociada con anemia, neutropenia e alteracións neurolóxicas, incluíndo mielopatía e neuropatía periférica. Tamén contribúe á osteoporose debido ao seu papel na síntese de coláxeno e no remodelado óseo [34].

Pola contra, o exceso de cobre supón riscos significativos para a saúde debido ás súas propiedades prooxidantes. Niveis elevados de cobre asóciase con maior estrés oxidativo e anxioxénese, procesos que facilitan o crecemento e a metástase tumoral [35]. Niveis séricos altos de cobre obsérvanse con frecuencia en condicións como a enfermidade de Wilson, un trastorno xenético caracterizado pola acumulación de cobre nos tecidos, que causa dano hepático, síntomas neurolóxicos e alteracións psiquiátricas [36]. Alén do seu papel na progresión do cancro, o desequilibrio de cobre tamén se vinculou a enfermidades cardiovasculares, xa que niveis excesivos poden contribuír ao dano oxidativo no sistema vascular [37]. Estes achados subliñan o dobre papel do cobre como nutriente necesario e como factor patolóxico cando está desregulado.

1.1.2.6. Cromo

A deficiencia de cromo é pouco frecuente, pero tense relacionado con alteracións na tolerancia á glicosa e un maior risco de desenvolver diabetes tipo 2 [38]. Mentres que o cromo trivalente (Cr^{3+}) é considerado a forma bioloxicamente activa implicada no metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos, o cromo hexavalente (Cr^{6+}) é altamente tóxico. Esta forma pode atravesar con facilidade as membranas celulares e inducir dano oxidativo no ADN, contribuíndo ao seu potencial mutaxénico e canceríxeno. A exposición a Cr^{6+} , especialmente en contextos laborais, asociouse cun maior risco de cancro de pulmón. Esta natureza dual pon de manifesto a importancia de distinguir entre as distintas especies químicas do cromo á hora de avaliar o estado nutricional ou a exposición ambiental [39].

1.1.2.7. Manganeso

A deficiencia de manganeso é pouco común, pero pode producirse en casos de desnutrición severa ou absorción intestinal deteriorada. Está asociada con anomalías esqueléticas, metabolismo da glicosa alterado e disfunción neurolóxica [40]. Non obstante, a toxicidade por manganeso é de maior preocupación, especialmente en traballadores expostos a po de manganeso nas industrias mineiras e de soldadura. A sobreexposición crónica a manganeso leva ao manganismo, un trastorno neurolóxico con síntomas semellantes á enfermidade de Parkinson [41].

1.1.2.8. Molibdeno

A deficiencia de molibdeno é extremadamente rara e está asociada principalmente con trastornos xenéticos que afectan á síntese do cofactor de molibdeno, causando unha disfunción neurolóxica grave [42]. O exceso de inxesta de molibdeno, aínda que pouco frecuente, pode interferir co metabolismo do cobre, contribuíndo a unha deficiencia secundaria de cobre [43].

1.1.3. Efectos adversos dos microminerais tóxicos

Os elementos tóxicos como arsénico, cadmio, chumbo e mercurio están amplamente presentes no medio ambiente e poden acumularse no corpo humano, provocando graves efectos na saúde. A exposición prodúcese a través de auga, alimentos e aire contaminados, así como de procesos industriais, afectando múltiples sistemas orgánicos, incluíndo o nervioso, o renal e o cardiovascular. Dada a súa persistencia e toxicidade, comprender os seus efectos adversos é esencial para mitigar riscos e protexer as poboacións vulnerables. Os principais mecanismos polos que estes elementos tóxicos exercen os seus efectos nocivos —a miúdo implicando estrés oxidativo, interferencia con microminerais esenciais e dano en rutas celulares clave— resúmense na Táboa 1.2.

Táboa 1.2. Mecanismos de toxicidade de microminerais tóxicos.

Principais mecanismos de toxicidade		Sistemas/efectos de destino
Cd	Estrés oxidativo, inhibición de encimas de Zn, disfunción mitocondrial	Disfunción renal, desmineralización ósea, carcinoxénese
Pb	Alteración da sinalización do Ca, estrés oxidativo, neurotoxicidade	Deterioro do neurodesenvolvemento, anemia, toxicidade ósea
Hg	Secuestro de selenio, inhibición de encimas antioxidantes, neurotoxicidade	Danos neurolóxicos, declive cognitivo, risco cardiovascular
As	Mimetismo de fosfato, dano no ADN, xeración de ROS	Cancro, enfermidades cardiovasculares, diabetes tipo 2

1.1.3.1. Arsénico

O arsénico, presente de forma natural na codia terrestre, contamina con frecuencia as augas subterráneas e está presente en determinadas emisións industriais e agrícolas. Este elemento acumúlase no corpo a través do consumo de auga e alimentos contaminados, especialmente en áreas con altos depósitos naturais [44]. O arsénico existe en formas orgánicas e inorgánicas, sendo a forma inorgánica especialmente perigosa debido á súa potente toxicidade e propiedades carcinóxicas [45]. As principais fontes dietéticas inclúen auga subterránea contaminada, arroz e produtos do mar, que poden conter niveis máis altos da forma orgánica menos tóxica. A exposición crónica a arsénico inorgánico está vinculada cun maior risco de cancro de pel, pulmón, vexiga e ril. Ademais, a exposición ao arsénico pode provocar cambios dermatolóxicos, incluíndo alteracións na pigmentación da pel e hiperqueratose, que poden aparecer tras anos de exposición e servir como indicadores temperáns de toxicidade. A inxesta prolongada de auga contaminada con arsénico tamén se asociou con deterioro do neurodesenvolvemento en nenos, maior susceptibilidade a infeccións e un risco elevado de hipertensión. Dados os graves riscos para a saúde, son esenciais regulacións estritas para controlar a exposición ao arsénico e unha monitorización ambiental continua, especialmente en rexións con niveis naturalmente altos deste elemento.

1.1.3.2. Cadmio

O cadmio é un metal pesado tóxico presente en subprodutos industriais, no fume do tabaco e nos fertilizantes fosfatados, coa exposición humana producíndose por inhalación ou inxestión de alimentos contaminados como mariscos, fígado, riles e cultivos cultivados en chans ricos en cadmio [46]. Coñecido pola súa longa vida media biolóxica, o cadmio pode acumularse no corpo humano, particularmente nos riles e no fígado, onde pode permanecer durante décadas, provocando problemas crónicos de saúde. Entre os riscos máis relevantes asociados á exposición ao cadmio destacan o dano renal, que pode progresar ata insuficiencia renal, a desmineralización ósea que deriva en osteoporose, e un maior risco de cancro de pulmón debido á clasificación do cadmio como carcinóxeno [47]. A diferenza doutros metais, o cadmio exerce efectos tóxicos a niveis de exposición moi baixos e non se identificou ningún limiar seguro, o que o fai particularmente perigoso. As medidas de saúde pública céntranse en reducir a exposición ao cadmio mediante a regulación das emisións industriais, a promoción do abandono do tabaco e a monitorización dos produtos alimentarios para o seu contido en cadmio, co obxectivo de minimizar a inxesta e previr as consecuencias a longo prazo asociadas a este metal prexudicial.

1.1.3.3. Chumbo

O chumbo é un contaminante ambiental omnipresente sen nivel seguro de exposición coñecido, que historicamente foi usado en diversos produtos como pintura, gasolina e materiais de fontanería. Aínda que as regulacións reduciron de maneira significativa o seu uso, a exposición ao chumbo segue producíndose principalmente pola inxestión de po contaminado, a auga procedente de tubaxes antigos de chumbo e certos alimentos, así como pola inhalación de partículas de chumbo derivadas de emisións industriais residuais [48].

Os riscos para a saúde do chumbo son profundos, particularmente para os nenos, que son altamente susceptibles aos seus efectos neurotóxicos [49]. Mesmo niveis baixos de exposición en nenos poden provocar déficits cognitivos irreversibles, incluíndo redución do cociente intelectual, problemas de comportamento e dificultades de aprendizaxe, que afectan negativamente ao seu desenvolvemento educativo e social [48]. Nos adultos, a exposición crónica ao chumbo está vinculada cun maior risco de hipertensión, dano renal e enfermidades cardiovasculares. O chumbo tamén tende a acumularse nos ósos, onde pode permanecer durante décadas, podendo reingresar ao torrente sanguíneo moito tempo despois de que a exposición inicial cesase. Mesmo tras a remediación, o chumbo pode persistir no corpo durante décadas, representando riscos a longo prazo. Para mitigar os seus efectos, os esforzos de saúde pública céntranse na eliminación das pinturas con chumbo, na substitución das tubaxes antigas de auga e na aplicación de estritas regulacións industriais [50].

1.1.3.4. Mercurio

O mercurio é un elemento altamente tóxico que entra principalmente no medio ambiente a través de procesos industriais como a queima de carbón e a incineración de residuos, e tamén se libera de forma natural por actividade volcánica. A exposición humana ao mercurio pode producirse pola inhalación de vapor de mercurio en contornos industriais, polo consumo de peixe e marisco contaminados e polo uso de produtos que conteñen mercurio [51].

A forma máis perigosa de mercurio é o metilmercurio (metil-Hg), producido pola metilación microbiana do mercurio inorgánico en sistemas acuáticos, acumulándose na cadea alimentaria, especialmente nos peixes depredadores. O metil-Hg absórbesse facilmente no corpo humano tras a inxestión e pode atravesar tanto a barreira hematoencefálica como a placentaria, provocando danos neurolóxicos e de desenvolvemento significativos [52]. Nos adultos, a exposición crónica ao mercurio pode causar tremores, déficits cognitivos e alteracións sensoriais, mentres que a exposición prenatal é particularmente perigosa, podendo provocar malformacións conxénitas e trastornos do desenvolvemento nos nenos [53].

Ademais, a exposición ao mercurio asociouse a enfermidades cardiovasculares debido á súa capacidade para inducir estrés oxidativo e inflamación. Recoñecendo a natureza global da contaminación por mercurio, acordos internacionais como o Convenio de Minamata sobre o mercurio buscan reducir as emisións e eliminar progresivamente os produtos que conteñen mercurio, reflectindo a necesidade crítica de esforzos coordinados para mitigar os seus impactos na saúde das poboacións de todo o mundo.

1.1.4. Asociación entre desequilibrios de microminerais e enfermidades crónicas

Aínda que os microminerais son compoñentes esenciais de numerosos procesos biolóxicos, os seus papeis van máis alá da causalidade directa en enfermidades relacionadas con deficiencias ou excesos evidentes. Estes elementos inflúen profundamente na progresión da enfermidade mediante mecanismos como a modulación do estrés oxidativo, o control da inflamación, a regulación do sistema inmune e o equilibrio hormonal. Garantir un equilibrio axeitado de microminerais é crucial tanto para a prevención e manexo de enfermidades

específicas como para o mantemento da saúde xeral. Pola contra, os elementos tóxicos poden exercer efectos prexudiciais, a miúdo exacerbando estas mesmas condicións a través do incremento do estrés oxidativo e da desregulación do sistema inmune.

Esta sección explora como mesmo variacións subclínicas nos niveis de microminerais, incluíndo exposición ambiental baixa a elementos tóxicos, poden predispoñer ou agravar condicións de saúde maiores como as enfermidades cardiovasculares, o cancro e os trastornos neurodexenerativos. A interacción entre elementos esenciais e tóxicos subliña a necesidade de estratexias integrais que optimicen microminerais protectores como selenio e zinc, ao tempo que minimicen a exposición a metais tóxicos. Esta necesidade pon de relevo a importancia dunha monitorización precisa e de intervencións dirixidas, particularmente en individuos de alto risco, e reforza o potencial da modulación dos microminerais esenciais como compoñente estratéxico no manexo e tratamento das enfermidades.

1.1.4.1. Enfermidades cardiovasculares

Os microminerais esenciais xogan un papel fundamental na saúde cardiovascular ao influír en procesos fisiolóxicos clave, incluíndo a regulación do estrés oxidativo, o control da inflamación e a función endotelial. O selenio e o zinc destacan especialmente polas súas propiedades antioxidantes, que axudan a mitigar o dano oxidativo —un dos principais contribuíntes á arteriosclerose e a outras enfermidades cardiovasculares (ECV). O selenio, a través do seu papel en selenoproteínas como a glutatión peroxidase, asociouse cun menor risco cardiovascular ao protexer contra a peroxidación lipídica e o dano oxidativo nos tecidos vasculares [54]. O zinc tamén exerce efectos protectores ao modular a inflamación vascular e o metabolismo lipídico; non obstante, o seu impacto directo nos resultados clínicos cardiovasculares segue a ser incerto, xa que a evidencia dispoñible é inconsistente [55,56]. O cobre e o ferro tamén son críticos para a función cardiovascular pero requiren un control homeostático estrito para evitar efectos adversos. O cobre participa no mantemento da integridade do músculo cardíaco e na produción de enerxía, aínda que niveis excesivos poden contribuír ao estrés oxidativo e á disfunción endotelial, aumentando o risco de enfermidades cardiovasculares [57]. Pola contra, a deficiencia de cobre asociouse con disfunción miocárdica e debilitamento da integridade vascular [58]. De xeito similar, o ferro desempeña un papel crucial no transporte de osíxeno e na eritropoese, pero a sobrecarga de ferro pode catalizar a produción de especies reactivas de osíxeno, exacerbando a inflamación e o dano endotelial, que son contribuíntes clave á arteriosclerose e á insuficiencia cardíaca [59].

Alén dos desequilibrios en microminerais esenciais, a exposición a elementos tóxicos agrava aínda máis o risco de ECV mediante mecanismos como o estrés oxidativo, a disfunción endotelial e a inflamación vascular. Por exemplo, o cadmio interfere coa homeostase celular do calcio e promove a disfunción vascular, mentres que o chumbo eleva a presión arterial ao alterar os sistemas hormonais que regulan a vasoconstrición e a vasodilatación [60]. Ademais, o mercurio e o arsénico poden danar directamente células cardíacas e vasos sanguíneos, acelerando o proceso de arteriosclerose [61]. A acumulación destes tóxicos no sistema cardiovascular non só aumenta o risco de hipertensión, infartos e ictus, senón que tamén agrava ECV xa existentes, polo que resulta imperativo desenvolver estratexias para minimizar a exposición a estes elementos nocivos como parte integral do manexo da saúde cardiovascular.

1.1.4.2. Diabetes Mellitus

Os microminerais esenciais desempeñan un papel crítico na regulación metabólica e no manexo da diabetes, influíndo nunha ampla gama de funcións fisiolóxicas desde a sensibilidade á insulina ata o metabolismo da glicosa. O cromo é coñecido por aumentar a

acción da insulina, mellorando así a captación de glicosa en pacientes con diabetes tipo 2. Estudos recentes, incluíndo os de Dubey et al. [62], confirmaron que a suplementación con cromo pode mellorar significativamente os niveis de azucre no sangue e a sensibilidade á insulina en tales pacientes. Ademais, Jia et al. [63] achegan evidencias de que o vanadio pode imitar os efectos da insulina e mellorar o metabolismo da glicosa, aínda que se precisa máis investigación para validar os beneficios a longo prazo e a súa seguridade. O papel do molibdeno, aínda que menos directo, implica funcións cruciais no metabolismo de aminoácidos e na defensa antioxidante, como se discute en Cancarini et al. [64]. Os efectos máis amplos deste microminerais sobre a saúde metabólica apoian indirectamente o manexo da diabetes. O magnesio e o zinc son particularmente críticos, con investigacións que mostran que as deficiencias destes minerais traza están ligadas a un aumento do estrés oxidativo e a unha maior incidencia de complicacións diabéticas [65,66]. A interacción entre microminerais como o zinc e o cobre tamén inflúe significativamente no manexo da diabetes. A inxesta excesiva de zinc pode afectar negativamente á absorción de cobre, esencial para a saúde cardiovascular e do sistema nervioso —factores que inflúen directamente no manexo da diabetes [67]. Ademais, os niveis de selenio deben ser manexados con coidado para optimizar os seus papeis protectores contra o estrés oxidativo ao tempo que se evita agravar os riscos de diabetes, xa que tanto niveis baixos como altos de selenio poden ser prexudiciais [65].

A exposición a elementos tóxicos asociouse cun maior risco de diabetes tipo 2 a través de mecanismos compartidos e distintos [68,69]. Unha vía clave implica o estrés oxidativo e a inflamación crónica que contribúen á resistencia á insulina e á disfunción das células β pancreáticas. O arsénico, o cadmio e o mercurio deterioran directamente a función mitocondrial, interrompendo o metabolismo enerxético celular e a secreción de insulina. O cadmio e o chumbo interfíren coa homeostase do calcio, afectando a liberación de insulina das células β , mentres que o chumbo agrava ademais a disfunción metabólica ao alterar a sinalización do receptor de insulina e esgotar antioxidantes esenciais como o zinc. O mercurio contribúe á toxicidade das células β ao interferir cos sistemas antioxidantes dependentes do selenio, reducindo a síntese de insulina e exacerbando o dano oxidativo. En conxunto, estes mecanismos poñen de relevo o papel dos elementos tóxicos nos trastornos metabólicos, reforzando a necesidade de limitar a exposición ambiental para mitigar o risco de diabetes.

1.1.4.3. Cancro

Os microminerais esenciais son cada vez máis recoñecidos polos seus papeis complexos na oncoxénese e progresión do cancro. Elementos como zinc, selenio e cobre son fundamentais na regulación da reparación do ADN, a proliferación celular e a apoptose, influíndo tanto no desenvolvemento do cancro como nas respostas dos pacientes ás terapias oncolóxicas. O zinc é esencial para a síntese e reparación do ADN, cumprindo funcións antitumorais ao modular a proliferación celular e a apoptose. As deficiencias de zinc relacionáronse cun maior risco de cancros de próstata e colorrectal, posiblemente debido á protección comprometida do ADN fronte ao dano oxidativo [70].

O selenio funciona como un potente antioxidante, crucial na prevención do cancro ao contribuír á detoxificación e á regulación inmune. Estudos epidemiolóxicos demostraron de forma consistente unha menor incidencia de cancros, particularmente de próstata e pulmón, en individuos con inxestas axeitadas de selenio, subliñando os efectos protectores das selenoproteínas [26]. Pola contra, o papel do cobre na anxiogénese e metástase exemplifica como os desequilibrios de microminerais poden acelerar a progresión do cancro, facendo necesaria unha xestión coidadosa dos seus niveis [71].

A interacción entre microminerais e cancro vese ademais evidenciada polos cambios significativos nos niveis sanguíneos e nos tecidos tumorais de pacientes oncolóxicos, onde son típicas as alteracións como niveis elevados de cobre e redución de zinc, que afectan aos mecanismos da enfermidade e aos resultados clínicos [72]. Ademais, estudos recentes salientan a importancia prognóstica de elementos traza como o selenio, especialmente en rexións con chans pobres neste mineral, mostrando que niveis séricos máis altos se correlacionan con maiores taxas de supervivencia en pacientes con cancro de mama, pulmón e larinxe [73,74].

Alén do seu papel na progresión tumoral, os microminerais esenciais son cruciais na modulación dos efectos dos tratamentos oncolóxicos. A integración dos microminerais con terapias convencionais como a quimioterapia e a radioterapia demostrou ser prometedora á hora de mellorar a eficacia do tratamento e reducir a toxicidade. Por exemplo, observouse que a suplementación con selenio protexe as células normais da toxicidade inducida pola quimioterapia e amplifica os efectos terapéuticos en varios tipos de cancro [75,76]. A suplementación con zinc tamén foi eficaz na redución da mucosite inducida pola quimioterapia e no mantemento da calidade de vida en pacientes con cancro durante o tratamento [77,78]. En conxunto, a comprensión actual dos microminerais no cancro —abranguendo os seus papeis na prevención, progresión, tratamento e prognóstico— subliña a necesidade dun enfoque matizado e individualizado na súa xestión en coidados oncolóxicos. É fundamental continuar a investigación para definir mellor estes papeis e optimizar as estratexias de suplementación con microminerais, mellorando finalmente a eficacia do tratamento e a calidade de vida dos pacientes.

Pola contra, a exposición a elementos tóxicos vinculouse fortemente co desenvolvemento do cancro a través de múltiples mecanismos interrelacionados [79–81]. Unha vía central implica o estrés oxidativo e a inflamación crónica, que promoven o dano no ADN, a inestabilidade xenética e a sinalización celular aberrante. O arsénico, o cadmio e o chumbo interfíren cos mecanismos de reparación do ADN, aumentando a acumulación de mutacións e facilitando a transformación maligna. Ademais, o arsénico e o cadmio actúan como disruptores endócrinos, alterando vías hormonais implicadas na progresión tumoral. O cadmio e o mercurio tamén poden promover modificacións epixenéticas, incluíndo metilación do ADN e modificacións de histonas, levando á desregulación de xenes supresores tumorais e oncóxenes. O cadmio e o chumbo contribúen á proliferación celular anormal e á inhibición da apoptose, reforzando a carcinoxénese.

1.1.4.4. Enfermidades neurodexenerativas

Os microminerais esenciais son fundamentais para o funcionamento normal e a protección do sistema nervioso, desempeñando papeis cruciais na síntese de neurotransmisores, a defensa antioxidante e a regulación encimática. A súa presenza en concentracións apropiadas é esencial para a saúde neuronal, pero tanto as deficiencias como a acumulación excesiva poden levar a disfuncións graves. Un concepto emerxente neste contexto é a neuroinflamación, un proceso que vincula os desequilibrios de microminerais coa progresión de enfermidades neurodexenerativas como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltiple [82]. Cando os niveis de microminerais se afastan dos rangos óptimos, o sistema nervioso vólvese vulnerable ao estrés oxidativo, ás respostas inflamatorias e á dexeneración neuronal, contribuindo ao inicio e á agravación destes trastornos.

Entre os microminerais máis relevantes para a función neurolóxica, destacan zinc, cobre, ferro, manganeso e selenio polos seus papeis esenciais no mantemento da saúde cerebral. O zinc é fundamental para a neurotransmisión e a plasticidade sináptica, regulando a resposta do cerebro ao estrés oxidativo e á inflamación [83]. Mentres que niveis adecuados de zinc

contribúen á función cognitiva, as deficiencias vinculáronse cunha maior susceptibilidade á enfermidade de Alzheimer. Pola contra, a acumulación excesiva de zinc pode alterar a homeostase neuronal, provocando agregación de beta-amiloide e exacerbando procesos neurodexenerativos [84]. Niveis elevados de cobre contribúen ao estrés oxidativo e á neuroinflamación, acelerando a neurodexeneración, como se observa en Alzheimer e Parkinson. En cambio, niveis insuficientes de cobre poden deteriorar a sinalización neuronal e a formación de mielina, comprometendo aínda máis as funcións cognitivas e motoras [85]. O ferro desempeña un papel crítico no transporte de osíxeno e na transferencia de electróns, apoiando o metabolismo neuronal. Non obstante, a acumulación excesiva de ferro é un factor ben establecido nas enfermidades neurodexenerativas, particularmente Alzheimer, onde promove a formación de especies reactivas de osíxeno, desencadeando estrés oxidativo e dano neuronal. Esta acumulación agrava aínda máis a neuroinflamación, contribuíndo á patoloxía da enfermidade [86]. O manganeso, esencial para a activación enzimática e a produción de neurotransmisores, tamén debe estar estritamente regulado [87]. Aínda que necesario para a función cerebral, a exposición crónica ou a acumulación excesiva poden resultar en neurotoxicidade, levando ao manganismo, unha condición semellante á enfermidade de Parkinson. Estudos demostraron que altos niveis de manganeso inducen estrés oxidativo e neuroinflamación, reforzando a importancia de manter a homeostase do manganeso. O selenio, coñecido polas súas propiedades antioxidantes, desempeña un papel protector na prevención do dano oxidativo no cerebro. Apoia sistemas enzimáticos clave, como a glutatión peroxidase, que neutralizan especies reactivas de osíxeno e axudan a manter a integridade neuronal. As deficiencias de selenio asociáronse con deterioro cognitivo e un maior risco de enfermidades neurodexenerativas, reforzando a súa importancia na saúde cerebral [88].

Dado o dobre papel dos microminerais como factores neuroprotectores esenciais e potenciais axentes neurotóxicos, están a xurdir estratexias terapéuticas destinadas a modular os seus niveis no cerebro como posibles intervencións fronte ás enfermidades neurodexenerativas. Manter a homeostase óptima dos microminerais mediante dieta, suplementación ou estratexias médicas podería mitigar os efectos da neurodexeneración, reducir a inflamación e mellorar os resultados clínicos. É esencial continuar a investigación para desenvolver abordaxes terapéuticas precisas que aproveiten as propiedades protectoras dos microminerais minimizando os seus efectos nocivos, contribuíndo finalmente á prevención e ao manexo destes trastornos.

Pola contra, a exposición a elementos tóxicos implicouse no desenvolvemento e progresión de enfermidades neurodexenerativas a través de múltiples mecanismos converxentes. Unha vía primaria implica o estrés oxidativo e a neuroinflamación, que contribúen ao dano neuronal, ao mal pregamento de proteínas e á disfunción sináptica [89]. O chumbo, o mercurio e o cadmio promoven a apoptose neuronal e alteran a homeostase do calcio, deteriorando a neurotransmisión e a plasticidade neuronal [90]. O arsénico e o mercurio interfíren coa función mitocondrial, provocando déficits enerxéticos e aumentando a neurotoxicidade [91]. Ademais, o chumbo e o cadmio poden alterar a regulación epixenética, afectando a expresión de xenes implicados na supervivencia neuronal e no mantemento sináptico [92]. O mercurio ten unha alta afinidade polo selenio, esgotando as defensas antioxidantes e agravando a neurodexeneración [93]. Estes efectos combinados contribúen ao deterioro cognitivo e asociáronse con enfermidades neurodexenerativas como Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica, reforzando a necesidade de limitar a exposición ambiental a estes metais tóxicos.

A complexa interacción entre os microminerais e os procesos neurodexenerativos é cada vez máis recoñecida como un factor clave no inicio e progresión de enfermidades como o

Alzhéimer e o Párkinson. Os microminerais, tanto esenciais como tóxicos, inflúen en múltiples mecanismos patolóxicos, incluíndo a neuroinflamación, o estrés oxidativo, a disfunción dos neurotransmisores, a agregación proteica e as alteracións epixenéticas. A Táboa 1.3 resume os principais mecanismos implicados na neurodexeneración xunto cos metais traza asociados a cada un deles, segundo a evidencia dispoñible. Esta visión de conxunto pon de manifesto os múltiples papeis que desempeñan estes elementos na saúde e na enfermidade neurolóxica, salientando a importancia de realizar unha avaliación precisa dos microminerais para comprender e, potencialmente, mitigar os procesos neurodexenerativos.

Táboa 1.3. Microminerais implicados nos mecanismos das enfermidades neurodexenerativas.

Mecanismo	Metais traza relacionados
Neuroinflamación	Zn, Cu, Fe, Mn, Se, Hg, Pb, Cd
Estrés oxidativo	Zn, Cu, Fe, Mn, Se, Hg, Pb, Cd, As
Disfunción dos neurotransmisores	Zn, Cu, Fe, Mn, Hg, Pb, Cd
Agregación de beta-amiloide	Zn, Cu, Fe, Hg
Dano neuronal e apoptose	Pb, Hg, Cd
Disfunción da sinalización neuronal	Pb, Cd, Hg
Desregulación intracelular do calcio	Pb, Cd
Disfunción mitocondrial	Hg, As
Pregamento incorrecto de proteínas e disfunción sináptica	Hg
Alteración epixenética	Pb, Cd
Esgotamento de antioxidantes	Hg, Se

1.1.4.5. Resposta fronte ás enfermidades infecciosas

Os microminerais esenciais como zinc, selenio, cobre e ferro desempeñan papeis fundamentais na modulación das funcións do sistema inmune, sendo así compoñentes indispensables nos mecanismos de defensa do corpo fronte ás enfermidades infecciosas. Estes micronutrintes son integrais para a activación e regulación tanto das respostas inmunes innatas como adaptativas, proporcionando un soporte crítico no desenvolvemento, diferenciación e función das células inmunes. Uns niveis equilibrados aseguran unha vixilancia inmune óptima e unhas capacidades defensivas eficaces, facilitando a habilidade do corpo para previr, combater e recuperarse de patóxenos infecciosos [94].

Unha extensa investigación durante a pandemia da COVID-19 subliñou a súa importancia. O zinc e o selenio son especialmente salientables [95,96], sendo elementos esenciais para potenciar a inmunidade antiviral e mitigar as respostas inflamatorias que adoitan agravarse nas infeccións graves por COVID-19. O cobre e o ferro tamén compren papeis duais no soporte da función das células inmunes e na modulación da inflamación, co cobre inhibindo a replicación viral e o ferro implicado no transporte de osíxeno e na produción de especies reactivas de osíxeno [97]. O uso terapéutico destes elementos foi defendido para mellorar as taxas de recuperación e reducir as complicacións da COVID-19, o que suxire que manter niveis equilibrados de minerais traza é crucial para unha resposta inmune eficaz e para mellores resultados clínicos [98–100]. A xestión estratéxica destes micronutrintes é, polo tanto, esencial para optimizar a función inmune, garantir respostas eficaces ás vacinas e tratamentos e minimizar o impacto das infeccións.

A exposición a elementos tóxicos deteriora as respostas inmunes e aumenta a susceptibilidade ás infeccións ao inducir estrés oxidativo e inflamación crónica [101]. Estes metais alteran a función inmune; o chumbo e o cadmio modifican a produción de citocinas e inhiben a proliferación de linfocitos, o mercurio promove a autoinmunidade ao tempo que suprime as defensas, e o arsénico deteriora a actividade dos macrófagos, incrementando o risco de infeccións. Estes efectos inmunotóxicos, xunto coas deficiencias nutricionais, intensifican a gravidade das enfermidades en grupos vulnerables, facendo crucial minimizar a exposición a estes metais para preservar a saúde inmune e mellorar a recuperación fronte ás infeccións [102].

1.1.5. Retos globais dos microminerais: deficiencias e toxicidades

O panorama global da nutrición de microminerais está marcado por unha complexa interacción entre deficiencias de microminerais esenciais, carencias máis amplas de micronutrintes incluíndo vitaminas, e exposicións a elementos tóxicos, o que supón desafíos significativos de saúde pública en diferentes contextos socioeconómicos e xeográficos.

Un estudo recente que modela a inxesta dietética de 15 micronutrintes (excluíndo fortificacións e suplementación), con datos de 185 países da Global Dietary Database [103] estima que máis de 5.000 millóns de persoas —aproximadamente o 68% da poboación mundial— non consomen cantidades adecuadas de iodo, vitamina E ou calcio. De maneira similar, as deficiencias de ferro, zinc e folato afectan a máis da metade da poboación global, con variacións significativas por idade e sexo. Por exemplo, máis do 50% dos nenos menores de cinco anos presentan deficiencia de ferro, zinc ou vitamina A, afectando criticamente o seu desenvolvemento cognitivo e físico. Entre as mulleres en idade reprodutiva, o 66% son deficientes nun ou máis nutrintes clave como ferro, folato ou iodo, o que contribúe a complicacións no embarazo e a maiores taxas de mortalidade infantil.

Ademais, os factores xeográficos inflúen de maneira significativa na prevalencia tanto das deficiencias de microminerais esenciais como das exposicións tóxicas. As áreas con chans naturalmente pobres en selenio ou iodo poden experimentar deficiencias xeneralizadas que afectan á saúde da poboación independentemente do nivel económico [104]. Pola contra, rexións con forte industrialización ou regulacións ambientais insuficientes poden enfrontarse a maiores riscos derivados de elementos tóxicos, complicando o panorama da saúde pública. O desafío complícase aínda máis polas deficiencias subclínicas, que a miúdo non son aparentes a través de avaliacións rutineiras de saúde pero que poden impactar de maneira profunda nos resultados de saúde a longo prazo. Estímase que as deficiencias subclínicas son o dobre de prevalentes que as clínicas, o que indica que unha gran cantidade de individuos están en risco de sufrir efectos adversos para a saúde sen presentar síntomas evidentes [105].

Esta situación global matizada require un enfoque integral que considere o dobre desafío de garantir unha inxesta adecuada de minerais esenciais e, ao mesmo tempo, previr e mitigar a exposición a elementos tóxicos. Tales estratexias deben adaptarse ás condicións dietéticas, ambientais e económicas específicas de cada rexión, enfatizando a importancia de intervencións e políticas de saúde pública dirixidas (Táboa 1.4).

En rexións con recursos limitados, a desnutrición e o acceso restrinxido a alimentos ricos en minerais son os principais contribuíntes ás deficiencias de microminerais esenciais. A nivel global, moitas persoas nestas áreas sofren de deficiencias crónicas de micronutrintes, unha condición denominada colectivamente como “fame oculta” [106]. Este concepto subliña os sinais a miúdo sutís e menos visibles da desnutrición que, con todo, teñen efectos profundos e duradeiros sobre a saúde, o desenvolvemento cognitivo e a produtividade económica.

As deficiencias de microminerais máis prevalentes no mundo son as de ferro, zinc e iodo, xunto coa vitamina A e o folato [107,108]. En conxunto, estas carencias nutricionais contribúen

aproximadamente ao 7% da carga global de enfermidade cada ano. Segundo a FAO, 372 millóns de nenos en idade preescolar e 1.200 millóns de mulleres en idade fértil presentan deficiencia de polo menos un micronutriente clave. Unha proporción significativa destas persoas — aproximadamente o 75%— reside en rexións como Asia do Sur e do Leste, o Pacífico e África subsahariana, onde as poboacións a miúdo experimentan múltiples deficiencias de micronutrientes de forma simultánea.

Táboa 1.4. Visión xeral comparativa dos desafíos dos oligoelementos e o papel da análise de soro en diferentes contextos de nivel de ingresos.

Principais problemas relacionados cos oligoelementos	Estratexias de monitorización	Accións prioritarias
Países de baixos ingresos		
Deficiencias de Fe, Zn, I, Se Exposición a As, Cd, Pb	Facilitar a detección da fame oculta e da exposición tóxica en fases temperás	Vixilancia nutricional Saúde infantil/maternal Deseño do programa de fortificación
Países de renda media		
Coexistencia de deficiencias e exposición a tóxicos Transición dietética	Captura a dobre carga de desnutrición e contaminación ambiental	Comparación urbana vs rural Monitorización da seguridade alimentaria Orientación de intervencións multisectoriais
Países de alta renda		
Deficiencias subclínicas (por exemplo, Se, Zn) en persoas maiores ou veganas Exposición a Hg, Pb, Cd	Permite unha avaliación personalizada dos desequilibrios de micronutrientes e da carga tóxica	Coidados xeriátricos Nutrición personalizada Seguimento das tendencias dietéticas

1.1.5.1. Microminerais en países de baixos ingresos: déficit de esenciais e exceso de tóxicos

Os nenos pequenos e as mulleres en idade reprodutiva seguen sendo particularmente vulnerables nos países de baixos ingresos. A serie de 2021 de *The Lancet* sobre desnutrición materno-infantil [109] enfatiza que, a pesar dos modestos avances, a desnutrición continúa a ser un problema global significativo, agravado ademais pola pandemia de COVID-19. As deficiencias de vitamina A e zinc seguen contribuindo á mortalidade infantil e á carga global de enfermidades, poñendo de relevo a necesidade crítica de intervencións nutricionais eficaces durante os primeiros 1000 días de vida para combater estas deficiencias e mellorar os resultados de saúde a longo prazo. A deficiencia de zinc aumenta a morbilidade infecciosa e reduce o crecemento lineal, mentres que as deficiencias de iodo e ferro son significativas principalmente polos seus efectos no desenvolvemento e na cognición, xerando discapacidades consecuentes.

Os patróns dietéticos das rexións de baixos ingresos, baseados predominantemente en cereais e tubérculos con mínima presenza de alimentos de orixe animal, a miúdo non achegan niveis adecuados de micronutrientes [108]. Ademais, as prácticas agrícolas que esgotan o contido mineral dos chans agravan as deficiencias, particularmente de nutrientes como selenio e zinc,

que dependen da dispoñibilidade do solo. Estes desafíos son especialmente pronunciados en comunidades que dependen fortemente de sistemas alimentarios locais [110,111].

O problema vai máis alá da diversidade e adecuación dietética, xa que a accesibilidade segue a ser unha barreira significativa para acceder a unha dieta saudable. O informe da FAO de 2024 revela que máis do 70% das persoas en países de baixos ingresos non poden permitirse unha dieta equilibrada dende un punto de vista nutricional, limitando severamente a súa inxesta de minerais esenciais. Ademais, o aumento dos prezos dos alimentos e os impactos do cambio climático impulsaron cambios nos patróns dietéticos, favorecendo a miúdo alimentos básicos máis baratos e pobres en nutrientes fronte a aqueles ricos en micronutrientes. Esta tendencia incrementa o risco de fame oculta, supoñendo ameazas significativas para a saúde global e o desenvolvemento económico [112].

A pesar dos avances en programas de nutrición, persisten varios obstáculos. A resistencia cultural, as barreiras lóxicas e as baixas taxas de adherencia limitan a eficacia de intervencións como a fortificación de alimentos e os programas de suplementación [113]. Estes problemas son particularmente graves en áreas rurais e desatendidas, onde implementar estratexias de saúde e nutrición resulta máis desafiante. Como sinalan Bhutta et al. [114], superar estas barreiras require un enfoque integral e multisectorial que integre educación nutricional, melloras nas prácticas agrícolas e suplementación dirixida para garantir un acceso fiable a micronutrientes esenciais.

Alén dos desafíos de abordar as deficiencias de micronutrientes esenciais, as rexións de baixos ingresos tamén enfrontan riscos significativos para a saúde debido á exposición a elementos tóxicos derivados de actividades industriais non reguladas, minería artesanal e unha xestión inadecuada dos residuos, contaminando as fontes de auga e os chans [115]. Esta exposición non só compite coa absorción e utilización de nutrientes vitais como ferro e zinc, agravando as súas deficiencias, senón que tamén deteriora directamente as funcións fisiolóxicas, contribuíndo a unha ampla gama de trastornos de saúde.

É particularmente preocupante a exposición dos nenos a chumbo e manganeso, vinculada con deterioros neurocognitivos que subliñan a urxencia de políticas para mitigar estas exposicións e protexer o desenvolvemento infantil [116]. O cadmio pode danar a función renal e a estrutura ósea, complicando aínda máis o panorama sanitario destas poboacións vulnerables [116]. A exposición ao arsénico está asociada cun maior risco de cancro de pel, pulmón e vexiga, e a súa presenza na auga potable —un problema común en rexións como o sur de Asia— subliña a necesidade urxente de intervencións que aborden tanto as deficiencias nutricionais como as exposicións tóxicas [117].

A complexa interacción entre as deficiencias de microminerais e a exposición a elementos tóxicos require enfoques integrados de saúde pública que inclúan monitorización ambiental, educación comunitaria sobre mitigación de riscos e políticas centradas en reducir as emisións industriais e mellorar a xestión de residuos para salvagardar a calidade da auga e do solo [118]. A investigación innovadora en tecnoloxías de baixo custo para a eliminación de metais pesados e o reforzo dos marcos regulatorios son cruciais para mitigar estes riscos, garantindo unha auga potable máis segura e comunidades máis saudables [119,120].

1.1.5.2. Microminerais en países de ingresos altos: deficiencias nutricionais e riscos tóxicos nunha sociedade avellentada

En rexións de altos ingresos, as deficiencias de microminerais esenciais persisten, impulsadas en gran medida por malas eleccións dietéticas influenciadas por disparidades socioeconómicas e factores de estilo de vida, máis que pola escaseza absoluta. Nunha poboación predominantemente envellecida, estes déficits nutricionais poden ter implicacións

significativas para a saúde [121]. Segundo a Organización Mundial da Saúde [122], a deficiencia de ferro é o desequilibrio de elementos traza máis prevalente nestes países, sendo moi común entre as mulleres en idade reprodutiva e os nenos pequenos, contribuíndo a unha anemia xeneralizada e complicacións asociadas, a pesar da seguridade alimentaria xeral.

Estes problemas vense agravados por dietas que inclúen en gran medida alimentos procesados, que adoitan ser pobres en micronutrintes esenciais como ferro, calcio e zinc, necesarios para a saúde metabólica e a prevención de enfermidades [123]. Beal et al. estudaron extensamente as dinámicas dietéticas en países de altos ingresos, identificando que os alimentos ultraprocesados, aínda que achegan a maioría da inxesta calórica, son xeralmente pobres en ferro e zinc, cruciais para a saúde metabólica e a prevención de enfermidades [124]. Estes autores enfatizan a importancia de mellorar a calidade da dieta aumentando a inxesta de alimentos densos en nutrintes, incluíndo alimentos de orixe animal (como vísceras, peixes pequenos e lácteos), ricos en micronutrintes biodisponíbles, e certos vexetais como as hortalizas de folia verde escura, que tamén son importantes para cubrir as necesidades de micronutrintes [125,126].

O impacto da calidade da dieta sobre a inxesta de microminerais en países de altos ingresos exemplifícase ademais pola crecente adopción de dietas vexetarianas e veganas. Aínda que estas dietas son celebradas polos seus beneficios para a saúde, tamén comportan un risco notable de deficiencias en minerais cruciais como ferro, zinc, iodo, selenio e calcio. Estes nutrintes esenciais, fundamentais para a función inmune, a saúde ósea, a regulación tiroidea e os procesos metabólicos en xeral, están normalmente máis concentrados e son máis biodisponíbles en alimentos de orixe animal [127].

Por exemplo, o ferro de orixe vexetal, ou ferro non-hemo, absórbese con menor eficiencia en comparación co ferro hemo presente en produtos de orixe animal [128]. En consecuencia, diversos estudos reportaron niveis máis baixos de ferritina sérica en veganos, indicando un maior risco de anemia por deficiencia de ferro [129,130]. A inxesta de calcio tamén presenta desafíos, xa que as dietas veganas exclúen os lácteos, unha das fontes máis biodisponíbles de calcio. Isto adoita resultar en menor densidade mineral ósea e nun maior risco de fracturas entre veganos en comparación con omnívoros [131].

De forma semellante, a absorción de zinc pode verse comprometida en dietas veganas debido á presenza de fitatos en alimentos vexetais como cereais integrais e legumes, que iniben a súa absorción [132]. A deficiencia de iodo é outra preocupación, particularmente onde o sal iodado non se emprega de forma rutineira, derivando en posibles problemas tiroideos en poboacións veganas [133]. Ademais, as rexións con chans deficientes en selenio supoñen riscos adicionais para os veganos, afectando as súas defensas antioxidantes e a función tiroidea, destacando a conexión crítica entre eleccións dietéticas, ambiente local e dispoñibilidade de nutrintes [26,134].

Aínda que as dietas veganas presentan claros desafíos nutricionais relacionados cos microminerais, patróns dietéticos como a dieta EAT-Lancet [135], que tamén defende unha redución significativa do consumo de produtos animais, presentan problemas similares. Proposta en 2019 pola EAT-Lancet Commission, esta dieta promove un patrón alimentario baseado en vexetais cunha redución substancial de produtos animais para mellorar a saúde humana e reducir o impacto ambiental. Aínda que non é tan restritiva como unha dieta vegana, comparte certos riscos de deficiencia de microminerais debido á inclusión limitada de fontes animais ricas en nutrintes esenciais como ferro e zinc [124].

Diversos estudos demostraron que reducir os produtos animais na dieta EAT-Lancet pode levar a unha menor inxesta de minerais esenciais, especialmente en poboacións que xa afrontan baixa dispoñibilidade de nutrintes. Ademais, unha análise global sobre a accesibilidade da dieta

EAT-Lancet suxire que moitas poboacións de baixos ingresos poden ter dificultades para acceder a alimentos vexetais e fortificados que compensen as fontes animais de minerais [136]. A redución no consumo de carne e lácteos limita a inxesta de Fe hemo e calcio, que son máis biodisponíbles a partir de fontes animais. A deficiencia de ferro, en particular, podería converterse nun problema se a dieta non se suplementa adecuadamente con alimentos ricos en vitamina C para mellorar a absorción do Fe non-hemo de orixe vexetal. Estes achados subliñan a importancia de monitorizar o status mineral en individuos que seguen a dieta EAT-Lancet e de considerar a suplementación de micronutrintes para previr deficiencias semellantes ás que poden xurdir en dietas estritamente veganas [124,136].

Nos países de altos ingresos, os desafíos dietéticos vense ademais agravados por factores sociais como o envellecemento da poboación, que implica unha maior demanda de micronutrintes pero tende a mostrar peores hábitos dietéticos debido á diminución do apetito selectivo e da inxesta de alimentos [137]. Este grupo demográfico é particularmente vulnerable ás deficiencias de micronutrintes, non só polos descenso naturais relacionados coa idade na absorción de nutrintes [138], senón tamén pola prevalencia de enfermidades crónicas. Estas condicións crónicas adoitan estar vinculadas a, e poden verse agravadas por, un status inadecuado de micronutrintes, subliñando a necesidade crítica de estratexias nutricionais dirixidas.

Como se discutiu previamente, garantir unha inxesta adecuada de microminerais nas poboacións anciás é esencial, dado que as deficiencias poden impactar significativamente na súa saúde xeral e agravar a progresión das enfermidades crónicas [139]. Isto require un enfoque integral que aborde tanto melloras dietéticas como os factores sociais máis amplos que inflúen no estado nutricional destas comunidades [140].

Nos países de altos ingresos, a exposición a elementos tóxicos presenta desafíos significativos debido a unha variedade de fontes industriais, de consumo e ambientais [141]. A pesar das regulacións estritas e das avanzadas tecnoloxías de detección e remediación, a presenza destes metais no ambiente segue a impactar na saúde pública. As principais fontes de exposición inclúen a auga potable e os alimentos, especialmente no caso do arsénico, que pode atoparse en altas concentracións nas augas subterráneas e en alimentos como o arroz [45].

O consumo de tabaco é unha fonte principal de cadmio [52] xunto con certas industrias que liberan cadmio como subproduto. As pinturas e tubaxes de chumbo, aínda que o uso de chumbo foi restrinxido, seguen presentes en infraestruturas antigas, afectando principalmente aos nenos e contribuíndo a problemas de desenvolvemento [48]. O peixe e os mariscos son as principais fontes de mercurio, especialmente en especies de augas profundas como o atún e o peixe espada [51]. Os patróns dietéticos, como o aumento do consumo de peixe en certas dietas, poden aumentar a exposición ao mercurio, mentres que a poboación envellecida pode ser particularmente vulnerable aos efectos tóxicos destes metais debido á diminución das capacidades de detoxificación.

A exposición a elementos tóxicos vese exacerbada pola globalización, que trae produtos potencialmente contaminados de rexións con regulacións menos estritas [142]. Ademais, sitios historicamente contaminados seguen a ser unha fonte de preocupación, requirindo esforzos de remediación e políticas públicas específicas [143].

As disparidades socioeconómicas tamén xogan un papel na exposición diferencial a elementos tóxicos. A pesar da seguridade alimentaria xeral e das regulacións estritas, certas comunidades dentro dos países de altos ingresos, particularmente aquelas economicamente desfavorecidas, poden afrontar maiores riscos de exposición debido á súa proximidade a áreas industriais ou ao menor acceso a alimentos seguros e auga limpa [144].

Estes desafíos subliñan a importancia dunha vixilancia continua, do reforzo das regulacións ambientais e da implementación de tecnoloxías de remediación máis eficaces. Ademais, é crucial promover unha maior concienciación sobre os riscos da exposición a metais tóxicos e mellorar a educación pública para mitigar estes riscos. Este panorama complexo nos países de altos ingresos require un enfoque integral que non só aborde as fontes directas de exposición, senón que tamén considere as implicacións sociais e de saúde pública da contaminación por metais tóxicos.

1.1.5.3. Microminerais en países de ingresos medios: o desafío dobre da nutrición e da toxicidade

Nos países de ingresos medios, as deficiencias de microminerais esenciais adoitan reflectir unha complexa interacción de factores socioeconómicos que crean unha dobre carga de desnutrición [145]. Estas nacións presentan unha considerable heteroxeneidade económica e social, que á súa vez afecta os patróns dietéticos en diferentes estratos sociais e áreas xeográficas.

Nas áreas urbanas e entre as clases económicas máis altas, existe unha prevalencia notable do consumo de alimentos ultraprocesados, copiando os patróns observados nos países de altos ingresos [146]. Estas dietas son normalmente altas en enerxía pero baixas en micronutrintes esenciais, contribuindo ao que se coñece como “fame oculta”, onde os individuos consumen suficientes calorías pero nutrientes insuficientes. Este fenómeno a miúdo coexiste con factores de estilo de vida como o sedentarismo e altas taxas de consumo de tabaco e alcohol, o que agrava o risco de deficiencias de micronutrintes e trastornos de saúde asociados.

Pola contra, en rexións rurais ou menos desenvolvidas economicamente, a preocupación principal é a miúdo a falta de acceso a alimentos nutritivos —un desafío máis comunmente asociado cos países de baixos ingresos. Aquí, as poboacións poden enfrontarse a unha insuficiente diversidade dietética e a unha limitada dispoñibilidade de alimentos ricos en vitaminas esenciais e minerais traza, o que conduce a desnutrición manifesta e a deficiencias de nutrientes [147].

Nestas rexións, a exposición a elementos tóxicos tamén reflicte unha complexa interacción de factores socioeconómicos que contribúen a riscos ambientais distintivos [148]. Estas nacións afrontan desafíos únicos debido á súa heteroxeneidade económica e social, que afecta as prácticas industriais e as políticas regulatorias.

En moitas áreas urbanas e entre clases económicas máis altas, a rápida industrialización e o crecemento urbano deron lugar a problemas significativos de contaminación do aire e da auga, con fontes principais de metais tóxicos como chumbo e mercurio procedentes de fábricas e vehículos a motor [149]. Estes problemas vense agravados pola insuficiente infraestrutura para xestionar eficazmente os residuos industriais e urbanos, resultando na liberación continua de tóxicos ao medio.

Pola súa parte, en rexións rurais ou menos desenvolvidas economicamente destes países, a exposición a pesticidas e fertilizantes químicos na agricultura pode ser unha fonte considerable de elementos tóxicos como cadmio e arsénico [150]. A falta de regulacións estritas e dunha aplicación eficaz permite que estas prácticas continúen, impactando tanto na saúde humana como na seguridade alimentaria.

Nos países de ingresos medios, abordar tanto as deficiencias de nutrientes esenciais como as exposicións a tóxicos require un enfoque matizado e multifacético debido ás diversas disparidades socioeconómicas [151]. As estratexias deben incluír mellorar o acceso e a educación sobre alimentos densos en nutrientes, particularmente en áreas onde prevalecen dietas

pouco saudables, así como empregar programas de fortificación de alimentos e medidas regulatorias para promover hábitos alimentarios máis saudables.

O reforzo das regulacións industriais, agrícolas e de xestión de residuos, xunto co impulso da monitorización ambiental e do cumprimento normativo, é esencial para reducir as exposicións tóxicas. Apoiar a agricultura local e a distribución de alimentos ricos en nutrientes producidos localmente non só mellora a nutrición senón que tamén reforza as economías locais.

Adaptando as estratexias a rexións e demografías específicas, os países de ingresos medios poden navegar de maneira máis eficaz os intrincados desafíos da saúde nutricional e ambiental, mellorando así a saúde pública e a sustentabilidade ambiental. A OMS subliña a importancia destes enfoques integrados para abordar os desafíos globais de saúde e ambientais [152].

1.2. AVALIACIÓN DOS MICROMINERAIS DA POBOACIÓN

Habitualmente, o estudo dos niveis de microminerais nas poboacións realízase a través da avaliación da inxesta dietética. A nivel global, varias organizacións estableceron marcos para guiar tanto a inxesta de microminerais esenciais como para monitorizar a exposición a elementos tóxicos. En Europa, a Autoridade Europea de Seguridade Alimentaria (EFSA) desempeña un papel destacado na avaliación das necesidades dietéticas e dos riscos asociados ao consumo de nutrientes, así como na avaliación dos riscos derivados dos elementos tóxicos. Nos Estados Unidos e Canadá, as National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM), anteriormente coñecidas como o Institute of Medicine (IOM), tamén proporcionan recomendacións dietéticas completas para os microminerais esenciais e marcos de avaliación de risco para os elementos tóxicos. A nivel internacional, a Organización das Nacións Unidas para a Agricultura e a Alimentación (FAO) e a Organización Mundial da Saúde (OMS) desenvolveron directrices dietéticas, especialmente dirixidas a abordar deficiencias e xestionar exposicións tóxicas en países en desenvolvemento. Non obstante, as recomendacións da FAO/OMS adoitan actualizarse con menor frecuencia e poden non reflectir os avances recentes na ciencia da nutrición, o que limita a súa aplicabilidade fronte aos desafíos actuais tanto en nutrición como en control da contaminación [153,154].

Cada unha destas axencias emprega parámetros específicos para definir as inxestas recomendadas de microminerais esenciais para diferentes poboacións, adaptadas por idade, sexo e estado fisiolóxico, incluíndo embarazo e lactación (para unha revisión detallada véxanse Allen et al.[153]; O'Neill et al. [153,154]; Figura 1, Táboa 3). Os valores comunmente utilizados inclúen: o *requirimento medio*, que é o nivel de inxesta estimado para cubrir as necesidades do 50% dun grupo poboacional específico; a *inxesta recomendada*, derivada do requirimento medio, que é o nivel suficiente para cubrir as necesidades de case todos (97-98%) os individuos dun grupo; e o *nivel máximo tolerable*, que é a inxesta máxima pouco probable de causar efectos adversos na saúde da poboación xeral [155]. Cando non se dispoñen de datos precisos para establecer un requirimento medio, propóñense *valores de inxesta adecuada*, baseados en estimacións observadas ou determinadas experimentalmente sobre a inxesta de nutrientes nun grupo de persoas sas. Para os elementos tóxicos, estas organizacións establecen valores guía baseados na saúde, como as *inxestas semanais tolerables* e as *inxestas diarias tolerables* para xestionar os riscos. As inxestas semanais tolerables empréganse normalmente para substancias que se acumulan no organismo, asegurando que a exposición a longo prazo se manteña dentro de límites seguros, mentres que as inxestas diarias tolerables adoitan aplicarse para controlar exposicións a curto prazo. A adopción da *metodoloxía Benchmark Dose* (BMD) representa un avance significativo na avaliación de riscos [156]. Este método, preferido fronte ao tradicional Nivel Sen Efectos Adversos Observados (NOAEL), implica modelar datos de dose-resposta para determinar unha dose que produce un cambio predefinido na taxa de

resposta, normalmente un efecto adverso pequeno pero medible. Este cambio reflicte un enfoque científico máis refinado para establecer limiares de exposición, mellorando a precisión e a fiabilidade das avaliacións de risco para a saúde. Adicionalmente, o enfoque da *Marxe de Exposición* (MOE) utilízase para avaliar os riscos de carcinóxenos nos que non se poden establecer niveis seguros de exposición, proporcionando unha medida cuantitativa de canto excede o nivel de exposición humana un nivel de risco establecido a partir de datos en animais ou humanos [157].

Unha vez establecidos os valores de referencia para microminerais esenciais e tóxicos por parte destas axencias, a avaliación de se as poboacións cumpren os requirimentos ou están expostas a niveis altos realízase xeralmente mediante un método indirecto baseado na inxesta dietética. Esta avaliación baséase habitualmente en métodos como recordos de 24 horas, diarios alimentarios e cuestionarios de frecuencia, nos que os datos de consumo recollidos se combinan con datos tabulados das concentracións tanto de microminerais esenciais como tóxicos en cada alimento consumido. Este enfoque é vantaxoso polo seu menor custo e facilidade de implementación a gran escala, proporcionando datos valiosos sobre hábitos alimentarios poboacionais. Non obstante, presenta varias limitacións [158,159]. Os datos tabulados sobre contido en nutrientes e contaminantes non se actualizan con frecuencia e poden pasar por alto variacións rexionais na composición e biodisponibilidade dos alimentos, así como factores como o contido mineral do solo e as prácticas de fortificación alimentaria. En consecuencia, isto pode afectar de forma significativa a precisión da avaliación. Ademais, a avaliación da inxesta dietética depende en gran medida da honestidade e memoria dos participantes, o que pode introducir sesgos nos informes. Todos estes factores implican que os cálculos derivados deste enfoque non sempre sexan precisos, o que impacta na efectividade das avaliacións nutricionais e no desenvolvemento de recomendacións dietéticas.

Ademais, é crucial recoñecer que este método non ten en conta numerosos factores que inflúen significativamente no status individual de microminerais esenciais e na acumulación de elementos tóxicos. Entre os máis relevantes están aqueles relacionados coa biodisponibilidade dos microminerais, que varía enormemente segundo procedan de fontes animais ou vexetais [130], así como o estado de saúde dos individuos, que desempeña un papel crítico, particularmente en poboacións envellecidas en países desenvolvidos onde son prevalentes as enfermidades crónicas [3]. Como xa se describiu, condicións como a inflamación crónica, a obesidade e un estilo de vida sedentario poden afectar de forma notable a absorción e o metabolismo dos microminerais. Estes factores relacionados coa saúde poden conducir a un status mineral alterado independentemente da inxesta dietética. Para as poboacións anciás, a presenza de enfermidades crónicas adoita requirir un enfoque máis matizado na avaliación nutricional, considerando que estas condicións poden dificultar a asimilación e utilización dos nutrientes [160].

A EFSA, nas súas opinións científicas que establecen valores de referencia dietéticos para microminerais esenciais, destaca de forma consistente importantes lagoas de coñecemento que limitan a avaliación precisa do status de microminerais na poboación. Unha das preocupacións principais é a falta de biomarcadores sensibles e específicos para microminerais esenciais como cobre, selenio, ferro e zinc [161–164]. Sen indicadores fiables, é difícil determinar a verdadeira prevalencia das deficiencias ou avaliar as súas consecuencias para a saúde. Para os elementos tóxicos, a EFSA tamén enfatiza a necesidade de mellorar os métodos para medir a exposición interna e avaliar os riscos asociados [45]. Estes elementos presentan desafíos únicos debido ao seu potencial de bioacumulación, ás súas fontes non dietéticas e á longa latencia dos seus efectos sobre a saúde, que a miúdo requiren datos lonxitudinais para seren detectados.

Para abordar estas limitacións, é necesario realizar máis investigación para comprender mellor o metabolismo, a biodispoñibilidade e a regulación fisiolóxica tanto dos microminerais esenciais como dos tóxicos en diferentes etapas da vida e condicións de saúde, incluíndo embarazo, lactación, envellecemento, obesidade e inflamación crónica de baixo grao. Para cobre e selenio, os estudos deberían explorar a influencia dos polimorfismos xenéticos —como aqueles que afectan á expresión das selenoproteínas— sobre a biodispoñibilidade e os resultados en saúde. A investigación relacionada co ferro debería afinar o coñecemento actual sobre a homeostase e absorción no contexto de dietas completas, mentres que os estudos sobre zinc deben considerar factores inhibidores como os fitatos, particularmente en dietas baseadas en vexetais. En paralelo, as interaccións entre elementos tóxicos e nutrientes esenciais deben ser investigadas máis a fondo, xa que poden alterar a absorción e o metabolismo, complicando a avaliación de riscos. En última instancia, superar estas lagoas científicas e metodolóxicas require o desenvolvemento de biomarcadores estandarizados e validados, capaces de reflectir con precisión tanto o status de microminerais esenciais como as exposicións a tóxicos. Estes biomarcadores son esenciais para mellorar a precisión da vixilancia nutricional, guiar estratexias de xestión de riscos e apoiar intervencións de saúde pública eficaces baseadas en evidencias.

1.2.1. A necesidade de biomarcadores na avaliación do status micromineral

Aínda que os métodos indirectos de avaliación da inxesta dietética son indispensables para estudos epidemiolóxicos amplos e para monitorizar tendencias a nivel poboacional, proporcionando información sobre patróns alimentarios e áreas potenciais de risco, carecen da precisión necesaria para reflectir plenamente a biodispoñibilidade e a variabilidade individual [165]. Pola contra, os métodos directos que empregan biomarcadores de exposición ofrecen unha granularidade incomparable. Estes biomarcadores son especialmente relevantes nas sociedades contemporáneas, onde os patróns dietéticos están influenciados por factores como o veganismo, a obesidade, o envellecemento e a prevalencia de enfermidades crónicas. Tales factores introducen unha variabilidade significativa na inxesta, absorción e metabolismo dos microminerais, facendo que as medicións precisas sexan cruciais para adaptar de forma eficaz as intervencións nutricionais e reducir a exposición a elementos tóxicos [159]. Como xa se mencionou, aínda que as dietas veganas poden achegar calorías suficientes, a miúdo carecen de formas biodispoñibles de microminerais esenciais como ferro e zinc, o que fai necesaria unha suplementación dirixida. De forma semellante, as poboacións anciás poden experimentar unha diminución da eficiencia de absorción e necesidades nutricionais alteradas, que non poden ser captadas de maneira adecuada só mediante avaliacións dietéticas indirectas. Ademais, os biomarcadores son inestimables para monitorizar a exposición a elementos tóxicos. Estes poden acumularse no organismo co tempo a partir de diversas fontes, non só a través da dieta senón tamén de eleccións de estilo de vida e factores ambientais. Por exemplo, a exposición a cadmio está fortemente influenciada polo tabaquismo, xa que o fume do tabaco é unha fonte principal deste metal tóxico [166]. De maneira similar, a exposición ao mercurio pode verse significativamente elevada polo uso de combustibles fósiles, particularmente en áreas próximas a centrais de carbón, que son unha fonte maior de emisións de mercurio [167]. Estes biomarcadores proporcionan información crítica sobre a carga total de elementos tóxicos, facilitando avaliacións de risco máis precisas e permitindo intervencións para mitigar os seus impactos na saúde.

Ademais, o uso de biomarcadores é crucial para identificar deficiencias subclínicas de microminerais esenciais ou exposicións a elementos tóxicos, nos que os individuos poden non mostrar síntomas evidentes pero aínda así verse afectados co tempo [2]. As deficiencias

subclínicas de microminerais esenciais son cada vez máis recoñecidas como un problema de saúde pública, xa que poden contribuír a fatiga, disfunción inmune e deterioro cognitivo sen signos clínicos inmediatos [168]. Aproveitando ambos enfoques —avaliacións dietéticas indirectas e análise directa mediante biomarcadores—, as iniciativas de saúde pública poden abordar de forma máis eficaz as deficiencias nutricionais e xestionar os riscos asociados á exposición a elementos tóxicos, promovendo a saúde xeral en poboacións diversas.

O biomarcador ideal para avaliar os microminerais debe reunir unha serie de características clave que garantan a súa utilidade práctica e precisión nas avaliacións nutricionais e epidemiolóxicas [169]. A especificidade é fundamental: o biomarcador debe reflectir de forma inequívoca os niveis dun micromineral concreto, sen verse afectado por outras substancias nin por condicións subxacentes. A sensibilidade tamén é esencial para detectar tanto excesos como deficiencias nun estadio precoz, moitas veces antes da aparición de síntomas clínicos. A consistencia é outro criterio clave: os resultados deben ser reproducibles en diferentes situacións analíticas e entre distintos laboratorios, asegurando así a súa fiabilidade. O biomarcador debe ser tamén responsivo, é dicir, capaz de reflectir rapidamente cambios nos niveis do micromineral en resposta a modificacións dietéticas ou ao estado de saúde. Para facilitar a súa aplicación práctica, especialmente en estudos poboacionais, o ideal sería que puidese obterse a través de métodos non invasivos ou minimamente invasivos, que favorezan a recollida xeneralizada de mostras. A rendibilidade económica tamén é un factor determinante para a súa aplicación en contextos diversos, permitindo o uso rutineiro tanto en países desenvolvidos como en países en vías de desenvolvemento. Finalmente, un biomarcador ideal debe ofrecer información útil para a toma de decisións clínicas e de saúde pública, facilitando a identificación e xestión de problemas relacionados cos microminerais.

Os biomarcadores de microminerais poden clasificarse xeralmente en dous grandes grupos: aqueles que miden a concentración do elemento nunha matriz biolóxica —como sangue, ouriños ou cabelo—, e aqueles que avalían parámetros funcionais relacionados coa actividade ou impacto do elemento no organismo. No caso dos microminerais esenciais, isto inclúe a súa participación en encimas, hormonas, marcadores funcionais ou lugares de almacenamento, reflectindo o seu papel no metabolismo e na homeostase. Pola contra, no caso dos elementos tóxicos, os biomarcadores permiten avaliar tanto a exposición recente como a acumulación crónica, así como os seus efectos fisiolóxicos, como o deterioro da función orgánica ou os danos sistémicos, proporcionando así unha estimación do risco para a saúde asociado á súa presenza e acumulación no corpo.

A Táboa 1.5 resume os principais biomarcadores para os microminerais esenciais. Por desgraza, a maioría destes indicadores non cumpren con todos os criterios dun biomarcador ideal, xa que a súa efectividade depende en gran medida das propiedades fisiolóxicas e toxicocinéticas do elemento que se mide. Para os elementos esenciais, a regulación homeostática e as características da matriz biolóxica poden limitar a súa capacidade de reflectir o estado real en todo o espectro entre deficiencia e exceso. Para os elementos tóxicos, cuestións como a bioacumulación, a distribución tisular e o momento da exposición poden afectar a capacidade dos biomarcadores sanguíneos para indicar con precisión a carga corporal total ou o risco potencial para a saúde.

Entre os microminerais esenciais, selenio e iodo son elementos cuxa homeostase depende principalmente da excreción renal, con mecanismos reguladores limitados a nivel da absorción intestinal [170]. Dado que ambos son absorbidos de forma eficiente no tracto gastrointestinal independentemente das necesidades fisiolóxicas, as súas concentracións sistémicas están controladas fundamentalmente a través da eliminación urinaria.

Táboa 1.5. Biomarcadores de oligoelementos esenciais.

	Biomarcador	Vantaxe	Limitación
Cr	Cr de soro/plasma	Útil en estudos de exposición e suplementación	Reflicte a inxesta recente, non o status a longo prazo
	Cr urina	Eficaz para monitorizar a exposición ocupacional	Insensible á inxesta de cromo na dieta
Cu	Cu sérico	Reflicte o status xeral do Cu	Elevado en estados inflamatorios e no embarazo
	Ceruloplasmina	Indica unha reserva funcional de Cu	Reactivo de fase aguda; influenciado por factores externos
Fe	Ferritina sérica	Reflicte as reservas de Fe; amplamente utilizado na práctica clínica	Reactante de fase aguda; elevado durante a inflamación, enmascarando a deficiencia
	Fe sérico	Indica os niveis circulantes de Fe	Fluctúa debido á inxesta alimentaria e aos ritmos diurnos
	Saturación da transferrina	Reflicte a capacidade de transporte de Fe	Afectados pola malnutrición e a inflamación
I	Tiroglobulina sérica	Reflicte o status da I na función tiroidea	Influenciado por trastornos da tiroide; non específico para inxesta recente
	Urinaria I	O estándar de ouro para estudos de poboación; reflicte a recente ingreso	Non indica status I a longo prazo
	TSH sérica	Indicador sensible da función tiroidea; útil en trastornos por deficiencia de I	Afectado por factores non relacionados co status de I (ex: trastornos hipofisarios)
	Soro I	Pode reflectir a recente ingreso de I nas avaliacións individuais	Alta variabilidade intraindividual; non axeitado para a avaliación a nivel de poboación
Mn	Soro/plasma Mn	Indica exposición ao Mn	Excreción rápida; propenso á contaminación durante a manipulación da mostra
Mo	Soro/plasma Mo	Reflicte a inxesta a curto prazo	Non hai biomarcadores validados para a deficiencia
Se	Sero Se	Reflicte a inxesta alimentaria recente	Non específico da reserva de Se funcional; afectado por formas dietéticas
	Sec. urinaria	Reflicte a inxesta recente de Se; útil en estudos de poboación	Alta variabilidade; non é fiable para avaliar as reservas corporais ou o status a longo prazo
	Actividade de GPx	Reflicte o status funcional do Se; úsase tanto no plasma como nos eritrocitos	Sensible ao estrés oxidativo e á inflamación; non específico Se
	Actividade de SEPP1	Marcador funcional; reflicte o subministro de Se aos tecidos	Require ensaios avanzados; non está amplamente dispoñible
Zn	Zn en soro/plasma	Sinxelo e amplamente dispoñible	Sensible ao xaxún, ás variacións diúrnas e á inflamación; baixa especificidade
	Zn urinario	Reflicte a inxesta recente de Zn; útil en estudos de suplementación	Mala correlación coas reservas corporais; afectado por función renal
	Actividade da SOD dos eritrocitos	Reflicte o status funcional do Zn; menos sensible ás flutuacións a curto prazo	Require ensaios específicos; úsase con menos frecuencia en entornos clínicos

Esta característica fisiolóxica aumenta o valor diagnóstico dalgúns biomarcadores usados para avaliar o seu status. No caso do selenio, marcadores funcionais como a actividade da glutatión peroxidase (GPx) e da selenoproteína P (SePP) son moi sensibles a estados de deficiencia, xa que reflicten directamente a capacidade antioxidante do organismo [171]. Non obstante, a súa utilidade diminúe cando os niveis de selenio alcanzan a suficiencia, xa que a súa resposta se estabiliza, sendo menos eficaces para detectar excesos. Pola contra, as concentracións séricas de selenio seguen aumentando proporcionalmente coa inxesta dietética, polo que as medicións en soro son máis fiables para avaliar sobreexposición —especialmente en rexións con solos ricos en selenio [172]. Para o iodo, a concentración urinaria foi considerada durante moito tempo o estándar ouro debido á súa forte correlación coa función tiroidea, onde o iodo desempeña un papel esencial [173]. Isto débese en gran parte á facilidade da súa determinación analítica —normalmente mediante técnicas colorimétricas como a reacción de Sandell-Kolthoff— e ao carácter non invasivo da recollida de ouriños. Non obstante, unha avaliación precisa require unha recollida de ouriños de 24 horas ou a corrección pola creatinina en mostras puntuais, para compensar a variabilidade pola dilución. Estudos recentes suxiren que as concentracións séricas de iodo tamén poden achegar información valiosa, especialmente cando xa se recollen mostras de xaxún para outras análises, e no contexto dun perfil mineral integral obtido mediante técnicas multielemento como ICP-MS [174].

En contraste, elementos como ferro, zinc, cobre e cromo están regulados principalmente a nivel de absorción intestinal e secreción endóxena [3], máis que pola excreción renal. Polo tanto, as súas concentracións urinarias teñen un valor limitado como biomarcadores. Para o ferro, os niveis séricos adoitan considerarse pouco fiables debido á súa susceptibilidade a factores de confusión como a hemólise e a inflamación sistémica [175]. Resultan máis informativos os índices funcionais —como hematocrito, concentración de hemoglobina e volume corpuscular medio (VCM)—, empregados habitualmente no diagnóstico da anemia ferropénica. Con todo, carecen de especificidade, pois tamén poden alterarse noutras formas de anemia non nutricionais. A ferritina utilízase amplamente para estimar os depósitos de ferro e apoiar o diagnóstico. Segundo a OMS [176], é un bo marcador en individuos aparentemente sans, pero a súa interpretación está limitada en presenza de inflamación, enfermidade hepática, obesidade ou malignidade. Nestes casos, recoméndase medir proteínas de fase aguda (p. ex., CRP, AGP) de forma simultánea para axustar ou interpretar correctamente as concentracións de ferritina. Para zinc e cobre, as concentracións séricas mídense de rutina e poden reflectir deficiencia cando a inxesta é baixa [161,164]. Non obstante, unha vez cubertas as necesidades fisiolóxicas, estas concentracións estabilízanse e xa non correlacionan ben coa inxesta dietética. Propuxéronse biomarcadores funcionais como a actividade da desaturase de ácidos graxos para zinc e a actividade oxidase da ceruloplasmina para cobre, aínda que requiren máis validación antes da súa aplicación clínica rutinaria.

Para os microminerais tóxicos (Táboa 1.6), os biomarcadores de exposición inclúen medicións do elemento en sangue, ouriños ou outros tecidos, dependendo dos seus perfís toxicocinéticos. A exposición ao chumbo avalíase habitualmente mediante niveis de chumbo en sangue, que son indicadores fiables tanto da exposición recente como da acumulada [177].

Táboa 1.6. Biomarcadores para elementos tóxicos.

Biomarcador		Vantaxe	Limitación
As	As urina	Patrón de referencia para a exposición; permite diferenciar as formas tóxicas (inorgánicas, MMA ¹ , DMA ²)	Require especiación; a inxesta de marisco pode confundir os niveis totais
	As sangue	Reflicte unha exposición moi recente	Eliminación rápida; menos útil para a exposición crónica
	Biomarcadores de estrés oxidativo (ex, 8-OHdG)	Reflicte o dano no ADN inducido por As	Inespecífico; elevado noutras condicións
Cd	Cd urina	Reflicte a carga corporal acumulativa, especialmente a acumulación renal; estándar para a exposición crónica	Afectado pola función renal; require corrección para a creatinina
	Cd sangue	Indica exposición recente	Vida media curta no sangue; non é fiable para a carga corporal crónica
Pb	Pb sangue	Biomarcador estándar de exposición recente e crónica	Non reflicte a carga corporal total (especialmente as reservas óseas)
Hg	Hg pelo	Bo indicador de exposición crónica á dieta (por exemplo, peixe)	Afectado polo tratamento capilar e a contaminación externa
	Hg sangue	Útil tanto para formas inorgánicas como orgánicas (con especiación)	Interpretación específica do formulario necesaria
	Hg urina	Reflicte a exposición ao mercurio inorgánico, en particular a exposición ocupacional	Non detecta ben o metilmercurio

¹ MMA: ácido monometilarsónico; ² DMA: ácido dimetilarsénico; 8-OHdG : 8-hidroxi-2' desoxiguanosina.

A exposición a mercurio pode monitorizarse a través de sangue ou cabelo, sendo o cabelo especialmente útil para reflectir a exposición a longo prazo, sobre todo ao metilmercurio procedente de peixe [178]. A exposición a cadmio avalíase normalmente midindo cadmio en ouriños, reflectindo tanto a exposición recente como a acumulada, dada a súa longa vida media biolóxica. Tamén pode detectarse en sangue, especialmente para avaliar inxestas recentes [179]. A exposición a arsénico adoita medirse como arsénico total en ouriños, que captura todas as formas de arsénico e ofrece unha visión integral da exposición, aínda que o sangue tamén pode ser útil en contextos específicos [180]. Ademais dos biomarcadores de exposición, existen biomarcadores de efecto —como a inhibición da δ -aminolevulínico deshidratase (ALAD) para chumbo ou o incremento da frecuencia de micronúcleos para avaliar xenotoxicidade— que achegan información valiosa sobre o impacto biolóxico destes elementos e axudan a avaliar riscos potenciais para a saúde [181].

En definitiva, non existe un biomarcador único ideal válido para todos os microminerais. A elección depende en gran medida do elemento de interese e da cuestión clínica ou de saúde pública a abordar. Se o obxectivo é avaliar o status dun elemento concreto —xa sexa detectar deficiencia ou exceso—, débense seleccionar biomarcadores en función da súa sensibilidade e especificidade. Por exemplo, a ferritina sérica úsase para avaliar as reservas de ferro, mentres que os niveis de chumbo en sangue son preferidos para a exposición ao chumbo. En casos de sospeita de deficiencia, tamén poden ser útiles biomarcadores funcionais, como a actividade da GPx para selenio. Con todo, en estudos poboacionais ou ambientais, onde se busca avaliar un amplo rango de microminerais esenciais e tóxicos, é necesario escoller unha matriz que ofrezca o mellor compromiso entre viabilidade e valor diagnóstico. Neste contexto, o soro representa unha opción particularmente valiosa: é amplamente accesible, está ben caracterizado para a maioría dos elementos esenciais, e resulta informativo para moitos metais tóxicos cando a sensibilidade analítica é adecuada. Dado que os trastornos máis comúns relacionados con microminerais en humanos inclúen as deficiencias de ferro, zinc, selenio e iodo, xunto coa exposición a chumbo, cadmio, mercurio e arsénico, a análise en soro pode proporcionar información epidemiolóxica moi relevante. Aínda que é certo que o sangue total segue sendo o estándar para algúns elementos tóxicos debido á súa distribución en compartimentos específicos, as medicións séricas poden servir como punto de partida fiable para programas de cribado e vixilancia en saúde pública.

1.2.2. O potencial da análise de microminerais en soro nas intervencións de saúde pública

A análise sérica de microminerais non é unha innovación recente. As súas orixes remóntanse a mediados do século XX, cando o crecente interese científico polo papel biolóxico dos micronutrintes impulsou o desenvolvemento de técnicas analíticas capaces de detectar estes elementos a baixas concentracións. Un fito clave produciuse en 1955, cando Alan Walsh introduciu o principio da espectroscopía de absorción atómica (AAS), que permitiu por primeira vez a determinación cuantitativa de ións metálicos en mostras biolóxicas [182]. A pesar deste avance, as primeiras aplicacións da AAS e da espectrofotometría convencional estaban limitadas pola insuficiente sensibilidade e pola falta de capacidade multielemento, restrinxindo o seu uso práctico en estudos a gran escala.

Porén, o campo experimentou unha transformación radical coa chegada da espectrometría de masas con plasma acoplado indutivamente (ICP-MS), unha técnica multielemento que permite a determinación simultánea de practicamente todos os elementos, tanto tóxicos como esenciais, de interese para os humanos [183]. A capacidade de detectar concentracións da orde de partes por billón revolucionou o campo. Esta sensibilidade excepcional, combinada con

capacidades rápidas de análise e custos decrecentes, fixo posible unha análise máis sinxela, precisa e economicamente viable dos microminerais séricos. O ICP-MS expandiuse de maneira significativa na investigación epidemiolóxica e clínica, permitindo unha exploración máis profunda da relación entre os microminerais e a saúde. Ademais, melloras na formación técnica e no acceso á tecnoloxía facilitaron a súa adopción nun maior número de laboratorios, abrindo a porta a futuras innovacións que poderían mellorar aínda máis estas análises.

O futuro do ICP-MS resulta prometedor, con avances en curso que aumentan a súa sensibilidade e amplían as súas capacidades. A integración do ICP-MS con tecnoloxías emerxentes, como o ICP-MS de partículas únicas (SP-ICP-MS), a espectroscopía de plasma inducido por láser (LIBS) e a ablación láser acoplada a ICP-MS está chamada a ampliar aínda máis as súas aplicacións [184]. Ademais, o acoplamento do ICP-MS coa bioinformática e os sistemas de saúde dixitais podería revolucionar a maneira na que se personalizan as avaliacións nutricionais e as intervencións en saúde, empregando grandes bases de datos e intelixencia artificial para perfeccionar e adaptar as estratexias sanitarias [185]. Estes desenvolvementos non só están mellorando a precisión e eficiencia da análise de minerais traza, senón que tamén están pavimentando o camiño para a súa integración en iniciativas de saúde pública máis dinámicas e proactivas.

O importante avance analítico que supón o ICP-MS revolucionou a análise sérica para a detección de microminerais, proporcionando ferramentas esenciais non só para identificar deficiencias e toxicidades nutricionais a nivel individual e poboacional, senón tamén para a intervención temperá. Ao detectar desequilibrios minerais antes da manifestación de enfermidades crónicas como a diabetes mellitus, as enfermidades cardiovasculares, os trastornos neurodexenerativos e certos cancros [54,56,186,187], a análise sérica permite intervencións preventivas que poden reducir de maneira significativa a prevalencia e gravidade destas condicións. Este enfoque proactivo subliña o papel crucial da análise sérica na atención sanitaria preventiva.

A precisión da análise sérica de microminerais tamén se estende ao ámbito da medicina personalizada [188]. Ao proporcionar un perfil detallado do status de micronutrintes dun individuo, os clínicos poden deseñar intervencións adaptadas que respondan ás necesidades nutricionais únicas de cada paciente. Este enfoque personalizado non só mellora a eficacia dos tratamentos, senón que tamén minimiza o risco de efectos adversos asociados á sobresuplementación. Esta xestión coidadosa é especialmente crucial para elementos como o selenio, que desempeña papeis esenciais na función inmune, a regulación da inflamación e a defensa antioxidante, pero que conta cunha marxe de seguridade estreita [189]. A suplementación precisa con selenio, informada por unha análise sérica meticulosa, é esencial para asegurar que os individuos reciban a cantidade óptima sen risco de toxicidade. Esta precisión é particularmente vital en adultos maiores e en pacientes con enfermidades crónicas de órganos, que poden ser especialmente susceptibles ás consecuencias tanto da deficiencia como do exceso. As iniciativas de saúde pública que incorporan estratexias personalizadas baseadas en avaliacións detalladas de micronutrintes demostraron de forma consistente mellores resultados clínicos e unha maior eficiencia de custos [190].

A nivel poboacional, a cuantificación multielemento de minerais esenciais e elementos tóxicos mediante análise sérica serve para monitorizar de forma eficaz o impacto dos cambios dietéticos e das exposicións ambientais. A adopción de dietas como o veganismo [191] e a inclusión de novos alimentos [192] poden modificar de forma significativa o perfil de micronutrintes, aumentando a exposición a metais tóxicos como o arsénico e o mercurio, que se atopan principalmente nalgúns mariscos [193,194]. Aínda que estes cambios dietéticos son beneficiosos desde perspectivas nutricionais e éticas, requiren unha vixilancia atenta para previr

déficits nutricionais e evitar acumulacións tóxicas [195]. Ademais, a urbanización moderna e a tecnoloxía expoñen as poboacións a novos riscos ambientais, incluíndo metais pesados procedentes da contaminación da auga [196] e do uso de dispositivos electrónicos [197]. Esta exposición resulta especialmente preocupante en grupos vulnerables como mulleres embarazadas e nenos, nos que a toxicidade metálica pode afectar gravemente o desenvolvemento fetal e a saúde infantil [198,199]. Neste contexto, o papel do selenio na modulación da toxicidade do mercurio resulta crucial [200]. A análise sérica precisa do selenio, xunto con outros metais tóxicos, proporciona unha visión integral dos beneficios e riscos nutricionais asociados a cambios específicos de estilo de vida e dieta. Polo tanto, a análise sérica é un indicador fundamental para avaliar a eficacia das intervencións de saúde pública dirixidas a axustar ou mellorar as dietas e os contornos de vida. Esta información resulta esencial para deseñar políticas e programas que promovan un equilibrio saudable de micronutrintes, ao tempo que minimizan a exposición a substancias tóxicas, garantindo así unha protección máis ampla da poboación.

1.2.3. Superando retos na análise de microminerais en soro para a saúde futura

Como se discutiu anteriormente, os aspectos técnicos da análise sérica de microminerais avanzaron de maneira considerable, permitindo límites de cuantificación moi baixos e unha excelente precisión analítica. Ademais, os custos destas técnicas son agora asumibles, e a súa dispoñibilidade en numerosos laboratorios facilita a súa integración nos sistemas sanitarios xunto con outras probas médicas de rutina.

Porén, unha das principais limitacións actuais é a falta de valores de referencia amplamente aceptados para os microminerais esenciais que reflictan de maneira adecuada a diversidade das poboacións mundiais. É crucial diferenciar entre concentracións deficitarias, adecuadas e potencialmente nocivas destes elementos —rangos que poden variar de maneira considerable en función dos hábitos dietéticos, das exposicións ambientais e de factores xenéticos en distintas rexións. Para cubrir esta lagoa, numerosos estudos en todo o mundo buscaron definir intervalos de referencia con límites inferiores e superiores apropiados, como se resume na Táboa 1.7. Moi ligado a este esforzo está a necesidade de comprender a variabilidade biolóxica nas concentracións de microminerais. Estes niveis están influídos non só pola idade, o sexo e as diferenzas metabólicas —que poden dar lugar a patróns distintos entre xéneros e ao longo das etapas vitais— senón tamén polas condicións socioeconómicas e factores de estilo de vida como o tabaquismo ou os patróns dietéticos. Profundar na comprensión destas fontes de variabilidade é clave para deseñar intervencións de saúde máis eficaces e individualizadas.

Para superar o enfoque limitado de “fotografía fixa” empregado en moitos estudos actuais, é esencial integrar a recollida de datos lonxitudinais. Isto permitiría afinar os intervalos de referencia e achegar información sobre como cambian os niveis de microminerais ao longo do tempo en resposta a variacións no estilo de vida, na dieta e no ambiente. A variabilidade observada nos conxuntos de datos globais subliña a necesidade dun banco de datos internacional sólido e estandarizado que poida apoiar tanto políticas de saúde pública dirixidas como o desenvolvemento de estratexias médicas personalizadas. Estes esforzos —fundamentados en avaliacións precisas do status dos microminerais esenciais e da exposición a elementos tóxicos— serán fundamentais para liberar plenamente o potencial da análise sérica de microminerais na sanidade do futuro.

Táboa 1.7. Niveis de microminerais esenciais e tóxicos no soro en estudos recentes. Os valores preséntanse como mediana e límites inferior e superior de referencia (LIR-LSR). Cando estes non están dispoñibles, os datos exprésanse como media aritmética (MA), media xeométrica (MX) ou rango (R).

	Australia [201]	Bélxica [202]	Dinamarca [203]	Francia [204]	Alemaña [205]	Serbia [206]	Eslovenia [207]	Suíza [208]	USA [209]
Co									
mediana	0,47 ^{MA}	<LD	1	0,3	0,12 ^{MX}		0,221	0,104	
LIR-LSR	0,211-3 ^R	nd-0,8	0,065-0,572		0,04-0,77 ^R		0,10-1,00	0,059-0,636	
Cu									
mediana	1100	948	1226	952	1146 ^{MX}	729	837	952	1130
LIR-LSR	670-2490 ^R	520-2100	794-2173		560-2280 ^R	683-774	580-1750	577-1990	
Fe									
mediana			804						
LIR-LSR			313-1675						
Eu									
mediana					56 ^{MX}			57,6	
LIR-LSR					39-118 ^R			8,68-121,5	
Mn									
mediana	1	<LD	1,4	0,65	0,47 ^{MX}	1,25	0,493	0,529	
LIR-LSR	<1-3,1 ^R	nd-0,9	0,461-10,37		0,29-0,63 ^R	1,36-2,09	<LD -1,00	0,300-1,074	
Lu									
mediana	0,91			0,61	0,62 ^{MX}		0,873	0,878	
LIR-LSR	0,26-3 ^R				0,21-2,7 ^R		0,45-2,00	0,430-1,886	
Se									
mediana	130	93,7	110	92	87 ^{GM}	65,7	86,8	114,8	127
LIR-LSR	82-180 ^R	65-125	79-150		63-123 ^R	62,3-70,6	63-120	80,5-162,4	
Zn									
mediana	1150	762	706	660	903 ^{MX}	529	825	784	809
LIR-LSR	0-1660 ^R	480-1150	517-1053		605-1348 ^R	534-608	600-1450	588-1067	
As									
mediana			1,21	2,19	0,21 ^{MX}		0,172	0,463	
LIR-LSR			0,247-12,5		0,02-6,20 ^R		nd-1,4	<LD-7,07	
Cd									
mediana				<0,03	<LD		<LD	0,053	
LIR-LSR					<0,009-0,033 ^R		nd-0,50	0,024-0,106	
Cr									
mediana	LD		0,276	<0,29	0,044 ^{MX}		<LD	0,332	
LIR-LSR			0,121-0,552		<0,03-0,20 ^R		nd-0,80	<LD-1,274	
Hg									
mediana				0,36	0,12 ^{MX}		0,304	0,267	
LIR-LSR					<0,02-1,10 ^R		nd-4,0	0,077-0,993	
Hg									
mediana				0,36	0,12 ^{MX}		0,304	0,267	
LIR-LSR					<0,02-1,10 ^R		nd-4,0	0,077-0,993	
Ni									
mediana		0,62	0,63	0,84	0,28 ^{MX}		<LD	1,085	
LIR-LSR		nd-1,2	0,34-1,74		0,17-0,48 ^R		nd-3,00	<LD-2,857	
Pb									
mediana					0,033 ^{MX}		<LD	1,066	
LIR-LSR					<0,006-0,13 ^R		nd-0,85	0,304-4,031	

nd: non detectado; LD: límite de detección; a: LIR baixo o LD.

1.3. XUSTIFICACIÓN TERRITORIAL DO ESTUDO: CONTEXTO GALEGO E ESPECIFICIDADES NUTRICIONAIS

O estudo do status nutricional en microminerais esenciais e tóxicos require unha contextualización xeográfica, ambiental e dietética que permita interpretar os resultados desde unha perspectiva realista e aplicable. Galicia, pola súa singularidade agronómica, pola súa historia nutricional e pola experiencia acumulada no ámbito veterinario, ofrece un escenario especialmente interesante para desenvolver este tipo de avaliación. Antes de presentar os obxectivos concretos da tese, resulta fundamental analizar os principais factores que xustifican a elección deste territorio como área de estudo prioritaria.

1.3.1. Coñecemento previo sobre deficiencias microminerais en Galicia: o valor da experiencia veterinaria

Galicia é unha rexión cunha ampla tradición na avaliación do status nutricional micromineral no ámbito da medicina veterinaria. O grupo de investigación no que se leva a cabo esta tese de doutoramento leva varias décadas traballando na caracterización do status micromineral en diferentes especies animais, tanto en explotacións produtivas (vacún de leite e carne, ovino e porcino) e en distintos sistemas produtivos (ecolóxico, intensivo e convencional) como en animais de compañía. Ao longo destes anos teñen sido analizados milleiros de mostras de soro para determinar os niveis de microminerais esenciais (como o selenio, o zinc, o ferro, o cobre ou o iodo) e tóxicos (como o chumbo ou o mercurio), establecendo perfís de referencia e protocolos de suplementación específicos para cada especie, idade, sistema de produción ou estadio fisiolóxico.

Recentemente, o grupo de investigación publicou un estudo con datos retrospectivos [210] centrado na prevalencia de deficiencias minerais no norte de España, no que se puxo de manifesto a elevada frecuencia de carencias de selenio, zinc e iodo en rabaños aparentemente sans, con implicacións produtivas e reprodutivas relevantes. Estes resultados confirman a necesidade de dispoñer de sistemas de vixilancia rutineiros baseados en biomarcadores séricos. Este estudo, xunto con outros levados a cabo na última década [211,212] poñen de revelo que as carencias de microminerais son máis importantes e frecuentes en sistemas de produción ligados á terra, en concreto en explotacións ecolóxicas pero tamén en sistemas convencionais a pastoreo, onde os animais se alimentan principalmente de pastos autóctonos sen achegas minerais en forma de suplementos. Neste contexto, detectáronse deficiencias severas en varios elementos traza, especialmente selenio e cobre, que requiren medidas específicas de corrección adaptadas ao modelo produtivo. Estes achados subliñan a vulnerabilidade particular deste tipo de sistemas e a importancia de dispoñer de referencias locais para unha xestión sostible e eficaz. Así mesmo, a experiencia acumulada permitiu comprender a fondo as interaccións entre microminerais, as consecuencias clínicas dos desequilibrios e a importancia de dispoñer de biomarcadores fiables para unha xestión individualizada [213]. Os estudos do noso grupo de investigación levados a cabo en Galicia demostraron que a utilización de valores de referencia adaptados ao contexto local é clave para evitar tanto a infradetección de déficits como o risco de sobresuplementación.

Constatouse tamén que, en moitas áreas de Galicia, os solos presentan concentracións moi baixas de selenio, o que se traduce nun contido reducido deste elemento nos pastos e, por extensión, nos produtos de orixe animal [214]. Esta situación motivou, xa desde hai anos, o uso de suplementos minerais ou a fortificación dos pensos. Diversas investigacións levadas a cabo polo noso grupo teñen afondado nesta problemática. Un estudo centrado na análise do status micromineral en vacas leiteiras no norte de España [211], revelou unha elevada prevalencia de deficiencias de selenio, zinc e iodo en gando aparentemente san, subliñando a importancia de

dispoñer de mecanismos de vixilancia baseados en biomarcadores. Por outra banda, outros dous estudos [215,216] avaliaron en detalle o contido de elementos esenciais e tóxicos no leite e no soro de vacas procedentes de sistemas de produción ecolóxicos, comparándoos cos convencionais. Os resultados puxeron de manifesto que o leite ecolóxico presenta concentracións significativamente menores de cobre, zinc, iodo e selenio, atribuíbles á ausencia de suplementación nos pensos compostos. Ademais, observouse unha gran variabilidade intergranxa no caso das explotacións ecolóxicas, o que reforza a idea de que o status micromineral neste tipo de sistemas depende en gran medida das condicións locais e do tipo de pastos dispoñibles.

Finalmente pero non menos importante, a nosa liña de investigación tamén se ten orientado cara ao estudo da relación entre desequilibrios minerais e enfermidades. En particular, leváronse a cabo traballos en cans nos que se identificaron asociacións entre deficiencias ou acumulacións de certos elementos e patoloxías inflamatorias, neurodexenerativas ou oncolóxicas [217–219]. Estes resultados abren a porta a novas vías de investigación e serven como referencia para explorar hipóteses similares en humanos, empregando os mesmos biomarcadores.

1.3.2. A realidade ambiental galega: solos pobres en selenio e zonas de risco para o iodo

Un dos principais factores ambientais que inflúe na dispoñibilidade de minerais nos alimentos é a composición do solo. Galicia presenta unhas condicións edafolóxicas que poden comprometer significativamente a presenza de microminerais esenciais nos cultivos. Un estudo recente realizado en pradeiras da provincia de Lugo [220] puxo de manifesto que os solos presentan un pH ácido, elevados niveis de materia orgánica e unha forte lixiviación, factores que limitan a dispoñibilidade de múltiples minerais incluído o selenio, nas capas superficiais do solo, que son as máis relevantes para a absorción radicular. Estas condicións son propias de solos con risco nutricional e poden reducir a mobilidade e incorporación de selenio ás plantas, afectando así a súa presenza nos alimentos de orixe vexetal.

Esta hipótese vese reforzada polos datos de inxesta dietética dispoñibles. Segundo un estudo recente [221], a achega de selenio procedente de alimentos de orixe vexetal en Galicia é de arredor de 11 microgramos por persoa e día, o que representa menos do 20 % da inxesta diaria recomendada para adultos (55–70 µg/día). Este nivel é insuficiente para cubrir os requirimentos fisiolóxicos básicos e sitúa á poboación nun escenario de risco de deficiencia subclínica, especialmente se non se compensa con fontes animais ricas en selenio.

Esta situación vese agravada polo feito de que, en Galicia, unha parte importante da produción animal está ligada ao territorio e depende fortemente dos pastos locais. Dado que os cultivos presentan unha baixa concentración de selenio debido ás condicións edafolóxicas mencionadas, os animais que se alimentan exclusivamente de forraxes producidos na zona teñen un risco elevado de presentar niveis insuficientes deste mineral. Isto foi amplamente documentado no ámbito veterinario, onde é frecuente detectar deficiencias de selenio en gando que non recibe suplementación mineral específica. Como medida correctora, aplícanse de forma rutineira suplementos minerais ou pensos enriquecidos para garantir o equilibrio nutricional e previr patoloxías asociadas. Con todo, se estas prácticas non se aplican de forma xeneralizada, os produtos de orixe animal poden non conter niveis adecuados de selenio, o que repercute directamente na inxesta final da poboación humana. Por tanto, a cadea solo–planta–animal funciona como un reflexo da dispoñibilidade edafolóxicas, e calquera carencia estrutural nos primeiros elos ten consecuencias a nivel de saúde pública. Esta realidade reforza a necesidade de dispoñer de datos locais sobre o status nutricional da poboación galega, así como de

mecanismos para mellorar a chegada de selenio a través de estratexias alimentarias adaptadas ao contexto.

1.3.3. Transición nutricional e cambios nos patróns alimentarios

Os patróns dietéticos foron recoñecidos durante moito tempo como determinantes clave da saúde, que inflúen na prevalencia de enfermidades crónicas como as enfermidades cardiovasculares, a obesidade e a diabetes [222]. A Dieta Atlántica (DA), tamén coñecida como Dieta Atlántica do Sur de Europa, baséase nos patróns dietéticos tradicionais dalgunhas partes do sur de Europa, especialmente do norte de Portugal e do noroeste de España [223,224]. A DA está profundamente arraigada nas tradicións culinarias galegas, empregando ingredientes frescos, de tempada e de orixe local [225]. Prioriza os alimentos de orixe vexetal (verduras, froitas, cereais, pan integral, legumes, froitos secos) e o consumo regular de peixe e marisco, produtos lácteos e carnes de calidade (tenreira, porco, aves e caza). O aceite de oliva úsase amplamente para condimentar e cocinar, e empréganse técnicas de cociña sinxelas como ferver, asar, cocer ao forno e guisar [226].

Nas últimas décadas, Galicia experimentou unha transformación profunda nos hábitos alimentarios da súa poboación. A dieta tradicional galega, fortemente influenciada pola DA, presentaba un patrón dietético equilibrado, rico en micronutrintes e con baixa presenza de alimentos ultraprocesados [226–229].

Con todo, nos últimos anos observouse un cambio progresivo cara a patróns máis occidentalizados, especialmente entre a poboación máis nova e nas contornas urbanas. A globalización, a urbanización, as restricións de tempo, a comercialización agresiva dos alimentos e o declive da cociña caseira tradicional contribuíron ao aumento do consumo de alimentos procesados e ricos en graxas [230]. Aumentou tamén o consumo de carnes procesadas, bebidas azucradas, doces industriais e snacks, ao tempo que diminuíu a inxesta de peixe azul, verduras frescas e legumes. Este proceso de *transición nutricional* implica unha redución na calidade global da dieta e un maior risco de inxestas insuficientes de elementos esenciais.

Estes problemas vense agravados por dietas que inclúen en gran medida alimentos ultraprocesados, que adoitan ser pobres en micronutrintes esenciais como ferro, calcio e zinc, necesarios para a saúde metabólica e a prevención de enfermidades [123,124]. Estes autores sinalan que os alimentos ultraprocesados —aínda que achegan unha parte importante da inxesta calórica en países de ingresos medios e altos— son nutricionalmente pobres e contribúen á malnutrición oculta, ao non achegar suficientes minerais biodisponíbles.

O impacto da calidade da dieta sobre o status micromineral tamén se evidencia no contexto das dietas vexetarianas e veganas. Aínda que se asocian a múltiples beneficios para a saúde, estas dietas tamén comportan riscos específicos de deficiencias en minerais como ferro, zinc, iodo, calcio e selenio, que están normalmente máis concentrados e son máis biodisponíbles en alimentos de orixe animal [26,127,128]. En particular, o ferro non-hemo de orixe vexetal absórbesse con menor eficiencia, e a presenza de fitatos en legumes e cereais integrais pode inhibir a absorción de zinc.

En poboacións que non empregan sal iodada de forma rutineira, como pode ocorrer en contextos con abandono de hábitos tradicionais, o risco de deficiencia de iodo tamén aumenta de maneira significativa [133]. Ademais, o consumo de alimentos de orixe vexetal cultivados en chans pobres en selenio —como é o caso de Galicia— pode resultar especialmente problemático para persoas que seguen dietas baseadas en plantas. Isto pon de manifesto a importancia de considerar o contexto xeográfico e ambiental ao avaliar o impacto das transicións dietéticas modernas.

Finalmente, algúns destes cambios tamén poden supoñer un incremento na exposición a contaminantes ambientais e a elementos tóxicos. Determinados alimentos procesados poden conter residuos industriais, metais pesados ou aditivos que alteran a absorción e o metabolismo dos minerais [215]. Neste contexto, é esencial avaliar de forma simultánea a calidade da dieta e os niveis séricos dos elementos traza, para identificar patróns de risco e orientar medidas de saúde pública adaptadas á realidade galega.

1.3.4. Ausencia de valores de referencia locais e implicacións clínicas e epidemiolóxicas

A pesar do coñecemento acumulado en nutrición e da existencia de recomendacións internacionais para a inxesta de minerais, a práctica clínica segue a carecer de valores de referencia locais para a interpretación dos niveis séricos de microminerais. Os valores empregados habitualmente derivan de estudos realizados noutras poboacións —moitas veces doutros países europeos ou norteamericanos—, con patróns alimentarios, exposicións ambientais e características xenéticas distintas. Isto dificulta unha avaliación precisa do status nutricional micromineral da nosa poboación.

A ausencia de intervalos de referencia específicos para Galicia impide, na práctica, a detección temperá de déficits subclínicos ou de acumulacións de metais tóxicos, e limita a capacidade de resposta tanto na consulta clínica como no deseño de políticas de prevención. Así mesmo, sen datos locais é imposible avaliar o impacto real dos patróns alimentarios galegos sobre os niveis de minerais no organismo.

Neste contexto, a realización dun estudo transversal que combine a análise da dieta coa determinación multielemental en soro, mediante técnicas sensibles e específicas como a espectrometría de masas con fonte de plasma acoplado (ICP-MS), representa unha oportunidade única para establecer valores de referencia propios, identificar factores determinantes e sentar as bases dunha abordaxe nutricional individualizada e baseada en biomarcadores.

A elección da provincia de Lugo para o desenvolvemento deste estudo responde tanto a criterios científicos como loxísticos: trátase dunha provincia representativa da diversidade galega, con zonas costeiras e interiores, áreas urbanas e rurais, e unha poboación accesible e colaboradora. Ademais, conta cunha infraestrutura sanitaria e investigadora consolidada, o que facilita o traballo de campo e garante a calidade das análises realizadas.

En conxunto, as características ambientais, alimentarias e de coñecemento previo fan de Galicia —e en particular da provincia de Lugo— un escenario ideal para a posta en marcha dun estudo pioneiro sobre o status micromineral da poboación adulta, con potencial para influír positivamente na práctica clínica, a investigación epidemiolóxica e as políticas públicas de saúde nutricional.

2. OBXECTIVOS

O **obxectivo xeral** desta Tese doutoral é caracterizar o status dos microminerais esenciais e tóxicos na poboación adulta da provincia de Lugo, establecer intervalos de referencia e identificar os factores dietéticos que contribúen á súa variabilidade, co fin de ofrecer unha base sólida para futuras intervencións en saúde pública e nutrición personalizada.

Para elo establécense os seguintes **Obxectivos específicos**

1. **Definir os valores de referencia séricos para diversos microminerais esenciais e tóxicos** en adultos sans da provincia de Lugo, co fin de dispor de marcos de interpretación adaptados ao contexto poboacional galego e que permitan detectar desviacións clínicas ou subclínicas relevantes.
2. **Describir os patróns alimentarios habituais da poboación adulta estudada**, atendendo á frecuencia de consumo de diferentes grupos de alimentos, e analizar a súa relación global co equilibrio mineral, considerando as particularidades da dieta local.
3. **Analizar a relación entre o consumo de alimentos e os niveis séricos dos microminerais, con especial énfase no selenio**, para identificar os alimentos ou grupos alimentarios que máis contribúen ao mantemento dun status nutricional axeitado e detectar posibles factores dietéticos asociados a niveis subóptimos.

3. METODOLOXÍA

3.1. APROBACIÓN ÉTICA

Todos os estudos realizados no marco desta tese foron avaliados e aprobados polo Comité de Ética da Investigación de Galicia (código de rexistro: 2022/034). O desenvolvemento do proxecto seguiu os principios recollidos na Declaración de Helsinki e na normativa española vixente en materia de investigación clínica.

Antes da súa inclusión no estudo, todos os participantes recibiron información detallada sobre os obxectivos e procedementos, así como sobre o uso das mostras biolóxicas e dos datos recollidos. Posteriormente, asinou o consentimento informado por escrito, que tamén incluía a autorización para un eventual acceso ao historial clínico no caso de ser necesario para os fins da investigación.

Garantizouse en todo momento a confidencialidade dos datos persoais, cumprindo estritamente coa lexislación española en materia de protección de datos de carácter persoal.

3.2. POBOACIÓN DE ESTUDO

A poboación de estudo estivo composta por adultos residentes na provincia de Lugo, recrutados entre 11/4/2022 e 22/7/2022. O recrutamento realizouse a través da páxina web e das redes sociais do proxecto de micromecenado Minerais contra o cancro.

Os criterios de inclusión establecían que os participantes tiñan que ser maiores de idade (ou ter entre 18 e 85 anos), residir de forma habitual na provincia de Lugo, atoparse nun aparente bo estado de saúde e non presentar patoloxías coñecidas nin recibir tratamentos farmacolóxicos ou nutricionais que puidesen interferir co metabolismo dos minerais. Pola contra, excluíronse aqueles individuos con enfermidades crónicas ou agudas diagnosticadas, patoloxías oncolóxicas, metabólicas, renaís, hepáticas ou inflamatorias, así como quen presentase respostas incompletas ou non válidas nos cuestionarios dietéticos administrados.

O cálculo do tamaño mostral realizouse empregando a fórmula para estudos de proporcións en poboacións grandes:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{d^2}$$

onde n: tamaño mostral necesario, Z: valor da distribución normal estándar para o nivel de confianza desexado (p. ex. 1,96 para 95 %), p: proporción esperada (ao ser descoñecida úsase 0,5 para ser máis conservador), d: precisión ou erro máximo admisible (0,05).

Dado que non existían datos previos sobre os niveis séricos de minerais nin sobre a súa variabilidade na poboación galega, considerouse unha proporción esperada de 0,5, que maximiza a variabilidade e, polo tanto, require o maior tamaño de mostra. Con esta aproximación, obtívose un número mínimo teórico de arredor de 384 individuos para garantir unha potencia estatística do 80% e un nivel de confianza do 95%. cobarlo obxectivo de compensar posibles perdas de información ao longo do estudo, e tendo en conta que se ían aplicar métodos estatísticos multivariantes que requiren tamaños mostrais amplos, decidiuse aumentar o número de participantes recrutados ata arredor de 500. Finalmente, recolléronse datos completos de 501 persoas (326 mulleres e 174 homes, cun caso sen información de sexo), o que asegura unha robustez adecuada para a análise estatística posterior.

3.3. RECOLLIDA DE MOSTRAS E DATOS

As persoas interesadas en participar no estudo foron contactadas e, tras confirmar o seu interese e verificar o cumprimento dos criterios de inclusión, foron citadas en diferentes puntos da provincia de Lugo para proceder á recollida das mostras e datos necesarios. As citas tiveron

lugar nas instalacións do Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), do Hospital de Monforte, do Hospital da Mariña, Centro de Saúde de Chantada e na Escola Universitaria de Enfermaría de Lugo.

Táboa 3.1. Datás e lugar da toma de mostrás das persoas participantes no estudo.

DATAS	LUGAR	Nº PARTICIPANTES
11/4/2022	Consultas Externas HULA	8
12/4/2022	Consultas Externas HULA	7
13/4/2022	Consultas Externas HULA	18
18/4/2022	Consultas Externas HULA	11
19/4/2022	Consultas Externas HULA	10
20/4/2022	Consultas Externas HULA	16
21/4/2022	Laboratorio Escola Enfermaría	34
22/4/2022	Consultas Externas HULA	14
25/4/2022	Consultas Externas HULA	16
26/4/2022	Consultas Externas HULA	9
27/4/2022	Consultas Externas HULA	13
28/4/2022	Consultas Externas HULA	13
29/4/2022	Consultas Externas HULA	17
02/5/2022	Consultas Externas H. A Mariña	19
03/5/2022	Consultas Externas H. Monforte	13
04/5/2022	Consultas Externas H. A Mariña	17
05/5/2022	Laboratorio Centro Saúde Chantada	12
06/5/2022	Consultas Externas H. A Mariña	33
12/5/2022	Laboratorio Escola Enfermaría	32
13/5/2022	Consultas Externas H. A Mariña	31
16/5/2022	Consultas Externas HULA	9
18/5/2022	Consultas Externas HULA	14
19/5/2022	Consultas Externas HULA	11
20/5/2022	Consultas Externas HULA	8
23/5/2022	Consultas Externas HULA	9
24/5/2022	Consultas Externas HULA	2
25/5/2022	Consultas Externas HULA	13
26/5/2022	Consultas Externas HULA	4
27/5/2022	Consultas Externas HULA	11
30/5/2022	Consultas Externas HULA	6
01/6/2022	Consultas Externas HULA	8
02/6/2022	Consultas Externas HULA	8
13/6/2022	Consultas Externas HULA	7
20/6/2022	Consultas Externas HULA	4
21/6/2022	Consultas Externas HULA	5
23/6/2022	Consultas Externas HULA	2
27/6/2022	Consultas Externas HULA	2
28/6/2022	Consultas Externas HULA	6
30/6/2022	Consultas Externas HULA	4
07/7/2022	Consultas Externas HULA	7
13/7/2022	Consultas Externas HULA	8
20/7/2022	Consultas Externas HULA	2
22/7/2022	Consultas Externas HULA	4
26/7/2022	Consultas Externas HULA	5

Unha vez informadas sobre os obxectivos do estudo e resoltas as dúbidas correspondentes, os participantes asinaron o consentimento informado. A continuación, procedeuse á extracción de sangue mediante punción venosa, realizada en condicións estandarizadas e sempre en xaxún, preferentemente a primeira hora da mañá, co obxectivo de garantir a homoxeneidade e fiabilidade dos parámetros bioquímicos. Obtívose un volume aproximado de 20 mL de sangue por participante, empregando un sistema de extracción con agulla tipo “butterfly” de calibre 21G, con adaptador e soporte para tubos Vacutainer® premontados. As mostras foron recollidas en tubos sen anticoagulante para a posterior obtención de soro.

Xunto coa toma de sangue, realizouse unha avaliación morfométrica básica *in situ*. Rexistráronse datos de peso e estatura —autorreferidos nunha parte da mostra—, así como a medición da presión arterial sistólica e diastólica mediante un esfigmomanómetro automático validado segundo os protocolos internacionais. Estas medicións permitiron obter información complementaria sobre o estado de saúde xeral dos participantes.

Completada a parte biolóxica e clínica da recollida de datos, cada participante cubriu unha enquisa de frecuencia de consumo alimentario (FFQ), deseñada especificamente para este proxecto. Esta enquisa recollía información detallada sobre os hábitos dietéticos habituais, incluíndo a frecuencia semanal de consumo de máis de cen alimentos e preparacións agrupados en grandes categorías alimentarias, así como o uso de suplementos nutricionais. O cuestionario foi adaptado a partir da enquisa empregada pola Xunta de Galicia (REF) [231] e revisado por persoal investigador experto en nutrición, sendo incorporado como anexo desta tese para facilitar a súa reproducibilidade en futuros estudos.

Toda a información recompilada —biolóxica, clínica, dietética e demográfica— foi integrada nunha base de datos unificada para o seu posterior tratamento estatístico, co obxectivo de avaliar a relación entre os niveis séricos dos microminerais e os patróns de consumo alimentario da poboación adulta da provincia de Lugo.

3.4. ANÁLISE DAS MOSTRAS

As mostras destinadas ao hemograma completo e ás determinacións bioquímicas rutineiras foron remitidas de inmediato ao laboratorio de análises clínicas do Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA, Lugo), onde se procesaron segundo protocolos estandarizados. Para a análise de microelementos, as mostras de sangue foron centrifugadas a 3500 rpm durante 5 minutos, obténdose o soro. De cada participante preparáronse entre dúas e tres alicuotas de 1,5 ml en tubos de polipropileno libres de metais, que se conxelaron a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ata o seu posterior procesamento.

3.4.1. Preparación da mostra para análise mineral

Para a determinación do iodo mediante espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), seguiuuse a directriz da Norma Europea (EN 15111:2007). De forma breve, colocouse 1 ml de soro ou 0,2 g de tecido (fígado, ril ou músculo) nun tubo Falcon de 15 ml, e engadíronse 0,4 ml de solución de hidróxido de tetrametilamonio (TMAH, Sigma Aldrich, Merck, Darmstadt, Alemaña) e 2 ml de auga ultrapura. A mestura foi ben homoxeneizada e incubada a 90°C durante 3 horas nun forno de secado prequentado. Unha vez arrefriadas, engadiuse auga ultrapura ata 5 ml e centrifugáronse a 4000 rpm durante 15 minutos para eliminar as partículas grosas. Posteriormente, o sobrenadante foi filtrado a través dun filtro de $0,45\text{ }\mu\text{m}$ nun tubo de 15 ml. As mostras preparadas foron medidas no mesmo día.

Para o resto de elementos as mostras foron sometidas a unha dixestión ácida. No caso das mostras de soro, mesturouse 1 ml de cada mostra con 0,6 ml de ácido nítrico concentrado (69%) (TMA, Hiperpure, PanReac, Barcelona, España) e 0,4 ml de H_2O_2 (PanReac, Barcelona,

España). Despois de 24 horas de dixestión nun forno de secado prequentado a 60°C, engadiuse auga ultrapura ata 5 ml e centrifugouse a 3000 rpm durante 5 minutos. O sobrenadante foi transferido a outro tubo para a súa análise. No caso do músculo, ril e fígado, a mineralización realizouse nun sistema de dixestión asistida por microondas (240°C, 40 bar; Ethos Plus, Milestone, Sorisole, Italia). Para elo, mesturouse 1 g de mostra con 3 ml de ácido nítrico concentrado (69%) e 1 ml de auga ultrapura. Unha vez dixeridas, as mostras foron transferidas a tubos de polipropileno e engadiuse auga ultrapura ata 50 ml.

3.4.2. Análise de minerais

A concentración dos microminerais esenciais (Co, Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Ni, Se e Zn) e os elementos potencialmente tóxicos (As, Cd, Hg e Pb) foi determinada en todas as mostras dixeridas mediante ICP-MS (Agilent 7900×ICP-MS; Agilent Technologies, Tokio, Xapón). Durante todo o proceso levouse a cabo un estrito control de calidade analítica (Táboa 3.2). Incluíronse brancos en cada lote e medíronse entre as mostras. Os límites de detección (LD) calculáronse como tres veces a desviación estándar dos brancos e foron suficientes para determinar o contido de minerais presente nestas mostras.

Táboa 3.2. Resultados do programa de calidade analítica empregado na determinación por ICP-MS dos elementos traza e tóxicos esenciais no soro no presente estudo.

	LD (µg/L)	Seronorm [™] Serum de oligoelementos L-1		Mostras enriquecidas	Precisión (%CV)	
		Valor certificado (media ± DS)	% recuperación (media ± DS)	%Recuperación (media ± DS)	intramostra	intraensaio
As	0,001	(0,2)	91,3 ± 4,4	107 ± 4	3,01	8,88
Cd	0,001	(0,089)	89,0 ± 7,7	101 ± 4	7,44	11,21
Co	0,002	1,04 ± 0,21	93,2 ± 6,4	99 ± 4	4,33	7,89
Cr	0,007	3,02 ± 0,61	94,4 ± 5,1	107 ± 7	2,11	7,11
Cu	0,010	1050 ± 211	98,5 ± 5,3	98 ± 8	4,11	5,98
Fe	0,064	1370 ± 280	108 ± 11	105 ± 2	2,86	6,52
Hg	0,005	1,05 ± 0,32	89,1 ± 5,7	94 ± 6	3,11	7,11
Eu	0,014	(70)	98,1 ± 7,4	105 ± 8	2,44	5,87
Mn	0,029	10,8 ± 2,0	94,3 ± 4,9	97 ± 3	3,81	8,81
Lu	0,011	(0,67)	96,6 ± 2,3	94 ± 3	4,81	11,49
Ni	0,009	5,28 ± 1,06	106 ± 13	108 ± 5	4,11	11,02
Pb	0,006	(0,76)	108 ± 16	104 ± 7	5,41	8,55
Se	0,013	84 ± 17	105 ± 3,6	108 ± 5	3,77	7,52
Zn	0,088	1390 ± 280	96,8 ± 6,6	98 ± 4	2,55	4,21

Entre parénteses só valores indicativos.

A exactitude do método analítico avalíase mediante o emprego de un material de referencia certificado (SeronormTM Trace Elements Serum L-1) así como de mostrase enriquecidas a concentracións que producen valores de absorbancia de ata 10 veces os niveis habituais no músculo s. Estas mostrase procesáronse seguindo o mesmo procedemento que as mostrase experimentais. As recuperacións analíticas destes elementos oscilaron entre o 96 e o 108%. Os resultados obtidos para os materiais de referencia e as mostrase enriquecidas mostraron recuperacións satisfactorias entre os valores medidos e certificados (considérase admisible unha recuperación entre o 75 e o 125%), polo que a precisión das determinacións foi adecuada. A precisión analítica determinouse mediante repeticións intramostra (dez réplicas dunha mesma mostra) e interensaio (dez preparacións independentes da mesma mostra en días diferentes). En conxunto, os resultados confirmaron unha elevada reproducibilidade do método e unha fiabilidade adecuada para o estudo poboacional de elementos esenciais e tóxicos.

3.5. PREPARACIÓN DAS BASES DE DATOS

Unha vez completado o procesamento das mostrase e obtidas as concentracións séricas de macro e microminerais mediante ICP-MS, procedeuse á construción da base de datos final empregada para a análise estatística. Para cada participante recolleuse unha matriz individual que integrou, por unha banda, os valores de concentración en soro dos elementos esenciais (Ca, P, Mg, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, I, Zn) e dos elementos tóxicos (As, Cd, Hg, Ni, Pb), e por outra banda os datos sociodemográficos e clínicos básicos (sexo, idade, localización xeográfica, parámetros antropométricos e bioquímicos de rutina).

De forma paralela, procesouse a información dietética obtida a través do cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ) validado para a poboación española. As respostas foron transformadas en consumos medios semanais expresados en gramos por día e agrupadas en 13 categorías alimentarias principais: froitas, verduras, legumes, cereais, froitos secos, lácteos, ovos, carnes, peixe e marisco, doces, alimentos procesados, aceites e viños. Esta transformación realizouse inicialmente en follas de cálculo (Microsoft Excel®) e posteriormente exportouse a formato compatible con software estatístico (R e Statgraphics Centurion XIX).

Antes das análises estatísticas aplicouse un procedemento rigoroso de depuración de datos. En primeiro lugar, realizouse unha revisión manual para detectar erros de transcripción ou rexistros duplicados. En segundo lugar, avalíase a presenza de valores extremos mediante inspección gráfica (*boxplots*) e probas estatísticas de *outliers*, decidindo en cada caso a súa exclusión ou mantemento en función da plausibilidade biolóxica. Tamén se verificou a coherencia das unidades e a homoxeneidade dos rexistros, estandarizando a codificación das variables categóricas (p. ex., sexo, rangos de idade, consumo de alimentos).

Finalmente, a base de datos consolidada estruturouse como unha matriz limpa con dúas compoñentes principais: unha matriz de minerais (concentracións séricas individuais) e unha matriz dietética (inxesta media de alimentos agrupados). Ambas foron vinculadas por un identificador único de participante, permitindo a integración de resultados para as análises descritivas, comparativas e multivariantes.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.6.1. Obxectivo 1: definición de valores de referencia séricos

Co obxectivo de establecer intervalos de referencia séricos para diversos microminerais esenciais e tóxicos en adultos sans da provincia de Lugo, a análise estatística realizouse de acordo coas recomendacións internacionais da International Federation of Clinical Chemistry

and Laboratory Medicine (IFCC) e do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, documento EP28-A3c).

A base de datos inicial foi sometida a un proceso de depuración no que se asignou aos valores situados por debaixo do límite de detección (LD) o valor de LD/2, a fin de evitar sesgos debidos a rexistros ausentes ou nulos. Para a identificación de outliers aplicouse o método de Tukey [232] (baseado nos rangos intercuartílicos), se ben a súa exclusión realizouse unicamente tras inspección visual e valoración biolóxica, en consonancia coas recomendacións CLSI que desaconsellan a eliminación automática destes datos cando non hai evidencia clara de erro analítico.

Os valores de referencia calculáronse mediante métodos non paramétricos, apropiados para distribucións que non cumpren criterios de normalidade. En concreto, definíronse como intervalo de referencia os percentís 2,5 e 97,5 das distribucións, e estimáronse os correspondentes intervalos de confianza ao 90 % para os límites inferior (LIR) e superior de referencia (LSR). Este enfoque permitiu obter valores robustos e adaptados á variabilidade propia da poboación estudada.

Para avaliar a posible influencia de factores biolóxicos, realizouse unha análise bifactorial (ANOVA de dous factores) considerando como variables independentes o sexo (homes vs. mulleres) e a idade (catro categorías: 18–33, 34–50, 51–65 e 66–90 anos). Dado que os datos non cumprían os supostos de normalidade necesarios para a aplicación directa do ANOVA, aplicouse previamente unha transformación logarítmica ás concentracións séricas. Esta aproximación permitiu explorar tanto os efectos principais de sexo e idade como a interacción entre ambos factores.

De acordo coas recomendacións CLSI, cando se observaron diferenzas estatisticamente significativas entre sexos, procedeuse ao establecemento de intervalos de referencia estratificados por sexo, garantindo así a adecuación clínica da interpretación. As análises estatísticas realizáronse cos programas IBM SPSS Statistics v.27.0.1.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) e MedCalc v.11.4.2.0 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Bélxica). En todos os casos, o nivel de significación estatística fixouse en $p < 0,05$.

3.6.2. Obxectivo 2: descrición dos patróns alimentarios e adherencia á dieta atlántica

Co obxectivo de describir os patróns alimentarios habituais da poboación adulta estudada e analizar a súa relación global co equilibrio mineral, realizouse en primeiro lugar unha análise descritiva das variables dietéticas e das concentracións séricas de minerais. As variables cuantitativas expresáronse como medias e desviación estándar ou, cando non cumpriron criterios de normalidade, como medianas e rango intercuartílico. As variables cualitativas presentáronse como frecuencias absolutas e porcentaxes. A distribución dos datos comprobouse mediante inspección gráfica (histogramas e Q–Q plots) e test de Shapiro–Wilk. Intentouse normalizar os datos mediante transformacións comúns (logarítmica, raíz cadrada e inversa), sen que se acadase unha mellora substancial da normalidade nin da homoxeneidade da varianza, polo que se optou por aplicar fundamentalmente probas non paramétricas.

En concreto, para avaliar as diferenzas entre sexos dentro de cada grupo de idade utilizouse a proba de Mann–Whitney U [233], mentres que as diferenzas entre categorías de idade foron analizadas de forma independente en homes e mulleres mediante a proba de Kruskal–Wallis [234], seguida de probas *post-hoc* de Dunn con corrección de Bonferroni cando foi necesario. Como aproximación complementaria e co fin de confirmar a robustez dos achados, aplicáronse modelos lineais xeneralizados (GLMs) asumindo unha distribución de Poisson, que permitiron

modelar a frecuencia de consumo dalgúns grupos de alimentos en función de sexo e idade. Os resultados dos GLMs foron consistentes cos obtidos a través das probas non paramétricas.

Ademais das análises comparativas clásicas, empregáronse técnicas multivariantes de tipo quimiométrico, concretamente a Análise de Componentes Principais (PCA) [235] e a Análise de Conglomerados Xerárquicos (HCA) [236], co obxectivo de identificar patróns globais de consumo e explorar a súa relación coas concentracións minerais. A PCA aplicouse para reducir a dimensionalidade da matriz de datos (13 categorías alimentarias $\times$ 456 individuos), preservando a maior parte da varianza e permitindo a interpretación gráfica mediante plots de puntuacións (individuos), cargas (categorías alimentarias) e biplots (relación individuos–variables). A HCA, pola súa banda, empregouse para agrupar categorías alimentarias segundo a súa similitude, utilizando a distancia euclídea como medida de proximidade e o método de Ward como criterio de agrupamento. Tanto na PCA como na HCA aplicouse autoescalado (restar a media e dividir pola desviación estándar) como técnica de pretratamento co obxectivo de evitar sesgos derivados de diferentes magnitudes nas variables [237].

Para avaliar especificamente a adherencia á dieta atlántica tradicional deseñouse unha escala *ad hoc* denominada Atlantic Diet Scale (ADS). Esta escala baseouse nas 13 categorías alimentarias consideradas, establecendo para cada unha delas un intervalo de consumo óptimo definido polas autoridades sanitarias galegas (50–150 % do valor de referencia). A cada categoría asignóuselle unha puntuación de 1 cando o consumo individual estaba dentro do intervalo establecido e de 0 cando se situaba fóra. A suma destas puntuacións proporcionou un índice global de adherencia para cada participante, que reflicte o grao de cumprimento co patrón dietético atlántico.

Co fin de validar e comparar esta aproximación, calculáronse tamén outros índices de referencia previamente descritos na literatura: o SEAD-index [224] e o GGP [238] ADS-MBP. Estas escalas, baseadas igualmente en consumos de grupos de alimentos, permiten contrastar os resultados obtidos coa ADS e ofrecer unha visión complementaria da adherencia dietética.

No primeiro caso, Oliveira et al. [224] desenvolveron un índice de adherencia á Dieta Atlántica (Índice SEAD) para avaliar a adherencia a este patrón dietético tradicional. O índice SEAD baséase en nove grupos de alimentos clave, centrados especificamente nos hábitos de consumo da poboación do norte de Portugal: peixe fresco (excluíndo o bacallau), bacallau, carne vermella e produtos de porco, produtos lácteos, leguminosas e verduras, sopa de verduras, patacas, pan integral e viño. De xeito similar a outros índices dietéticos ben establecidos, como o Índice da Dieta Mediterránea proposto por Trichopoulou et al. [239], a cada grupo de alimentos (excepto o viño) asignóuselle unha puntuación de 1 se o consumo alcanzaba ou superaba a mediana específica para o sexo, mentres que un consumo menor recibía unha puntuación de 0.

No segundo procedemento de avaliación da dieta atlántica, proposto por García-Gómez et al. [237] e en diante denominado GGP, a adherencia avaliouuse utilizando a información proporcionada nun cuestionario de 13 ítems [238] once deles relacionados con alimentos e bebidas, un centrado en técnicas culinarias e outro no consumo de produtos locais e de tempada. A cada compoñente asignóuselle unha puntuación de 0 ou 1 punto. Neste caso, a puntuación final oscila entre 0 e 13.

Finalmente, considerouse outra estratexia de avaliación, o procedemento baseado na mediana baseada na escala da dieta atlántica (ADS-MBP). Este sistema é similar ao procedemento ADS, pero modifícase aplicando os criterios de Trichopoulou et al. [239] e Oliveira et al. [224]. Así, en lugar do rango do 50–150 % para o VOCDA, a puntuación de cada grupo determinouse utilizando a mediana de referencia específica para cada sexo.

Todas as análises estatísticas e quimiométricas realizáronse cos programas IBM SPSS Statistics v.27.0.1.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) e Statgraphics Centurion XIX v.19.6.05 (Statistical Graphics Corporation, Rockville, MD, USA). En todos os casos, o nivel de significación estatística considerouse en $p < 0,05$.

3.6.3. Obxectivo 3: relación entre consumo de alimentos e niveis séricos de minerais

Para analizar a relación entre o consumo de alimentos e as concentracións séricas dos diferentes microminerais, con especial énfase no selenio, realizáronse análises univariantes e multivariantes. Nun primeiro paso, os participantes foron clasificados en categorías de concentración sérica segundo os tercís (T1–T3) para cada mineral, co obxectivo de explorar diferenzas de consumo entre grupos. No caso do selenio, ademais, empregáronse categorías clínicas definidas a partir de puntos de corte previamente establecidos ($<60 \mu\text{g/L}$, $60\text{--}90 \mu\text{g/L}$ e $>90 \mu\text{g/L}$). As diferenzas nos patróns de consumo de alimentos entre os distintos grupos de concentración avaliáronse mediante probas non paramétricas de Kruskal–Wallis, seguidas de probas *post-hoc* de Dunn con axuste de Bonferroni cando foi preciso. Os resultados representáronse graficamente mediante diagramas de caixa (*boxplots*), que permitiron visualizar a distribución do consumo para cada grupo.

Co fin de identificar os alimentos ou grupos de alimentos con maior capacidade discriminante en relación ao status mineral, aplicáronse modelos de clasificación baseados en *Random Forest*. Nestes modelos, a variable dependente foi a categoría de concentración sérica (tercís ou categorías clínicas no caso do selenio), mentres que as variables independentes foron os consumos medios dos trece grupos de alimentos definidos a partir do cuestionario de frecuencia de consumo (FFQ). A importancia relativa de cada grupo de alimentos avalíouse a través do índice de diminución media de Gini (*mean decrease in Gini index*), e a precisión global do modelo estimouse mediante o erro *out-of-bag* (OOB), que proporciona unha medida interna de validación cruzada.

Ademais, para o selenio desenvolveuse un modelo de regresión lóxística binaria no que a variable dependente foi o status de suficiencia sérica ($>90 \mu\text{g/L}$ fronte a $\leq 90 \mu\text{g/L}$). As variables independentes foron os consumos dos distintos grupos de alimentos, incluíndo como covariables de axuste a idade e o sexo. Para cada predictor estimáronse razóns de *odds* (OR) con intervalos de confianza do 95 % (IC95 %) e valores de p , considerando significativas aquelas asociacións cun valor $p < 0,05$.

En conxunto, esta aproximación combinada permitiu, por unha banda, detectar asociacións univariantes simples entre o consumo alimentario e os niveis séricos de minerais, e por outra, identificar de maneira multivariante os grupos de alimentos que máis contribúen ao mantemento dun status nutricional adecuado.

Todas as análises estatísticas realizáronse cos programas R (versión 4.x.x) e Statgraphics Centurion XIX v.19.6.05 (Statistical Graphics Corporation, Rockville, MD, USA). O nivel de significación estatística estableceuse en $p < 0,05$.

4. RESULTADOS E DISCUSIÓN

4.1. CAPÍTULO I: DETERMINACIÓN DOS VALORES DE REFERENCIA SÉRICOS DE MICROMINERAIS ESENCIAIS E TÓXICOS DA POBOACIÓN SA ADULTA DA PROVINCIA DE LUGO

4.1.1. Resultados

Os resultados da análise estatística descritiva das concentracións de microminerais esenciais e tóxicos na poboación de estudo no noroeste de España preséntanse na Táboa 4.1.1. Os datos indícanse como medias xeométricas e medianas, coa dispersión descrita por rangos intercuartílicos (P25 e P75) e P5 e P95. Os percentís P2,5 (IC do 90%) e P97,5 (IC do 90%) utilizáronse para establecer os límites inferiores de referencia (LIR) e os límites superiores de referencia (LSR) para os elementos traza esenciais, mentres que só o LSR se considerou relevante para os elementos tóxicos. Os valores específicos por xénero só se presentan cando se detectaron diferenzas estatisticamente significativas entre os sexos (Táboa 4.1.2) . En xeral, as mulleres mostraron concentracións séricas significativamente máis altas de Co ($p = 0,003$), Cu ($p < 0,001$), Mo ($p = 0,006$), Cd ($p < 0,001$) e Hg ($p = 0,016$) e concentracións séricas significativamente máis baixas de Fe ($p = 0,052$) que os homes.

Os límites de referencia para os oligoelementos esenciais estiveron xeralmente dentro dos rangos axeitados clinicamente aceptados para o cobre (mulleres: 770–2060 $\mu\text{g/L}$, homes: 730–1290 $\mu\text{g/L}$), o ferro (mulleres: 350–1350 $\mu\text{g/L}$, homes: 500–1500 $\mu\text{g/L}$), o iodo (40–92 $\mu\text{g/L}$), o manganeso (0,5–1,2 $\mu\text{g/L}$), o molibdeno (0,3–2,0 $\mu\text{g/L}$) e o zinc (600–1060 $\mu\text{g/L}$) [240]. Non obstante, as concentracións séricas de selenio na poboación do estudo foron notablemente baixas, cun 54,8 % dos participantes que mostraron niveis por debaixo dos rangos de referencia axeitados (60 $\mu\text{g/L}$) e un 96,0 % por debaixo do limiar asociado á expresión máxima de selenoproteína P (90 $\mu\text{g/L}$) [26] (Figura 4.1.1). Para outros elementos para os que non se estableceron rangos de referencia de deficiencia, as concentracións na poboación de estudo foron consistentes cos valores obtidos en estudos epidemiolóxicos similares recentes con individuos sans (Táboa 4.1.3) . As concentracións de elementos tóxicos foron xeralmente moi baixas e consistentes cos niveis notificados en estudos recentes de poboacións de zonas non contaminadas e poboacións non expostas ocupacionalmente.

A idade tivo unha influencia significativa na concentración de aproximadamente a metade dos elementos considerados (Táboa 4.1.2) . Agás para o cobre e o mercurio, para os que se observaron interaccións significativas entre sexo e idade, ambos os sexos mostraron patróns similares relacionados coa idade nas concentracións de oligoelementos. Para os oligoelementos esenciais (Figura 4.1.2), os niveis de selenio e zinc foron máis altos en individuos de 34 a 65 anos, pero foron significativamente máis baixos no grupo de idade máis vello. Para o cobre, as diferenzas relacionadas coa idade só se observaron nos homes, con niveis máis altos en individuos de 34 a 65 anos, o que reflectirá as tendencias observadas para o selenio e o zinc. Pola contra, as concentracións de iodo foron máis altas no grupo máis novo (18 a 33 anos) que no grupo de 51 a 65 anos. Tendo en conta os elementos tóxicos (Figura 4.1.3), as concentracións de arsénico e cadmio aumentaron coa idade en ambos os sexos. Non obstante, os niveis de cadmio foron inesperadamente baixos no grupo de idade máis vello. Para o mercurio, os patróns relacionados coa idade difiren segundo o sexo: así, mentres que non se observaron diferenzas significativas entre os grupos de idade nas mulleres, nos homes o patrón foi similar ao observado para o cadmio, cun aumento gradual dos niveis coa idade seguido dun descenso no grupo de idade máis vella.

4.1.2. Discusión

Os resultados do presente estudo proporcionan novas perspectivas sobre o status dos oligoelementos nunha poboación adulta sa do noroeste de España. A seguinte análise explora a relevancia biolóxica, clínica e para a saúde pública dos achados, incluíndo as diferenzas relacionadas co sexo e a idade, e sitúaos no contexto da investigación internacional recente.

4.1.2.1. Microminerais esenciais

Os resultados do presente estudo salientan o papel fundamental do selenio entre os oligoelementos esenciais avaliados na poboación de estudo no noroeste de España. O selenio é un micronutriente clave implicado en numerosos procesos fisiolóxicos, particularmente na defensa antioxidante e na función inmunitaria, e a súa deficiencia é unha preocupación global significativa [26]. Os achados do presente estudo son consistentes coas observacións noutras rexións europeas (para unha revisión detallada, véxase [241,242], onde a deficiencia de selenio está xeneralizada debido a factores como o baixo contido de selenio no solo e a acidez do solo [243], así como a falta de tradición de suplementación con selenio. Por exemplo, os estudos realizados en Europa do Leste informaron sistematicamente dunha extensa deficiencia de selenio, con grandes segmentos da poboación que caen por debaixo dos niveis axeitados, o que afecta negativamente aos resultados de saúde. Pola contra, observáronse niveis variables de selenio na poboación de Europa Central, a miúdo no extremo inferior do rango plasmático axeitado tradicionalmente aceptado (60 µg de Se/L de soro). Existe un amplo acordo en que os limiares tradicionais para o status do selenio poden non reflectir plenamente os niveis óptimos [244,245]. Non obstante, é ben sabido que se requiren niveis de selenio máis altos, de 90 a 140 µg/L, para a plena expresión dos encimas dependentes do selenio, como a glutatión peroxidase e a selenoproteína P, que son esenciais para protexer as células do dano oxidativo [246]. Sorprendentemente, no estudo mencionado, aínda que menos da metade da poboación xeral se achegou ao límite inferior de adecuación para a inxesta de selenio, case toda a poboación (96 %) non alcanzou os niveis necesarios para unha actividade encimática antioxidante óptima. Isto indica que unha proporción significativa da poboación beneficiaríase dun aumento da inxesta de selenio.

Durante décadas, os países nórdicos, onde se atopou unha deficiencia de selenio particularmente pronunciada, implementaron políticas específicas para mellorar o contido de selenio nos solos mediante programas de fertilización. Estes esforzos melloraron significativamente o status do selenio da poboación, o que demostra a eficacia destas intervencións [247]. Ademais, a produción de alimentos enriquecidos con selenio, como ovos, cebolas e cogomelos, demostrou ser prometedora para abordar esta brecha nutricional [248], aínda que estas estratexias aínda non se implementaron amplamente na práctica. A deficiencia de selenio non se limita aos humanos e tamén supón desafíos substanciais para a cría de gando en rexións con deficiencia de selenio, especialmente cando se utilizan pensos producidos localmente [249]. En Galicia, a deficiencia de selenio é particularmente prevalente nos sistemas de gandería extensiva e na agricultura ecolóxica [250] con graves impactos na produción animal. Os sistemas intensivos abordan habitualmente as deficiencias de selenio complementando as dietas animais, compensando eficazmente o baixo contido de selenio nos ingredientes dos pensos ou na forraxe local [251]. A suplementación con selenio é especialmente crítica durante os períodos de estrés, mellorando a inmunidade en momentos clave como o destete e a vacinación ou durante o estrés térmico [252,253]. Ademais, a inclusión de selenio nas dietas animais non só mellora a saúde animal, senón que tamén enriquece os niveis de selenio en produtos derivados de animais como a carne, os ovos e o leite [254]. Isto vese facilitado pola alta biodisponibilidade intestinal do selenio e polos mecanismos

reguladores renais, similares ao iodo. O selenio ten unha estreita marxe de seguridade e a súa suplementación está estritamente regulada na UE debido á preocupación pola toxicidade en altas concentracións. Non obstante, avaliacións recentes da EFSA suxiren que os niveis de selenio alcanzados nos produtos animais e, en consecuencia, nas poboacións humanas, seguen sendo moi inferiores aos observados en países como os Estados Unidos ou o Canadá, onde os niveis naturais de selenio no solo son suficientes [246]. Esta disparidade destaca a necesidade de reconsiderar os límites regulatorios actuais para abordar o status subóptimo do selenio observado en gran parte de Europa.

Unha ampla investigación destacou o papel fundamental do selenio na saúde humana, relacionando o seu status con diversas enfermidades, especialmente o cancro. Estudos *in vitro* e en animais demostraron a implicación do selenio na prevención do dano oxidativo, a modulación da proliferación celular e a regulación da apoptose, a inmunidade e a inflamación [255]. Estudos de cohorte observacionais en humanos apoian esta relación, mostrando unha correlación inversa entre os niveis de selenio e a incidencia de cancros comúns, incluíndo o cancro de mama, próstata e pulmón [256]. Descubrimentos recentes tamén destacaron a influencia do selenio no prognóstico do cancro, con estudos en rexións con baixos niveis de selenio no solo que demostran mellores taxas de supervivencia en pacientes con cancro de mama con niveis máis altos de selenio no soro [257,258].

No presente estudo, os niveis de selenio foron notablemente baixos nos adultos maiores, moitos dos cales estaban incluídos no rango de deficiencia. Este achado é particularmente preocupante xa que as poboacións que envellecen son máis vulnerables a enfermidades crónicas como enfermidades cardíacas, cancro e declive cognitivo, que a miúdo están asociadas ao estrés oxidativo e á disfunción inmunitaria e que poden ser mitigadas polo selenio. Abordar a deficiencia de selenio nas poboacións de idade avanzada podería producir beneficios significativos para a saúde, incluíndo unha redución da incidencia de enfermidades, unha mellora da calidade de vida e unha maior lonxevidade. Estas observacións son consistentes cos resultados dun amplo estudo de cohorte alemán, que demostrou unha forte asociación inversa entre os niveis de selenoproteína P sérica e a mortalidade por todas as causas, así como a mortalidade por enfermidades cardiovasculares, oncolóxicas, respiratorias e gastrointestinais [259]. Estes investigadores demostraron que os participantes no tercil máis baixo de selenoproteína P (<4,1 mg/L) presentaban un risco de mortalidade significativamente maior que os do tercil superior, e os homes mostraban un risco particularmente pronunciado. Estes achados salientan o papel fundamental do selenio no envellecemento da poboación e o valor potencial das intervencións, como a suplementación con selenio dirixida a rexións con solos deficientes en selenio, para reducir a mortalidade e mellorar os resultados de saúde nos adultos maiores.

O iodo (como o selenio) ten unha distribución xeográfica distinta e un mecanismo de excreción renal estritamente regulado, que desempeña un papel crucial no mantemento de niveis equilibrados no corpo [260]. As rexións con baixa dispoñibilidade ambiental de iodo, coñecidas como zonas goitroxénicas, enfrontáronse historicamente a unha alta prevalencia de trastornos da tiroide. Dentro de Europa, o noroeste de España é un exemplo notable desta situación, xa que a introdución de sal iodado nunha intervención de saúde pública reduciu con éxito os problemas relacionados coa tiroide. Do mesmo xeito, no Reino Unido, a deficiencia de iodo abordouse inadvertidamente durante a década de 1960 cando a alimentación do gando se fortificaba con iodo para mellorar a produción de leite, o que levou a un aumento das concentracións de iodo nos produtos lácteos e ás posteriores melloras no status do iodo na poboación [261]. A diferenza do selenio, o iodo sérico non se utilizou tradicionalmente como marcador do status nutricional. En cambio, a concentración urinaria de iodo foi o indicador preferido, normalmente medido durante 24 horas e axustado para a creatinina para ter en conta

as variacións nas taxas de hidratación e excreción renal [262]. Esta elección débese ao feito de que o iodo urinario reflicte a inxesta recente, mentres que os niveis séricos de iodo están influenciados pola homeostase estritamente regulada da glándula tiroide. Non obstante, estudos recentes suxiren que as concentracións séricas de iodo tamén poden servir como marcadores fiables do status do iodo, especialmente cando se usan mostras en xaxún. Existen correlacións significativas entre o iodo sérico, o iodo urinario, a inxesta dietética de iodo e a función tiroidea, o que destaca o valor potencial do iodo sérico como biomarcador para a avaliación nutricional individual [263]. Os niveis séricos de iodo determinados no presente estudo están dentro do rango considerado adecuado, o que indica que a deficiencia de iodo non é actualmente un problema na poboación do noroeste de España. Isto reflicte o éxito das estratexias de fortificación do iodo e a inxesta dietética axeitada na rexión. Estes achados son consistentes coas tendencias máis amplas en Europa e outras rexións onde as medidas de saúde pública específicas melloraron con éxito a nutrición do iodo [190,264].

Os outros oligoelementos esenciais, agás o molibdeno, están suxeitos a unha estrita regulación homeostática a nivel intestinal. Isto significa que os problemas adoitan a asociarse con deficiencias, cando as concentracións dietéticas destes minerais son baixas ou non están dispoñibles, en lugar de derivarse da toxicidade. Entre estes microminerais, o ferro e o zinc son de suma importancia na nutrición humana [265]. O desafío con estes nutrientes non se relaciona cos patróns de distribución xeográfica, como se observa co selenio e o iodo, senón coa inxesta insuficiente de alimentos que conteñen formas biodispoñibles, que son predominantemente produtos animais [266]. Esta insuficiencia é particularmente preocupante porque leva a deficiencias xeneralizadas, especialmente en rexións de baixos ingresos onde o acceso a estes nutrientes derivados de animais é limitado. Nos países desenvolvidos, as preferencias dietéticas que favorecen os alimentos ricos en fibra poden inhibir a absorción de ferro e zinc, o que pode levar a deficiencias, mesmo en sociedades ricas [267]. Este problema agrávase nas dietas veganas, onde a exclusión dos produtos animais elimina fontes clave destes minerais esenciais [268]. Do mesmo xeito, a "Dieta de saúde planetaria", proposta pola Comisión EAT-Lancet e que promove unha redución substancial no consumo de produtos animais, foi criticada por exacerbar potencialmente estas deficiencias nutricionais [266]. Os datos do noso estudo indican que os niveis séricos tanto de zinc como de ferro estaban dentro dos rangos normais, o que confirma un status axeitado da poboación do estudo no noroeste de España. Os niveis séricos de zinc considéranse un marcador eficaz do status do zinc, como o apoia a EFSA e se reflicte en estudos europeos recentes [269]. No caso do ferro, aínda que os marcadores funcionais como a hemoglobina e o hematocrito proporcionan unha avaliación máis completa do status do ferro, poden verse influenciados por factores non relacionados coa inxesta dietética, como a perda de sangue menstrual en mulleres fértiles, as condicións xenéticas e os factores do estilo de vida, como o tabaquismo [270]. No presente estudo, os niveis séricos de ferro, medidos en condicións de xaxún para minimizar a variación diurna [271], correlacionáronse significativamente coas concentracións de hemoglobina, que tamén estaban dentro dos rangos normais na maioría dos participantes (datos non mostrados). Esta correlación apoia a validez do ferro sérico como un marcador práctico do status do ferro nesta poboación, especialmente cando se analiza xunto con parámetros funcionais. Estes achados suxiren que a deficiencia de ferro non é unha preocupación importante na poboación do estudo, o que probablemente reflicte unha inxesta dietética axeitada e a biodispoñibilidade deste mineral esencial.

A deficiencia de cobre considérase rara na poboación humana, a diferenza dos animais. Esta diferenza pódese atribuír á ampla dispoñibilidade de cobre en varios alimentos, á ausencia de antagonistas dietéticos significativos (como se observa en ruminantes [272] e á maior eficiencia da absorción intestinal de cobre nos humanos) [273]. Non obstante, estudos recentes

suxiren que a deficiencia de cobre pode ter aumentado nas últimas décadas. Aínda que as doenzas xenéticas como a enfermidade de Wilson son raras, numerosos procesos patolóxicos, cambios nos hábitos dietéticos ou malabsorción tras a cirurxía bariátrica poden influír no metabolismo do cobre [274]. Os informes da EFSA indican que as deficiencias marxinais ou subclínicas de cobre poden estar máis estendidas do que se pensaba anteriormente e merecen máis investigación [275]. A monitorización dos niveis de cobre no soro ou plasma é unha forma eficaz de detectar estas deficiencias e, polo tanto, é importante establecer rangos de referencia para poboacións normais. Non obstante, a interpretación destes niveis debe ter en conta a súa sensibilidade ás respostas inflamatorias, xa que a ceruloplasmina, a principal proteína transportadora de cobre no sangue, tamén é unha proteína de fase aguda [275].

En canto aos outros elementos esenciais analizados (manganeso, cobalto e molibdeno), estes elementos non foron identificados como preocupantes para a saúde pública tras a súa revisión por parte de organismos internacionais como a EFSA [276,277] e as Recomendacións Nutricionais Nórdicas [278,279]. As evidencias científicas actuais suxiren que as deficiencias destes oligoelementos son raras e non están estendidas. Por exemplo, o manganeso está dispoñible nunha variedade de alimentos de orixe vexetal e as inxestas alimentarias xeralmente están dentro dos niveis recomendados, observándose deficiencias só en condicións experimentais controladas [246]. Do mesmo xeito, o molibdeno, procedente principalmente de cereais, vexetais e produtos lácteos, ten un mecanismo de absorción eficiente e non se informaron signos clínicos de deficiencia alimentaria en individuos sans [276]. Os resultados do presente estudo son consistentes cos de estudos recentes (Táboa 4.1.3), que mostran que os niveis de manganeso, cobalto e molibdeno na poboación do estudo están dentro dos rangos normais. Os resultados indican ademais que estes elementos non supoñen unha preocupación significativa para esta poboación, o que apoia a conclusión de que a inxesta alimentaria é adecuada.

Os resultados do presente estudo tamén destacan o impacto do sexo e a idade nos niveis séricos de varios oligoelementos esenciais, o que posiblemente reflicta a interacción de factores hormonais, metabólicos e dietéticos. Os niveis elevados de cobre no plasma nas mulleres están ben documentados na literatura [201,207,208] e están asociados coa regulación hormonal, en particular co papel dos estróxenos no metabolismo do cobre a través do seu efecto na síntese de ceruloplasmina [280]. Os niveis máis altos de cobre tamén foron relacionados co uso de anticonceptivos orais e terapia de substitución hormonal, o que reforza aínda máis a influencia dos factores hormonais na homeostase do cobre [208]. Aínda que hai menos información dispoñible para o cobalto, outros estudos [208,281] tamén informaron de niveis máis altos nas mulleres. Estas diferenzas poderían estar asociadas a variacións específicas do sexo no metabolismo da vitamina B₁₂ [282], coa que o cobalto está estreitamente ligado. Suxeriuse que os niveis máis altos de cobalto nas mulleres poden reflectir diferenzas na absorción, utilización ou capacidade de almacenamento de B₁₂, potencialmente influenciadas por factores hormonais e metabólicos. No caso do molibdeno, aínda que os mecanismos precisos seguen sen estar claros, as diferenzas nos niveis séricos de molibdeno poden estar influenciadas por factores como a exposición ambiental, a inxesta dietética e os procesos metabólicos, que poderían variar segundo o sexo [283]. Pola contra, os niveis séricos de ferro foron máis baixos nas mulleres, como se observa habitualmente e que a miúdo se atribúe á perda de sangue nas mulleres durante os seus anos reprodutivos, o que pode levar a deficiencias de ferro e anemia [284]. Non obstante, o noso estudo tamén observou niveis máis baixos de ferro en mulleres posmenopáusicas, o que suxire que poden estar a producirse mecanismos adicionais que inflúen nas diferenzas de xénero no metabolismo do ferro. Aínda que non están completamente dilucidados, estas diferenzas

probablemente estean influenciadas por factores metabólicos e hormonais, incluíndo unha maior masa corporal e os efectos dos andróxenos na hematopoeise [285].

Os efectos relacionados coa idade foron evidentes para algúns oligoelementos, con diferentes patróns observados dependendo do elemento. Para o cobre, observouse un efecto da idade só nos homes, con niveis progresivamente máis altos nos grupos de idade máis avanzada. Isto pode reflectir o impacto acumulativo da inflamación de baixo grao, a miúdo asociada ao envellecemento, que estimula a síntese de ceruloplasmina e, polo tanto, aumenta os niveis circulantes de cobre [286]. Curiosamente, este efecto non se observou nas mulleres, posiblemente debido ás propiedades antiinflamatorias protectoras dos estróxenos, mesmo na fase posmenopáusica, cando os niveis residuais de estróxenos e os seus efectos a longo prazo sobre a regulación metabólica aínda poden exercer certa influencia [287]. Para o cobalto, observouse un descenso relacionado coa idade exclusivamente nas mulleres, con niveis máis baixos en individuos maiores de 65 anos que nas de 34 a 50 anos. Este patrón probablemente está impulsado por cambios metabólicos relacionados cos cambios hormonais durante a transición menopáusica, así como por posibles alteracións relacionadas coa idade no metabolismo da vitamina B₁₂ [288]. Nestes casos, as tendencias observadas parecen máis probables de atribuírse a diferenzas metabólicas intrínsecas que a factores dietéticos, dada a natureza específica do sexo dos efectos.

Para o selenio e o zinc, os niveis diminuíron coa idade en ambos os sexos, cos niveis máis baixos observándose en individuos maiores de 65 anos. Estas diminucións foron descritas noutros estudos [208,289] e poden ser o resultado dunha combinación de aumento das demandas metabólicas, como unha maior necesidade de antioxidantes para contrarrestar o estrés oxidativo relacionado coa idade. As persoas maiores poden consumir menos alimentos ricos en selenio e zinc, como peixe, froitos secos, carne e leguminosas, debido a restricións dietéticas, redución do apetito ou cambios nas preferencias alimentarias [290]. Do mesmo xeito, observouse un patrón relacionado coa idade para os niveis de iodo, que foron máis altos en individuos máis novos (18-33 anos) e máis baixos no grupo de idade de 51 a 65 anos. Isto probablemente reflicte diferenzas nos hábitos dietéticos, particularmente o consumo de sal iodado. As persoas máis novas poden consumir máis alimentos procesados ou preparados, que a miúdo conteñen sal iodado [291], mentres que os adultos maiores poden reducir a súa inxesta de sal por motivos de saúde, como o control da hipertensión.

4.1.2.2. Microminerais tóxicos

Os oligoelementos tóxicos como o arsénico, o cadmio e o chumbo non teñen ningunha función fisiolóxica coñecida no corpo e a súa presenza en mostras biolóxicas reflicte a exposición en lugar do status nutricional. En consecuencia, os valores de referencia propostos neste estudo non deben interpretarse como indicadores de adecuación, senón como rangos indicativos de exposición nunha poboación sa. Estes niveis, que resultan da exposición crónica de baixo nivel a través de fontes ambientais, dietéticas ou relacionadas co estilo de vida, serven como puntos de referencia útiles para a biomonitorización e a vixilancia da saúde pública.

Os niveis de elementos tóxicos medidos na poboación do estudo foron baixos, semellantes aos datos recentes notificados noutros países que reflicten unha baixa exposición ambiental (Táboa 4.1.3). Este é un indicador positivo da prevalencia decrecente de fontes significativas de contaminación. Por exemplo, a eliminación global da gasolina con chumbo, completada en 2021, reduciu significativamente os niveis de chumbo no medio ambiente, evitando uns 1,2 millóns de mortes prematuras anuais e aumentando os niveis de coeficiente intelectual dos nenos [292].

A maioría dos estudos miden elementos tóxicos no sangue enteiro debido ás maiores concentracións nesta matriz [205]. Isto débese a que os elementos tóxicos tenden a acumularse ou unirse preferentemente aos compoñentes celulares, o que converte o sangue enteiro no estándar para a súa detección. Non obstante, os avances nas técnicas analíticas altamente sensibles, como a ICP-MS, reduciron significativamente os límites de cuantificación. Este progreso permite a medición precisa e fiable dos elementos tóxicos no soro, e a maioría das mostras mostran residuos cuantificables. Cabe destacar que a determinación do status dos elementos esenciais no soro é máis eficaz, e os valores de referencia para os elementos clave (é dicir, selenio, ferro, iodo e zinc) no soro están mellor estandarizados e amplamente recoñecidos. Ao permitir as determinacións de elementos tóxicos e esenciais a partir da mesma mostra de soro, o proceso analítico simplifícase enormemente. Ademais, a preparación do soro é menos complexa que a preparación do sangue enteiro, o que reduce tanto o tempo como o custo dos estudos, mantendo ao mesmo tempo unha alta precisión analítica.

No noso estudo, os principais elementos tóxicos, incluídos o arsénico, o cadmio e o mercurio, mostraron patróns distintos de acumulación e exposición, determinados pola idade e o sexo. Os achados suxiren que estes elementos difiren notablemente nas súas fontes de exposición, nos mecanismos de eliminación e na influencia das diferenzas fisiolóxicas relacionadas co sexo. As tendencias relacionadas coa idade destacan importantes diferenzas na forma en que estes metais se acumulan e se eliminan co tempo. Os niveis de arsénico aumentaron gradualmente coa idade tanto en homes como en mulleres. Este patrón suxire que a exposición ao arsénico permanece consistente ao longo da vida, principalmente a través de fontes dietéticas e ambientais, como a auga e o marisco [293]. A diferenza do cadmio e o mercurio, o arsénico non se bioacumula en gran medida nos tecidos [294], polo que os niveis séricos de arsénico reflicten a exposición continua en lugar da redistribución desde os lugares de almacenamento a longo prazo. O aumento continuado dos niveis séricos de arsénico nos individuos máis vellos pode indicar unha capacidade reducida de eliminación, probablemente debido a declives relacionados coa idade tanto na función renal como hepática, o que agrava os efectos da exposición sostida. Non obstante, os niveis plasmáticos de cadmio e mercurio diminuíron nos individuos máis vellos, a pesar da súa coñecida natureza acumulativa. Para o cadmio, os niveis aumentaron progresivamente nos grupos máis novos e de mediana idade en ambos os sexos, alcanzando o máximo antes de diminuír nos individuos máis vellos. Este descenso probablemente pódese atribuír a unha redución da exposición recente, especialmente ao tabaco [295], xa que as persoas maiores son menos propensas a fumar. Do mesmo xeito, os niveis de mercurio nos homes aumentaron gradualmente coa idade, pero foron máis baixos no grupo de máis idade. Estes achados suxiren que, a diferenza do arsénico, o principal impulsor do cadmio e o mercurio no soro pode ser unha combinación dunha redución da exposición recente e cambios relacionados coa idade na redistribución dos tecidos. O descenso observado nos niveis séricos para estes elementos a idades máis avanzadas ocorre a pesar dunha probable redución da capacidade de eliminación, o que reflicte as diferenzas nos seus patróns de exposición ao longo da vida.

Os patróns específicos por sexo destacan aínda máis a dinámica única destes metais tóxicos. Os niveis de cadmio foron significativamente máis altos nas mulleres que nos homes en todos os grupos de idade, probablemente debido a unha maior absorción intestinal, que se ve reforzada por un menor nivel de ferro [296], unha afección máis prevalente nas mulleres. Esta diferenza consistente suxire que os factores metabólicos específicos do sexo, xunto coa exposición acumulada, desempeñan un papel fundamental nos niveis de cadmio. Pola contra, non houbo diferenzas significativas relacionadas co sexo no arsénico, o que reflicte fontes ambientais e dietéticas compartidas e a ausencia de fortes influencias metabólicas específicas

do sexo. Non obstante, observouse un patrón distinto relacionado co sexo para o mercurio. Así, mentres que os niveis aumentaron gradualmente nos homes en grupos máis novos e de mediana idade, permaneceron estables ao longo da vida nas mulleres. Noutros estudos observáronse diferenzas entre os sexos na excreción de mercurio a través do ril, con niveis urinarios máis altos nas mulleres que nos homes [297]. Isto suxire que a eliminación de mercurio pode ocorrer máis rápido nas mulleres que nos homes [298], o que podería explicar en parte a estabilidade observada nos niveis de mercurio entre as mulleres a pesar da exposición acumulada.

4.1.3. Fortalezas e limitacións

Este estudo ten varios puntos fortes que destacan o seu valor científico e o seu impacto potencial. É o primeiro estudo de biomonitorización que avalía exhaustivamente as concentracións séricas de microminerais esenciais e tóxicos nunha poboación de estudo no noroeste de España. O uso de protocolos validados e técnicas analíticas de vangarda, como a ICP-MS, garante resultados precisos, precisos e fiables. O deseño robusto do estudo, que inclúe un gran tamaño de mostra e unha coidadosa selección de participantes, permite o establecemento de valores de referencia específicos da poboación e a identificación de patróns de niveis de oligoelementos influenciados polo sexo e a idade. En xeral, os resultados destacan a importancia de considerar tanto o sexo como a idade ao avaliar o status dos oligoelementos. A interacción entre os factores hormonais, metabólicos e dietéticos é fundamental para configurar a regulación destes elementos esenciais. Esta comprensión matizada engade profundidade á interpretación da variabilidade nas concentracións de oligoelementos e indica áreas para unha maior investigación.

Aínda que este estudo propón hipóteses plausibles sobre o papel do sexo, a idade e o metabolismo, así como as súas interaccións cos factores do estilo de vida, estas relacións non se exploraron completamente. Non obstante, recompiláronse todos os datos relevantes dos participantes, que abarcan o historial médico, os hábitos dietéticos e os detalles do estilo de vida. As investigacións futuras abordarán estas limitacións examinando os datos mediante enfoques estatísticos avanzados, incluídas técnicas quimiométricas, para descubrir patróns nos datos e métodos baseados na intelixencia artificial para modelar e predicir interaccións complexas. Estes enfoques permitirán unha exploración exhaustiva das dinámicas multifactoriais que configuran o status dos oligoelementos, allanando o camiño para estratexias de saúde pública máis específicas e eficaces.

En conxunto, os nosos resultados aliñanse cos esforzos globais recentes para comprender mellor o status dos micronutrintes na poboación xeral, en liña coas estratexias actuais de "Unha Saúde" e as recomendacións internacionais [124,190,299]. A biomonitorización continua en diversas poboacións é esencial para detectar vulnerabilidades nutricionais e orientar intervencións específicas en resposta á evolución das tendencias dietéticas e ambientais.

Táboa 4.1.1. Estatística descritivas das concentracións de microminerais esenciais e tóxicos en mostras de soro (en µg/L) da poboación do estudo (n=501). Os datos indícanse como media xeométrica (MX), mediana, rango intercuartílico (P25-P75) e percentís P2,5 e P97,5 con intervalos de confianza (IC) do 90 %.

		MX	Mediana	P25	P75	P5	P95	P2.5	IC 2,5%	P97.5	IC 97,5%
Co	todos	0,324	0,325	0,215	0,503	0,136	0,840	0,105	(0,100-0,110)	0,881	(0,836-0,924)
	muller	0,359	0,365	0,235	0,545	0,154	0,865	0,125	(0,119-0,132)	0,895	(0,850-0,940)
	home	0,274	0,255	0,191	0,405	0,107	0,688	0,093	(0,088-0,097)	0,782	(0,743-0,821)
Cu	todos	1074	1051	899	1244	726	1604	684	(649-718)	1668	(1585-1752)
	muller	1153	1151	994	1316	759	1676	712	(676-747)	1714	(1628-1799)
	home	940	932	836	1036	689	1306	637	(605-668)	1385	(1315-1454)
Fe	todos	1191	1188	931	1543	627	2097	546	(519-574)	2177	(2068-2285)
	muller	1154	1132	910	1503	563	2072	521	(495-547)	2172	(2063-2280)
	home	1261	1294	956	1625	713	2144	658	(625-691)	2209	(2099-2320)
I	todos	82,8	82,6	71,3	94,7	59,5	120,0	55,1	(52,0-57,3)	128	(124-131)
Mn	todos	1,410	1,440	0,975	1,925	0,684	3,063	0,622	(0,558-0,660)	3,560	(3,27-3,70)
Mo	todos	0,877	0,913	0,681	1,160	0,438	1,586	0,378	(0,359-0,397)	1,670	(1,586-1,753)
Se	todos	56,8	57,6	50,0	65,4	39,1	78,9	36,8	(35,9-37,7)	83,5	(80,2-85,9)
	muller	0,924	0,990	0,735	1,195	0,447	1,605	0,380	(0,361-0,399)	1,700	(1,615-1,785)
	home	0,803	0,830	0,615	1,055	0,424	1,565	0,378	(0,359-0,397)	1,594	(1,514-1,673)
Zn	todos	1138	1133	995	1309	831	1556	800	(775-827)	1625	(1575-1679)
As	todos	1,747	1,825	0,946	3,593	0,375	6,540	0,288	(0,250-0,335)	7,666	(7,15-8,06)
Cd	todos	0,048	0,073	0,010	0,168	0,002	0,491	0,003	(0,002-0,003)	0,546	(0,518-0,573)
	muller	0,059	0,080	0,035	0,255	0,002	0,524	0,003	(0,002-0,003)	0,570	(0,541-0,598)
	home	0,027	0,055	0,003	0,105	0,002	0,417	0,003	(0,002-0,003)	0,482	(0,458-0,506)
Cr	todos	0,821	0,840	0,520	1,645	0,130	3,365	0,042	(0,042-0,118)	3,840	(3,42-4,12)
Hg	todos	0,682	0,775	0,501	1,239	0,160	1,982	0,056	(0,053-0,059)	2,227	(2,115-2,338)
	muller	0,710	0,775	0,525	1,240	0,195	2,045	0,115	(0,111-0,121)	2,305	(2,189-2,420)
	home	0,638	0,775	0,435	1,235	0,107	1,864	0,056	(0,053-0,059)	2,064	(1,961-2,167)
Ni	todos	0,895	0,960	0,625	1,375	0,298	2,082	0,198	(0,171-0,260)	2,417	(2,23-2,51)
Pb	todos	0,328	0,340	0,214	0,531	0,094	1,117	0,069	(0,045-0,085)	1,239	(1,414-1,284)

MX: media xeométrica; IC: intervalo de confianza.

Táboa 4.1.2. Resumo do modelo lineal xeral empregado para avaliar a influencia do xénero (masculino e feminino) e a idade (18-33, 34-50, 51-65 e 66-90 anos) como principais factores nas concentracións de elementos traza esenciais e tóxicos no soro da poboación de estudo . A análise estatística realizouse mediante ANOVA bidireccional despois da transformación logarítmica dos datos.

	Sexo		Idade		Sexo*Idade		R2
	F	P	F	P	F	P	
Co	1,491 = 8,935	0,003	F _{1,491} = 0,667	0,573	1,491 = 3,578	0,014	0,066
Cu	1,491 = 83,165	<0,001	1,491 = 3,210	0,023	F _{1,491} = 3,124	0,026	0,198
Fe	1,491 = 3,795	0,052	F _{1,491} = 0,693	0,557	F _{1,491} = 0,078	0,972	0,013
Eu	F _{1,491} = 1,233	0,267	1,491 = 5,617	<0,001	F _{1,491} = 1,431	0,233	0,039
Mn	F _{1,491} = 0,017	0,896	1,491 = 1,791	0,148	F _{1,491} = 2,503	0,059	0,024
Mo	1,491 = 7,576	0,006	F _{1,491} = 0,286	0,836	F _{1,491} = 0,185	0,907	0,020
Se	F _{1,491} = 0,444	0,505	1,491 = 6,198	<0,001	1,491 = 1,863	0,135	0,049
Zn	F _{1,491} = 0,214	0,644	F _{1,491} = 3,112	0,026	1,491 = 1,675	0,171	0,032
As	F _{1,491} = 0,017	0,896	1,491 = 5,783	<0,001	F _{1,491} = 0,659	0,578	0,036
Cd	1,491 £ = 11,300 £	<0,001	1,491 = 6,145	<0,001	F _{1,491} = 0,836	0,475	0,069
Cr	F _{1,491} = 1,024	0,312	F _{1,491} = 0,803	0,493	F _{1,491} = 4,118	0,007	0,030
Hg	F _{1,491} = 5,883	0,016	1,491 = 8,090	<0,001	F _{1,491} = 6,391	<0,001	0,073
Ni	F _{1,491} = 1,025	0,312	F _{1,491} = 1,142	0,331	F _{1,491} = 0,326	0,806	0,018
Pb	F _{1,491} = 0,818	0,366	1,491 = 1,551	0,201	F _{1,491} = 1,519	0,209	0,022

Táboa 4.1.3. Niveis de elementos traza esenciais e tóxicos no soro en estudos recentes. Os valores preséntanse como mediana e límites de inferior e superior referencia (LIR-LSR). Cando estes non están dispoñibles, os datos exprésanse como media aritmética (MA), media xeométrica (MX) ou rango (R).

	Australia [201]	Bélxica [202]	Dinamarca [203]	Francia [204]	Alemaña [205]	Serbia [206]	Eslovenia [207]	Suíza [208]	USA [209]
Co									
mediana	0,47 ^{MA}	<LD	1	0,3	0,12 ^{MX}		0,221	0,104	
LIR-LSR	0,21-1,3 ^R	nd-0,8	0,065-0,572		0,04-0,77 ^R		0,10-1,00	0,059-0,636	
Cu									
mediana	1100	948	1226	952	1146 ^{MX}	729	837	952	1130
LIR-LSR	670-2490 ^R	520-2100	794-2173		560-2280 ^R	683-774	580-1750	577-1990	
Fe									
mediana			804						
LIR-LSR			313-1675						
I									
mediana					56 ^{MX}			57,6	
LIR-LSR					39-118 ^R			8,68-121,5	
Mn									
mediana	1	<LD	1.4	0,65	0,47 ^{MX}	1,25	0,493	0,529	
LIR-LSR	<1-3,1 ^R	nd-0,9	0,461-10,37		0,29-0,63 ^R	1,36-2,09	<LD -1,00	0,300-1,074	
Mo									
mediana	0,91			0,61	0,62 ^{MX}		0,873	0,878	
LIR-LSR	0,26-3 ^R				0,21-2,7 ^R		0,45-2,00	0,430-1,886	
Se									
mediana	130	93,7	110	92	87 ^{MX}	65,7	86,8	114,8	127
LIR-LSR	82-180 ^R	65-125	79-150		63-123 ^R	62,3-70,6	63-120	80,5-162,4	
Zn									
mediana	1150	762	706	660	903 ^{MX}	529	825	784	809
LIR-LSR	820-1660 ^R	480-1150	517-1053		605-1348 ^R	534-608	600-1450	588-1067	
As									
mediana			1.21	2,19	0,21 ^{MX}		0,172	0,463	
LIR-LSR			0,247-12,5		0,02-6,20 ^R		nd-1,4	<LD-7,07	
Cd									
mediana				<0,03	<LD		<LD	0,053	
LIR-LSR					<0,009-0,033 ^R		nd-0,50	0,024-0,106	
Cr									
mediana	<LD		0,276	<0,29	0,044 ^{MX}		<LD	0,332	
LIR-LSR			0,121-0,552		<0,03-0,20 ^R		nd-0,80	<LD-1,274	
Hg									
mediana				0,36	0,12 ^{MX}		0,304	0,267	
LIR-LSR					<0,02-1,10 ^R		nd-4,0	0,077-0,993	
Ni									
mediana		0,62	0,63	0,84	0,28 ^{MX}		<LD	1,085	
LIR-LSR		nd-1,2	0,34-1,74		0,17-0,48 ^R		nd-3,00	<LD-2,857	
Pb									
mediana					0,033 ^{MX}		<LD	1,066	
LIR-LSR					<0,006-0,13 ^R		nd-0,85	0,304-4,031	

LD: límite de detección; a: LIR baixo o LD.

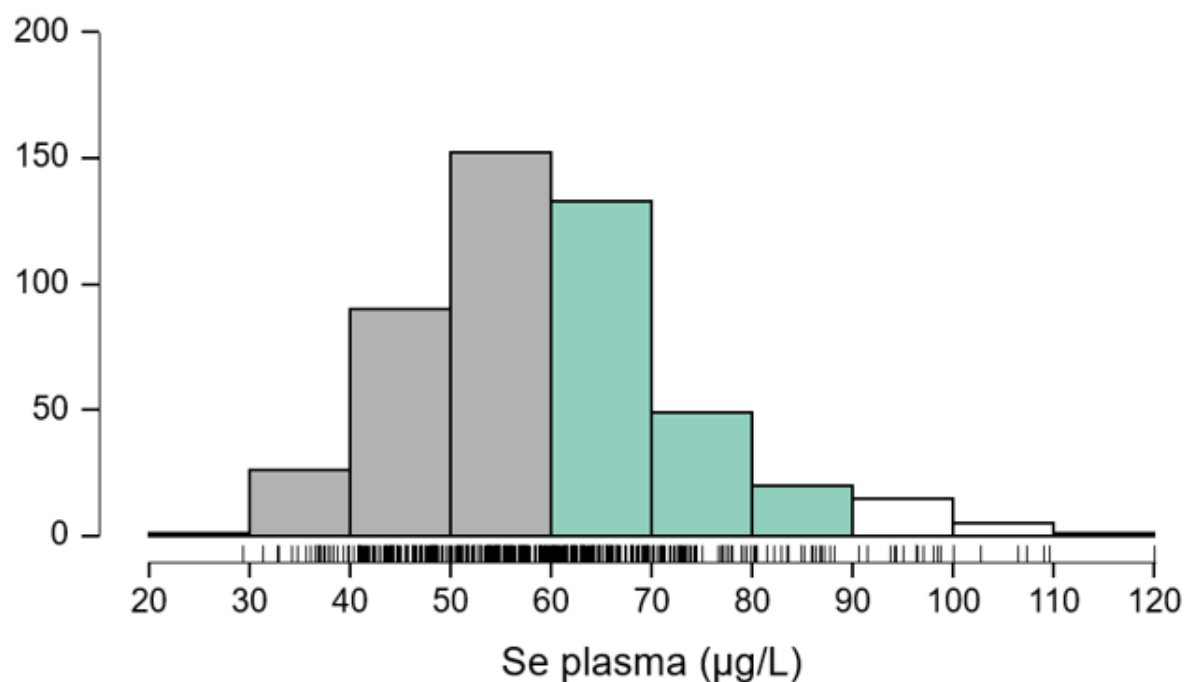


Figura 4.1.1. Histograma das concentracións séricas de selenio medidas na poboación estudada. As barras grises representan individuos con concentracións de selenio por debaixo dos niveis adecuados (60 µg/L), mentres que as barras verdes representan individuos con concentracións de selenio por debaixo da máxima expresión da proteína SelenoP (90 µg/L), e as barras brancas representan individuos con concentracións óptimas de selenio.

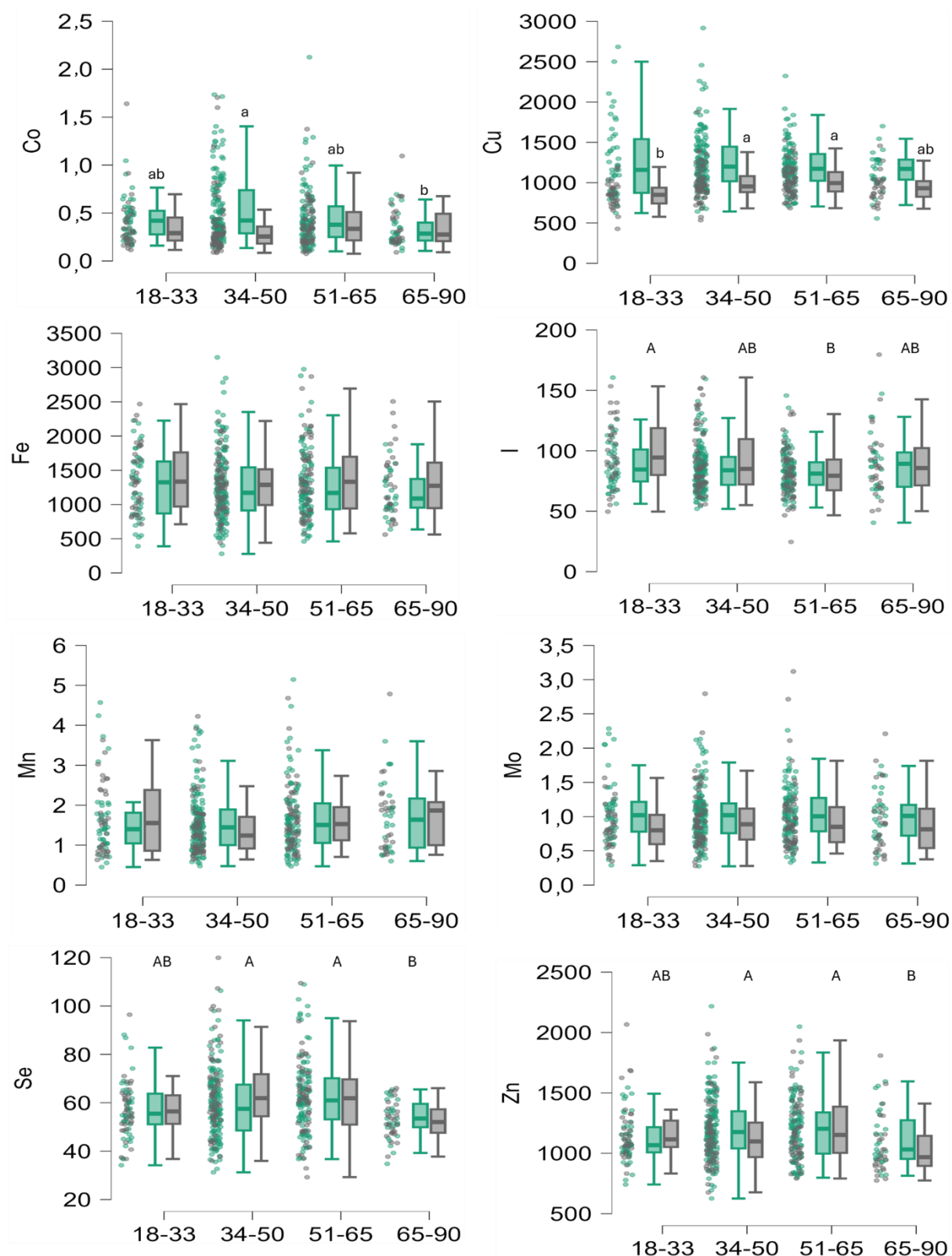


Figura 4.1.2. Diagramas de caixa e bigotes das concentracións de elementos traza esenciais no soro da poboación estudada. As barras verdes representan mulleres e as grises homes. As letras maiúsculas indican diferenzas estatisticamente significativas entre sexos, mentres que as letras minúsculas indican diferenzas estatisticamente significativas dentro de cada sexo.

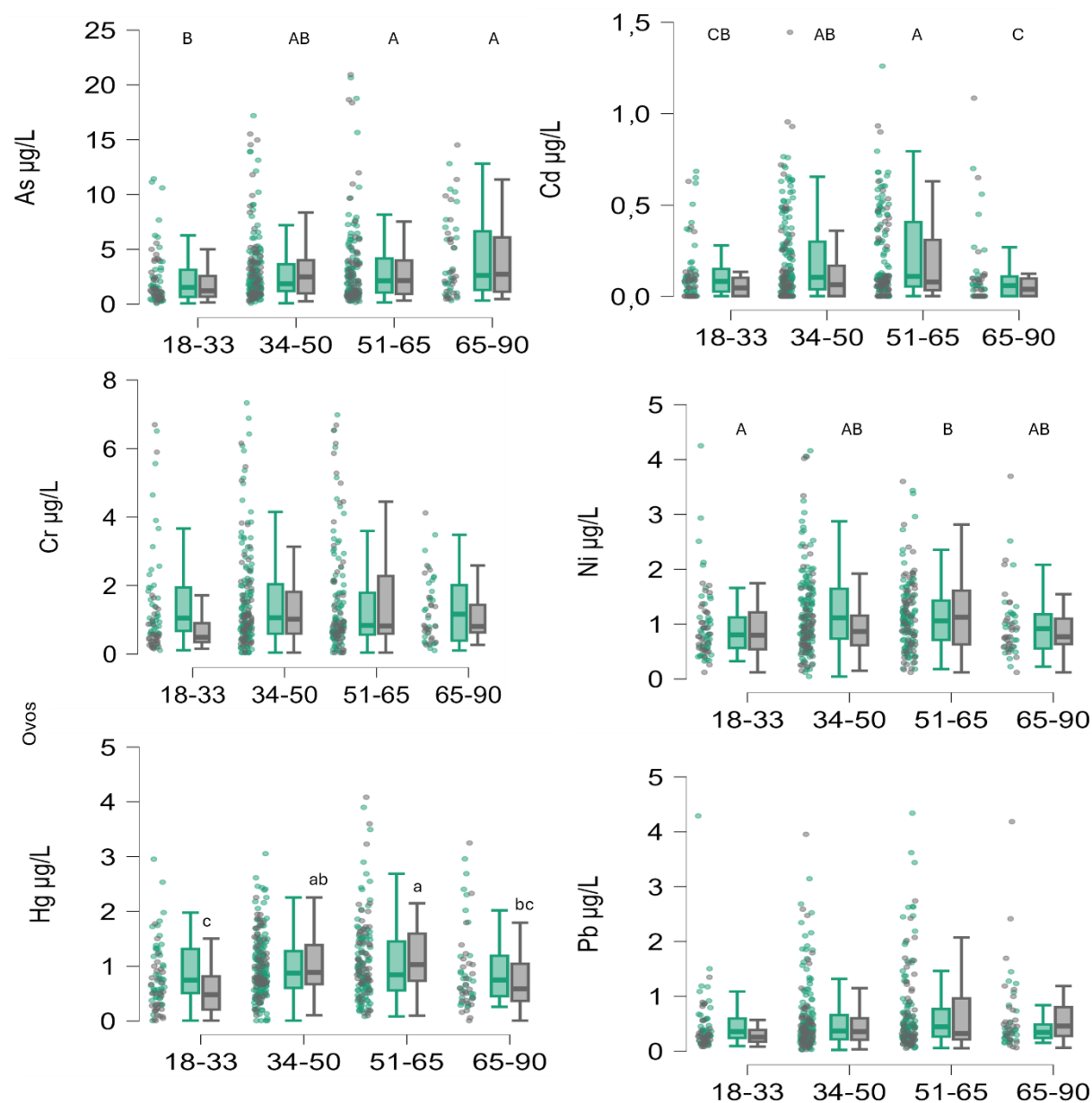


Figura 4.1.3. Diagramas de caixa e bigotes das concentracións de elementos tóxicos no soro da poboación estudada. As barras verdes representan mulleres e as grises homes. As letras maiúsculas indican diferenzas estatisticamente significativas entre sexos, mentres que as letras minúsculas indican diferenzas estatisticamente significativas dentro de cada sexo.

4.2. CAPÍTULO II: DETERMINACIÓN DOS PATRÓNS ALIMENTARIOS HABITUAIS DA POBOACIÓN ADULTA DA PROVINCIA DE LUGO

4.2.1. Resultados

4.2.1.1. Cuestionario FFQ e matriz de datos

A información sobre os hábitos alimentarios da poboación galega obtívose mediante a administración dun cuestionario cuantitativo de frecuencia alimentaria (FFQ) aos 500 participantes do estudo no ano 2022. Finalmente, tras filtrar os resultados da enquisa (eliminando os cuestionarios con respostas faltantes ou inconsistentes), incluíronse no estudo 456 individuos. O FFQ administrado é o que emprega a Xunta de Galicia [231] para realizar estudos sobre nutrición na poboación galega, incluíndo preguntas relacionadas coa dieta: frecuencia de consumo e tamaño das porcións das diferentes categorías de alimentos. Tamén inclúe algunhas preguntas sobre aspectos de saúde e estilo de vida, así como información sociodemográfica, situación laboral, datos familiares e medidas antropométricas relacionadas co status nutricional. O FFQ completo está dispoñible na seguinte ligazón: <https://www.sergas.es/cas/Publicaciones/Docs/SaludPublica/PDF-2153-es.pdf>.

Para avaliar a adherencia á dieta atlántica (DA) e permitir a comparación con estudos previos, calculouse a inxesta diaria media (gramos ao día) de cada categoría de alimentos segundo os tamaños das porcións establecidos por Velho et al. [223] e Carbajal [300]. Na matriz de datos construída, $X_{456 \times 13}$, as filas correspóndense con 456 participantes e as columnas coa inxesta diaria media (en gramos ao día) para as trece categorías de alimentos consideradas: froitas, verduras, legumes, cereais, froitos secos, lácteos, ovos, carne, peixe e marisco, alimentos procesados, doces, aceites/graxas e viño. Tamén se incluíu no conxunto de datos outra información relevante, como o sexo, a idade (18-39, 40-59, >60) e a área xeográfica (costeira/interior/urbana).

4.2.1.2. Procedemento proposto para avaliar a adherencia á dieta atlántica: a escala da dieta atlántica (ADS)

Proponse unha nova escala que indica o grao de adherencia á dieta atlántica tradicional, chamada Escala da Dieta Atlántica (ADS), a partir das puntuacións (0/1) obtidas para 13 categorías de alimentos descritas anteriormente. Neste caso, considerouse un rango de consumo óptimo para cada categoría baseado nos valores óptimos de consumo da dieta atlántica (VOCDA), proporcionados pola DGSP [231], e presentados na Táboa 4.2.1. En cada caso, calculáronse os valores que corresponden co 50 e 150% dos VOCDA. Para a maioría dos grupos de alimentos (froitas, verduras, cereais, produtos lácteos, carnes e peixe), os percentís 25 e 75 atópanse aproximadamente dentro deste rango, o que reflicte a variabilidade típica no consumo na poboación. Polo tanto, o rango seleccionado captura os hábitos dietéticos da maioría dos individuos sen penalizar desviacións menores. Asígnóuselle un valor de 1 a cada unha das categorías consideradas cando o resultado estaba dentro do rango establecido do 50-150 % do valor óptimo, e 0 no caso contrario. Para os compoñentes beneficiosos (verduras, legumes, froitas e peixe e marisco), aos individuos cunha inxesta inferior ao 50 % do VOCDA asígnóuselles un valor de 0, e aos que tiñan inxestas iguais ou superiores, un valor de 1. Para os compoñentes presuntamente nocivos (doces e alimentos procesados), a puntuación inverteuse. A inxesta diaria de ata 1 copa de viño para as mulleres e ata 2 copas para os homes reflectiu con precisión o patrón tradicional de alimentación e bebida característicos da dieta atlántica [226,229]. Para o viño, a puntuación baseouse nun consumo moderado cun límite de 1 copa/día para as mulleres e 2 copas para os homes. Cando o consumo de viño era inferior ou igual ao

límite, asignóuselle unha puntuación de 1, en caso contrario, 0. Polo tanto, a puntuación total nesta escala de DA obtívose como a suma das puntuacións parciais para cada unha das trece categorías. Así, a escala de DA oscilou entre 0 (adherencia cero á DA tradicional) e 13 (adherencia total).

4.2.1.3. Patrón de consumo de Galicia 2022 (OGC-2022)

Levou a cabo una visualización e estudio multivariante preliminar da matriz $X_{456 \times 13}$ mediante PCA e HCA, co obxectivo de revelar as relacións latentes entre as variables (categorías de alimentos) e as mostras. O gráfico de cargas das variables no espazo definido polos tres primeiros compoñentes principais (que representan o 43,32 % da varianza total) móstrase na Figura 4.2.1a. A PCA tamén se empregou para estudar posibles relacións entre mostras (individuos) en función de factores como o sexo, a idade e a área xeográfica de orixe. Os resultados preséntanse na Figura 4.2.2. Para verificar as asociacións entre categorías reveladas por PCA, empregouse unha segunda técnica de visualización: HCA. Os resultados obtidos con esta técnica asociativa xerárquica preséntanse como un dendrograma na Figura 4.2.1b.

Os patróns de consumo na poboación da mostra en Galicia no ano 2022, tendo en conta factores como o xénero, idade e orixe xeográfica, que foron recollidos a través do FFQ nas diferentes categorías de alimentos indicadas anteriormente preséntanse na Táboa 4.2.1. Inclúense tamén os VOCDA [231] para fins comparativos. Os hábitos alimentarios relacionados cos diferentes grupos de alimentos en homes e mulleres en varios grupos de idade ilústranse na Figura 4.3.1. Como se mencionou anteriormente, establecéronse tres grupos de idade: grupo 1, de 18 a 39 anos, grupo 2, de 40 a 59 anos, e grupo 3, de 60 anos ou máis. Os datos estatísticos sobre o consumo de diferentes categorías de alimentos en relación co sexo, a idade e a localización detállanse na Táboa 4.2.2.

4.2.1.4. Adherencia á dieta atlántica

Para avaliar a adherencia ao AD, aplicouse o procedemento ADS proposto neste estudo aos datos do FFQ administrados aos 456 participantes. Os resultados comparáronse coas puntuacións obtidas utilizando outros tres métodos de avaliación descritos na sección 3.6.2 de Metodoloxía: o índice SEAD de Oliveira et al. [224], o GGP de García-Gómez et al. [226], e o ADS-MBP.

Os resultados dos índices de adherencia á puntuación total para os 456 individuos, obtidos mediante os catro métodos de avaliación da adherencia, preséntanse nas Figuras 4.2.4a–d.

Dado que as escalas empregadas nos diferentes sistemas de avaliación da adherencia varían (de 0 a 13 nalgúns casos e de 0 a 7 noutros), empregouse o índice normalizado (NI) para comparar os resultados obtidos cos catro procedementos. O NI obtívose dividindo a puntuación do índice polo tamaño máximo do índice. Este proceso proporcionou un índice normalizado para todos os procedementos de adherencia, con valores de adherencia que oscilan entre 0 e 1, onde 0 representa a ausencia de adherencia á DA e 1, a adherencia completa. Os resultados móstranse no gráfico dos NI de todos os sistemas de adherencia fronte á frecuencia dos 456 individuos avaliados, que se mostra na Figura 4.2.5.

4.2.2. Discusión

4.2.2.1. Visualización de datos multivariante

Na aplicación de PCA á matriz de datos identificáronse diferentes grupos de variables no espazo factorial definido polos tres primeiros compoñentes principais (Figura 4.2.1a).

Detectouse unha forte relación entre os alimentos procesados e os doces; polo tanto, o consumo asociado destas dúas categorías de alimentos indica que as persoas que consomen alimentos procesados tamén consomen maiores cantidades de doces. Atopouse o mesmo patrón de asociación para os cereais e os produtos lácteos. Finalmente, a asociación entre a carne e o viño é clara, xa que o consumo de viño (especialmente o viño tinto) está ligado principalmente a pratos de vaca, porco e caza. Outro grupo evidente de variables (asociado coa adherencia á dieta de consumo) consiste en froitas, verduras, legumes e aceites/graxas. As persoas que consomen froitas e verduras tamén consomen legumes e aceite de oliva, unha graxa fundamental e saudable que se usa para condimentar ensaladas e outros pratos de verduras. A relación entre as outras tres categorías, é dicir, peixe e marisco, ovos e froitos secos, non é tan clara.

Para verificar as asociacións entre categorías reveladas por PCA, empregouse unha segunda técnica de visualización: HCA. Os resultados obtidos con esta técnica asociativa xerárquica preséntanse como un dendrograma na Figura 4.2.1b. Os grupos de variables identificados foron exactamente os mesmos que antes: alimentos procesados e doces; cereais e produtos lácteos; carne e viño; froitas, verduras e aceites/graxas. A coherencia entre os resultados de ambas as técnicas, baseadas en diferentes aproximacións matemáticas, apoia a fiabilidade dos resultados.

A PCA tamén se empregou para estudar posibles relacións entre mostras (individuos) en función de factores como o sexo, a idade e a área xeográfica de orixe. Non se observou agrupamento da mostra para os factores considerados (Figuras 4.2.2a-d). Isto indica a ausencia de diferenzas significativas na dieta, que xeralmente está influenciada por estes factores. Este achado verificouse posteriormente utilizando outras ferramentas e procedementos estatísticos para avaliar a adherencia á dieta dietética.

4.2.2.2. Patróns de consumo. Influencia do xénero, a idade e a orixe xeográfica.

Os valores de inxesta para os diferentes grupos de alimentos difiren considerablemente dos VOCDA, considerados ideais polas autoridades sanitarias. Os niveis de consumo foron significativamente diferentes dos niveis óptimos recomendados oficialmente (pode ser que sexan algo esixentes de máis), agás para as legumes. Quizais a maior diferenza se atope no consumo de froitas, cereais e peixes e mariscos, que é inferior ao recomendado (36,42 %, 43,62 % e 42,40 % dos valores óptimos). Polo tanto, existe unha clara necesidade de promover o consumo de produtos destas categorías. No lado positivo, aínda que a inxesta media de alimentos procesados segue sendo alta, o seu nivel diminuíu (agás no grupo de idade máis novo) en comparación coa enquisa de 2007 [231]. O cambio cara a unha dieta máis saudable pode deberse ao éxito das intervencións nutricionais ou ao acceso a información fiable e verificada por parte de nutricionistas certificados, así como á crenza de que volver aos hábitos de consumo tradicionais e consumir menos alimentos procesados ten un impacto positivo na saúde. Finalmente, parece haber un aumento extraordinario no consumo de doces, que supera considerablemente o nivel recomendado e que constitúe outro foco de acción para os próximos anos.

Do estudio da Figura 4.2.3 e da Táboa 4.2.2 pode colixirse que as disparidades de xénero máis significativas atopáronse no grupo 2 (de 40 a 59 anos) onde as mulleres consumiron significativamente máis froitas e verduras e tamén máis doces que os homes. Ademais, nos grupos de idade 2 e 3 (60 anos ou máis), as mulleres tendían a consumir máis aceites/graxas e menos viño que os seus homólogos masculinos. En canto aos cambios relacionados coa idade, observouse unha diminución relacionada coa idade no consumo de alimentos procesados e un aumento no consumo de viño en ambos os sexos. Ademais, os grupos de mulleres de máis idade tendían a consumir máis peixe e marisco pero menos cereais, mentres que os grupos de homes

de máis idade tendían a consumir máis froita e significativamente menos ovos. As diferenzas de xénero nos patróns dietéticos observadas en Galicia son consistentes cos achados de estudos previos realizados noutros países. En canto aos alimentos de orixe vexetal, existe consenso na literatura científica en que as mulleres tenden a consumir máis froitas e verduras que os homes en diversos marcos dietéticos, como a dieta mediterránea [301], os hábitos alimentarios occidentais, como se observa no Reino Unido e Canadá [302,303], e as prácticas nutricionais do norte de Europa [304].

Wardle et al. [305] suxiren que a preferencia das mulleres por froitas e verduras pode atribuírse en parte a un maior enfoque no control do peso e a unha crenza máis forte nos beneficios dunha alimentación saudable. Neste estudo realizado en Galicia, as diferenzas de xénero foron especialmente notables nos participantes de 40 a 59 anos, unha etapa da vida na que as mulleres priorizan cada vez máis a súa saúde. Pola contra, o noso estudo tamén revelou que as mulleres de mediana idade consumían máis doces que os homes, o que contrasta cos achados do Reino Unido, onde os homes de 31 a 59 anos eran os predominantes consumidores de aperitivos azucrados, e as mulleres do mesmo grupo de idade a miúdo compraban estes aperitivos para os seus fillos ou netos en lugar de para si mesmas [303]. Esta discrepancia suxire que as influencias culturais ou sociais poden estar a configurar estas eleccións dietéticas. En canto ás graxas e ao alcol, tamén foron evidentes diferenzas relacionadas co xénero. En Galicia, as mulleres de 40 a 59 anos tenden a consumir máis aceite (principalmente aceite de oliva, o que é consistente coa DA) e a beber menos viño que os seus homólogos masculinos. Isto reflicte observacións cualitativas doutros estudos nos que os participantes informaron de que consumían máis aceite de oliva, dentro dunha dieta rica en vexetais que facilita o control do peso [306], pero consumían cantidades moi moderadas de alcol, principalmente en entornos sociais, a diferenza dos homes maiores, que consomen alcol con máis regularidade no seu tempo de lecer [302].

Tanto o presente estudo como os achados recentes confirman que os adultos maiores tenden a manter hábitos alimenticios máis tradicionais e saudables que os adultos máis novos. Na mostra de poboación galega, observouse que o consumo de alimentos ultraprocesados diminúe coa idade en ambos os sexos, mentres que o consumo de viño aumenta. Isto é consistente cos achados noutras poboacións: Juul et al. [307] e Dicken et al. [308] informaron de que os adultos novos consumían maiores cantidades de alimentos ultraprocesados ou precociñados, mentres que os adultos maiores mostraban unha clara preferencia por ingredientes frescos e comidas caseiras. En canto ao consumo de alcol, os datos da Rexión Europea da OMS [309] mostran que o consumo de alcol *per cápita* tende a aumentar coa idade, especialmente entre os homes, aínda que as cantidades seguen sendo moderadas en moitos países mediterráneos. Estes cambios poden reflectir o tempo dispoñible para a preparación dos alimentos, unha maior concienciación sobre a saúde e a conservación de prácticas culturais (como beber viño moderadamente coas comidas), factores tradicionalmente asociados á dieta mediterránea e máis prevalentes nas xeracións de máis idade. Tamén se identificaron algúns cambios dietéticos específicos do sexo co envellecemento. Nas mulleres, o avance da idade asociouse cun aumento no consumo de peixe e unha diminución no consumo de cereais (pan, pasta, etc.). Os datos cualitativos reportados por Chambers et al. [302] indican que as preferencias dietéticas cambian coa idade: os participantes máis novos prefiren a pasta, mentres que os participantes maiores consomen máis peixe e a miúdo substitúen os carbohidratos como a pasta por proteínas máis magras para unha dieta máis saudable. Nos participantes masculinos, o consumo de froita aumentou coa idade e o consumo de ovos diminuíu considerablemente coa idade. A redución no consumo de ovos probablemente se deba a unha crenza arraigada sobre o seu potencial para aumentar os niveis de colesterol, o que reflicte como as preocupacións para a saúde se fixeron

máis prominentes nas eleccións dietéticas a medida que os homes envellecen [310]. Non obstante, é importante ter en conta que investigacións recentes indican que os ovos non supoñen necesariamente un risco significativo para a saúde cardiovascular na maioría das persoas [311], aínda que as percepcións previas aínda poden guiar as eleccións dietéticas das xeracións maiores. En canto ao consumo de froitas, os homes máis novos adoitan consumir menos froitas e verduras que as mulleres. Este patrón cambia coa idade, e os homes maiores consumen máis froitas. É probable que este cambio reflicta unha maior concienciación sobre os problemas de saúde e un axuste consciente dos hábitos alimentarios, o que reduce a brecha no consumo de froita entre homes e mulleres maiores [312].

A análise dos datos por área de residencia dos participantes tamén arroxou resultados interesantes. Identificouse un consumo estatisticamente menor de cereais ($p=0,014$) e produtos lácteos ($p=0,028$) entre os participantes que viven en zonas costeiras, en comparación cos que viven en zonas urbanas ou do interior, onde se observou un consumo maior e equivalente destes produtos. Por outra banda, tamén se observou un consumo de carne significativamente maior ($p=0,002$) entre os participantes que viven en zonas do interior. Este achado explícase facilmente xa que unha gran parte da poboación da Galicia interior, que é marcadamente rural, vive en (ou preto de) explotacións gandeiras con amplo acceso a carne de vaca e porco, así como leite e produtos lácteos [313]. Un estudo anterior informou de que en varios países, incluída España, a poboación costeira xeralmente consome máis peixe e marisco [314]. Non obstante, aínda que os residentes costeiros (que teñen acceso doado a peixe e marisco) consumiron lixeiramente máis peixe e marisco que os residentes de zonas urbanas ou do interior, non houbo diferenzas estatisticamente significativas ($p=0,194$) entre as zonas.

4.2.2.3. Índices de adherencia á dieta atlántica

A aplicación do procedemento de adherencia desenvolvido ADS en relación cos diferentes grupos de alimentos arroxa os seguintes achados en comparación cos valores óptimos VOCDA. En primeiro lugar o grupo de alimentos con maior cumprimento dentro do estándar foron as verduras, nas que o 74,12 % dos individuos as consumiron en niveis dentro do rango óptimo. As legumes e os produtos lácteos foron o segundo grupo máis cumpridor, cun 67,54 % e un 66,13 %, respectivamente. No caso da carne, o 55,26 % dos enquisados cumpriron o estándar definido. Pola contra, a categoría de alimentos que máis penalizou a puntuación total final foi a dos alimentos procesados, que só acadou un 7,46 % de cumprimento (dado que o VOCDA para os alimentos procesados é cero, cómpre sinalar que para esta categoría era necesario non consumir ningún alimento procesado) e os froitos secos, cun 27,63 %. A adherencia ao rango de consumo de marisco recomendado foi do 31,36 %, o que significa que pouco máis de dous terzos da poboación do estudo consumiu menos do 50 % da cantidade óptima de peixe na súa dieta (aínda que este efecto diminúe nas zonas costeiras). O prezo e a dispoñibilidade do produto probablemente influíron neste achado. Deberíanse implementar iniciativas de educación nutricional para aumentar o consumo nesta categoría.

Usando o sistema de avaliación do índice SEAD proposto por Oliveira et al. [224], o nivel de adherencia foi maior para o consumo de patacas (o 77,41 % dos individuos obtiveron unha puntuación de 1), seguido do peixe e marisco (58,77 %), a carne (47,15 %), o pan (37,94 %) e os produtos lácteos (37,28 %). Estes resultados poden parecer diferentes dos obtidos co ADS, porén, se deben á diferente composición dos grupos de alimentos e a un consumo moi elevado de bacallau e sopa de verduras por parte da poboación portuguesa (ambos son pratos tradicionais no norte de Portugal). Ademais, a composición dos grupos de alimentos difire, no ADS, as patacas inclúense na categoría de verduras, mentres que o índice SEAD as inclúe como un grupo separado. Outro factor que afecta os resultados é que no ADS, as verduras e as legumes

tamén constitúen grupos separados, mentres que no índice SEAD, ambos alimentos inclúense nun só grupo. Este feito indica a necesidade de estandarizar os grupos de alimentos considerados, cunha definición clara do que se inclúe en cada un deles.

O exame das puntuacións nos 13 ítems empregados polo GGP para avaliar a adherencia ao AD mostrou que, do mesmo xeito que co ADS, se obtiveron niveis altos de adherencia, 76,75 % e 67,98 %, para vexetais e legumes respectivamente, aínda que a maior porcentaxe de adherencia foi para produtos lácteos (86,84 %). A carne (do mesmo xeito que co sistema ADS) situouse nunha posición intermedia (61,84 %), mentres que o consumo de froitos secos tamén foi un dos máis baixos (39,91 %). As categorías para as que os niveis de adherencia foron máis altos e máis baixos foron similares en ambos os procedementos; non obstante, o grao de adherencia expresado como porcentaxe da poboación total varía considerablemente dun sistema a outro dependendo dos diferentes criterios empregados para medir a adherencia.

En canto á ADS-MBP, os grupos de alimentos cos niveis de adherencia máis altos varían segundo a ADS debido aos diferentes criterios para cualificar a puntuación do alimento como 1 ou 0. En concreto, as categorías de alimentos cos niveis de adherencia máis altos foron aceites/graxas e froitas (71,49 % e 62,72 %, respectivamente). No outro extremo, a taxa de adherencia máis baixa (34,87 %) obtívose para o peixe e marisco. Nas outras categorías, a adherencia oscilou entre o 40 % e o 60 %.

O índice de adherencia total á dieta atlántica calculouse como suma dos índices de cada un dos grupos de alimentos considerados. Os resultados dos índices de adherencia como puntuación total para os 456 individuos, obtidos mediante os catro métodos de avaliación empregados, preséntanse nas Figuras 4.2.4. Como pode verse, os niveis de adherencia para todos os procedementos seguen un perfil próximo á normalidade, cunha adherencia intermedia na maioría dos individuos enquisados. Ademais, o método ADS, baseado nun rango do 50–150 % dos estándares VOCDA desenvolvidos aquí, produciu resultados similares aos obtidos mediante o índice SEAD e o ADS-MBP, ambos baseados en valores medios de inxesta. Estas tres metodoloxías tamén produciron niveis de adherencia máis baixos que o GGP, o que parece sobreestimar o grao de adherencia.

O ADS, o índice SEAD e o ADS-MBP deron resultados parellos, con perfís de NI semellantes. As porcentaxes de individuos con NI superior a 0,5 (que representan unha adherencia superior ao 50 %) para estes tres procedementos de avaliación da adherencia foron do 42,92 %, 41,88 % e 50,87 %, respectivamente. Non obstante, o GGP produciu niveis de adherencia máis altos, e a porcentaxe de casos con valores de NI superiores a 0,5 foi do 71,49 % para este procedemento. En contraste, o método ADS proposto aquí é máis esixente que o desenvolvido por García-Gómez et al. [226], e nalgúns casos, mesmo cumprindo o elemento GGP correspondente, non se alcanza necesariamente o rango óptimo de ADS.

Realizouse unha ANOVA sobre os valores do índice normalizado obtidos cos diferentes sistemas de avaliación da adherencia. Polo menos un dos sistemas produciu valores de NI significativamente diferentes ($p < 0,0001$). Os resultados das probas *post-hoc* (proba de densidade de humidade de Tukey) indicaron que os índices ADS e SEAD producen resultados comparables, xa que non hai diferenzas estatisticamente significativas entre eles. O ADS-MBP produciu valores lixeiramente superiores, o que demostra que este procedemento xera un índice normalizado máis alto que os dous primeiros métodos. Finalmente, o GGP destaca polos seus resultados máis altos, producindo valores significativamente superiores aos demais métodos. O maior NI determinado polo GGP en comparación cos outros tres métodos de adherencia probablemente se explica polas respostas ás preguntas 12 e 13 dos criterios do GGP, relacionadas con prácticas culinarias sinxelas e o consumo de produtos locais e de tempada. A cultura gastronómica de Galicia e os patróns de consumo tradicionais nesta área xeográfica

coinciden na súa maioría con estes dous criterios. Dado que os hábitos dietéticos galegos baséanse en pratos sinxelos elaborados con produtos locais, unha gran porcentaxe de individuos obtiveron puntuacións altas nestas preguntas. Isto pode ter levado a unha sobreestimación da puntuación final para o procedemento GGP en comparación coa obtida con ADS e outros métodos. De feito, as simulacións das puntuacións finais, ao eliminar estes dous elementos con cumprimento moi alto, deron resultados máis similares (o intervalo de confianza medio (95 %) para ADS foi [0,464–0,486], para GGP [0,580–0,602] e para GGP corrixido [0,506–0,527]). Por outra banda, os resultados comparables obtidos para ADS e o ADS-MBP e o índice SEAD indican que usar intervalos arredor dos valores de VOCDA para caracterizar as puntuacións é unha mellor estratexia que usar o valor mediano específico do sexo. Polo tanto, neste último caso, as puntuacións deben calcularse de forma diferente para homes e mulleres, mentres que o intervalo definido en ADS parece funcionar adecuadamente para ambos os sexos (simplificando enormemente o cálculo).

4.2.3. Fortalezas e limitacións

Como puntos fortes compre destacar que o presente estudo acadou os seus dous obxectivos principais. En primeiro lugar, determináronse os hábitos dietéticos actuais dunha mostra de individuos sans residentes en Galicia e os resultados comparáronse cos valores óptimos de inxesta da dieta atlántica (VOCDA) establecidos polas autoridades sanitarias. Os resultados revelaron melloras en certos grupos de alimentos (por exemplo, legumes e froitos secos) en comparación con outras enquisas previas en Galicia, pero os hábitos dietéticos en xeral mantivéronse estables. Observáronse niveis de consumo diferentes dos niveis óptimos recomendados oficialmente (quizais algo esixentes) para algunhas categorías de alimentos, especialmente no que respecta ao peixe e marisco, os cereais e os aceites saudables.

En segundo lugar, o estudo propuxo unha nova ferramenta cuantitativa, a Escala da Dieta Atlántica (ADS), para avaliar a adherencia á DA. O método ADS considérase unha alternativa máis flexible ás abordaxes previamente existentes, xa que non implica límites estritamente definidos, senón que considera que se cumpre un patrón dietético cando se atopa dentro dun rango axeitado. A ADS aplicouse á poboación do estudo e os resultados comparáronse favorablemente con outros tres métodos de avaliación da adherencia. Ata hoxe, este é o primeiro estudo que compara a aplicación de diferentes métodos para avaliar a adherencia á dieta atlántica cos mesmos datos. En conclusión, os resultados dos diferentes métodos de avaliación poden variar dependendo dos criterios empregados. Neste sentido, o uso de rangos arredor de valores óptimos semella unha estratexia prometedora para unha avaliación máis realista da adherencia á dieta, aínda que é necesaria unha investigación futura para estandarizar os sistemas de medición da adherencia.

Finalmente, o sistema de adherencia (ADS) proposto podería incluírse en iniciativas de saúde pública en Galicia. En concreto, podería servir como base para intervencións dietéticas adaptadas á rexión, incluídos programas de nutrición escolar. Deste xeito, o ADS podería empregarse como ferramenta para orientar a planificación das comidas e avaliar a adherencia a patróns de alimentación saudable en nenos e adolescentes. Ademais, podería empregarse en obradoiros comunitarios e campañas de promoción da saúde como ferramenta educativa e de seguimento para promover hábitos alimentarios aliñados coas directrices nutricionais da dieta atlántica.

No presente estudo tamén é preciso indicar certas limitacións. A primeira é o tamaño da mostra considerada (456 individuos), que, aínda que grande, é menor que o empregado noutros estudos dietéticos en Galicia (por exemplo, en DGSP, [231], onde se enquisaron 1.601 individuos). A distribución por xénero na nosa mostra, cunha maior presenza de mulleres que

de homes, non reflicte con precisión a composición demográfica da poboación xeral. Este feito, a pesar do estudo segregado por xénero realizado neste estudo, podería introducir pequenos sesgos na xeneralización dos achados. Esta discrepancia na proporción homes/mulleres obsérvase con frecuencia neste tipo de investigación, onde as mulleres tenden a estar máis dispostas a participar en investigacións relacionadas coa saúde. Ademais, débese ter en conta o tipo de enquisa. O cuestionario tipo FFQ empregado no presente estudo foi amplamente utilizado para extraer información dietética das poboacións, debido ás súas vantaxes sobre outros métodos de medición. Non obstante, este procedemento tamén ten algúns inconvenientes que poden sesgar os resultados obtidos. Debido á natureza dos cuestionarios de dieta (FFQ), os enquisados deben ter unha lembranza precisa e a capacidade de estimar con precisión a frecuencia dos alimentos, especialmente os alimentos pouco frecuentes. Os FFQ tamén están influenciados polo chamado “sesgo de desexabilidade social”, segundo o cal os enquisados tenden a sobrestimar o seu consumo de alimentos saudables, como froitas e verduras [315]. Ademais, os FFQ normalmente non proporcionan información detallada sobre os métodos de preparación dos alimentos consumidos.

Por último, sería importante estandarizar as definicións dos grupos de alimentos nas ferramentas de avaliación para garantir comparacións válidas e unha interpretación coherente dos niveis de adherencia á dieta. Ademais, os diferentes resultados obtidos polos métodos de avaliación débense a diferentes consideracións e criterios utilizados para definir a adherencia á DA. Polo tanto, requírese máis investigación con outras enquisas para avaliar adecuadamente os resultados.

Táboa 4.2.1. Valores óptimos de consumo da dieta atlántica (VOCD) proporcionados polas autoridades sanitarias de Galicia e resultados da enquisa de patróns de consumo de Galicia no presente estudo (PCG-2022). Diferenzas estatisticamente significativas a $P<0,05$ (*), $P<0,01$ () e $P<0,001$ (***). ns: non significativas.**

Grupo de alimentos	VOCD g/persoa/día (DGSP, 2007)	PCG-2022 g/persoa/día* Este traballo	P
Froitas	1024	372,94 ± 347,67	***
Verduras	633	538,64 ± 356,33	***
Legumes	29,3	28,63 ± 38,87	ns
Cereais	291	126,94 ± 76,32	***
Froitos secos	33	20,78 ± 28,86	***
Lácteos	419	368,94 ± 227,20	***
Ovos	23,7	30,76 ± 32,94	***
Carne	91,9	107,52 ± 107,20	**
Peixe e marisco	195,7	82,98 ± 85,82	***
Alimentos procesados	0,00	66,03 ± 85,58	***
Doces	11,7	47,48 ± 81,51	***
Aceite/graxas	29,9	15,41 ± 14,48	***

Táboa 4.2.2. Datos e diferenzas significativas (nivel de confianza do 0,05) para as categorías segundo sexo, orixe xeográfica e idade.

Categoría	Sexo	p	Media	*CV (%)	Área	p	Media	*CV (%)	**HSD	Idade	p	Media	*CV (%)	**HSD
Froita	Muller	0,2191	399,1	83,56	Costeira	0,6235	408,5	75,7		18,39	0,042	348,7	96,35	A
	Home	NO	357,3	102,7	Interior	NO	401,0	86,83		40-59	SI	372,93	93,18	A
					Urbana		373,2	95,78		≥60		462,0	75,84	B
Vexetais	Muller	0,0095	586,4	62,84	Costeira	0,4436	527,3	58,76		18,39	0,6365	556,0	59,70	
	Home	SI	439,2	60,70	Interior	NO	593,2	59,45		40-59	NO	545,7	58,54	
					Urbana		551,0	64,97		≥60		585,8	74,99	
Legumes	Muller	0,3239	28,17	109,3	Costeira	0,3895	27,57	113,0		18,39	0,3883	27,40	123,1	
	Home	NO	31,96	159,6	Interior	NO	34,54	150,8		40-59	NO	28,71	121,9	
					Urbana		28,47	127,5		≥60		34,40	155,6	
Cereais	Muller	0,5298	129,2	57,03	Costeira	0,0143	111,8	69,59	A	18,39	0,0023	146,7	53,01	C
	Home	NO	133,7	56,19	Interior	SI	144,6	53,59	B	40-59	SI	130,1	56,14	B
					Urbana		131,8	53,85	B	≥60		11,3	60,82	A
Froitos secos	Muller	0,2580	22,55	132,4	Costeira	0,6628	18,78	141,1		18,39	0,8406	21,50	159,0	
	Home	NO	19,32	142,3	Interior	NO	21,61	110,2		40-59	NO	20,79	130,2	
					Urbana		22,09	141,3		≥60		22,89	117,0	
Lácteos	Muller	0,9841	380,1	58,8	Costeira	0,0238	329,5	68,78	B	18,39	0,2104	407,6	49,31	
	Home	NO	380,5	56,9	Interior	SI	419,4	53,11	A	40-59	NO	375,6	61,99	
					Urbana		382,3	56,75	B	≥60		355,7	59,99	
Ovos	Muller	0,0811	29,70	80,5	Costeira	0,2254	28,12	127,9	AB	18,39	0,0009	40,28	105,6	B
	Home	NO	35,34	127,2	Interior	NO	31,17	105,8		40-59	SI	31,25	80,51	A
	Muller				Urbana		36,56	96,13		≥60		24,01	149,3	A
Carne	Home	0,0065	100,7	79,27	Costeira	0,0023	96,48	78,35	A	18,39	0,0374	121,8	81,59	AB
		SI	120,2	142,7	Interior	SI	145,4	119,2	B	40-59	SI	98,82	69,73	A
					Urbana		103,9	84,64	A	≥60		127,5	137,6	B
Peixe/ marisco	Muller	0,4942	87,55	92,65	Costeira	0,1938	99,19	79,92		18,39	0,0625	74,38	80,22	
	Home	NO	81,79	115,0	Interior	NO	89,57	113,2		40-59	NO	84,86	93,04	
					Urbana		80,35	102,1		≥60		102,1	120,7	
Procesados	Muller	0,3945	71,17	132,9	Costeira	0,2541	54,35	107,8		18,39	0,182	80,11	82,17	
	Home	NO	63,95	108,2	Interior	NO	69,73	194,2		40-59	NO	66,33	148,0	
					Urbana		72,33	99,69		≥60		59,28	139,5	

*CV: Coeficiente de variación. **HSD: HSD obtido mediante Tukey test.

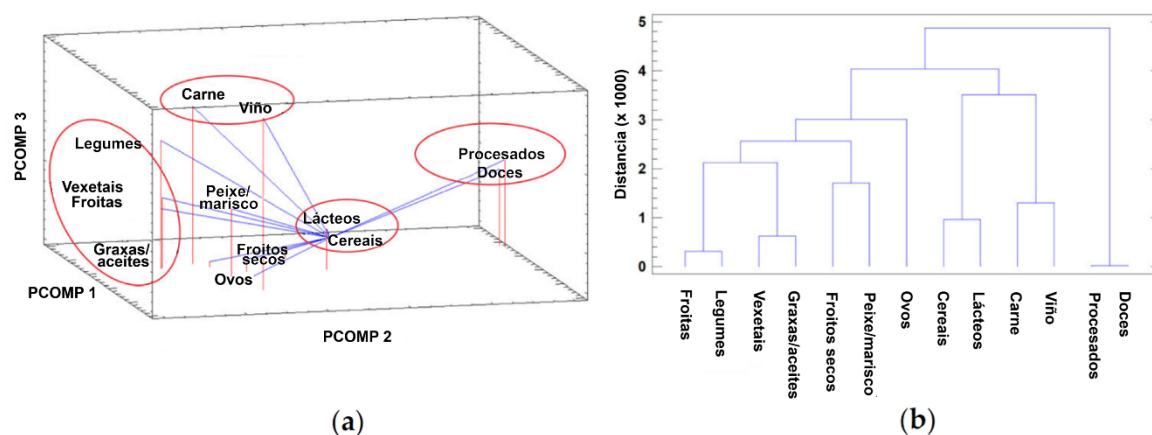


Figura 4.2.1. (a) Gráfico de carga das categorías de alimentos no espazo definido polos tres primeiros compoñentes principais. (b) Dendrograma das categorías de alimentos obtido mediante análise de clústeres xerárquicos (distancia euclidiana ao cadrado e método aglomerativo de Ward).

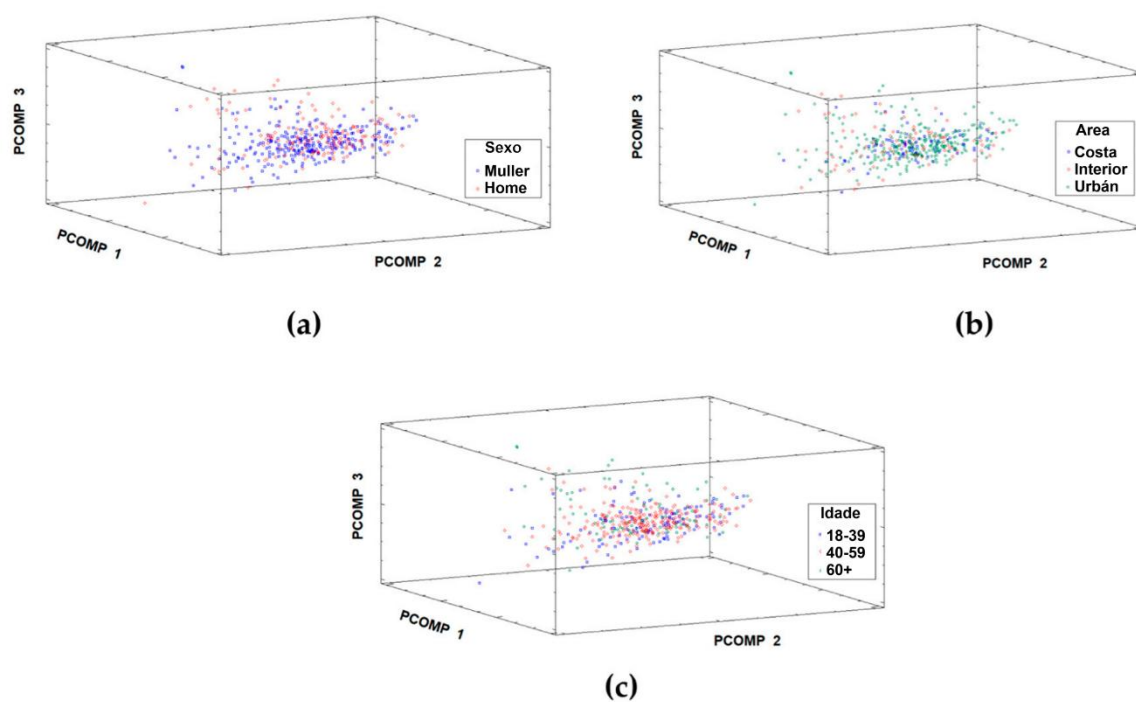


Figura 4.2.2. Gráfico de puntuación das mostras no espazo definido polos tres primeiros compoñentes principais segundo (a) sexo; (b) área xeográfica; e (c) grupo de idade dos individuos.

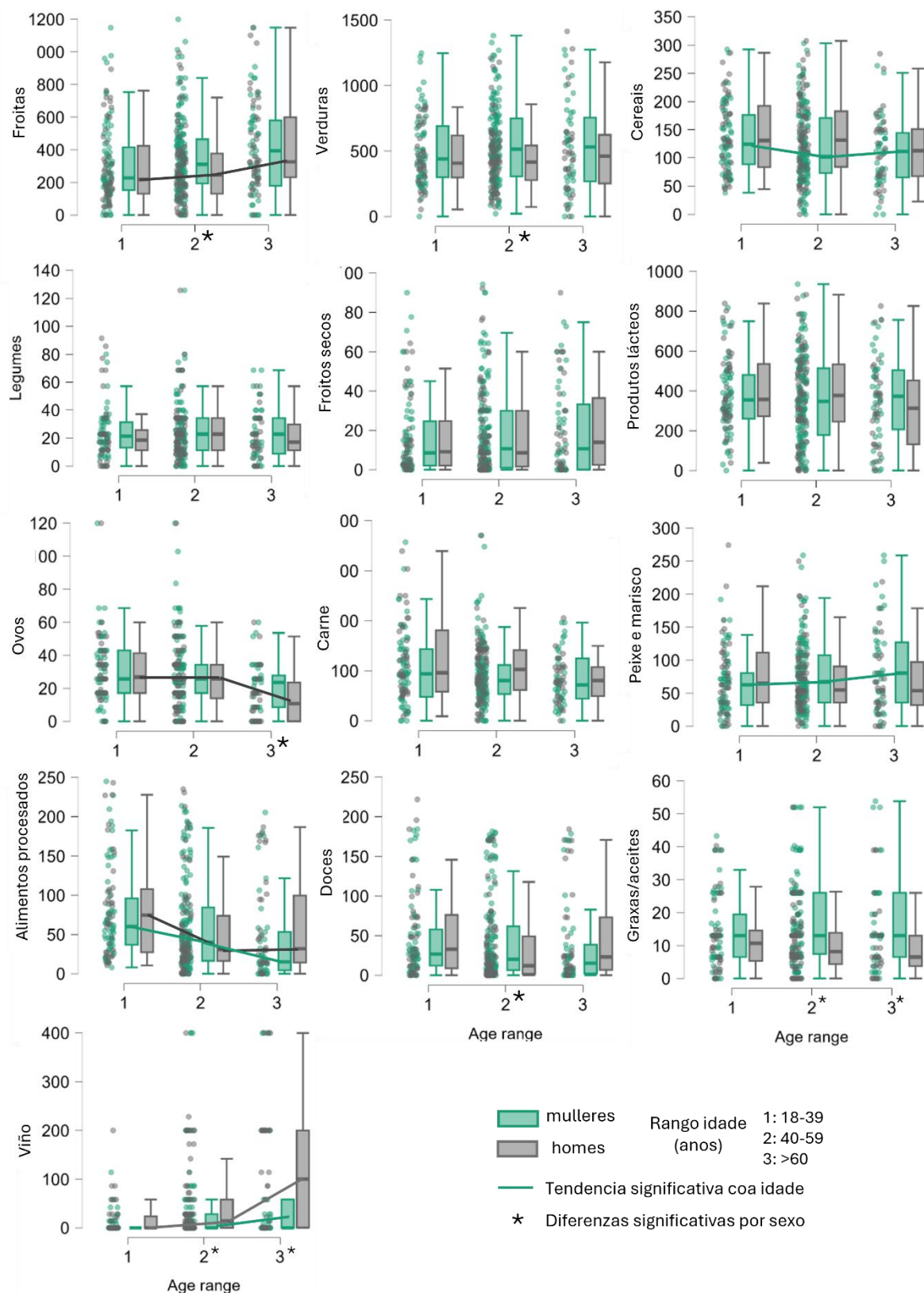


Figura 4.2.3. Diagrama de caixa e bigotes para categorías con diferenzas estatisticamente significativas ($p < 0,05$) por sexo, área xeográfica e grupo de idade dos individuos. Letras diferentes indican diferentes grupos significativos.

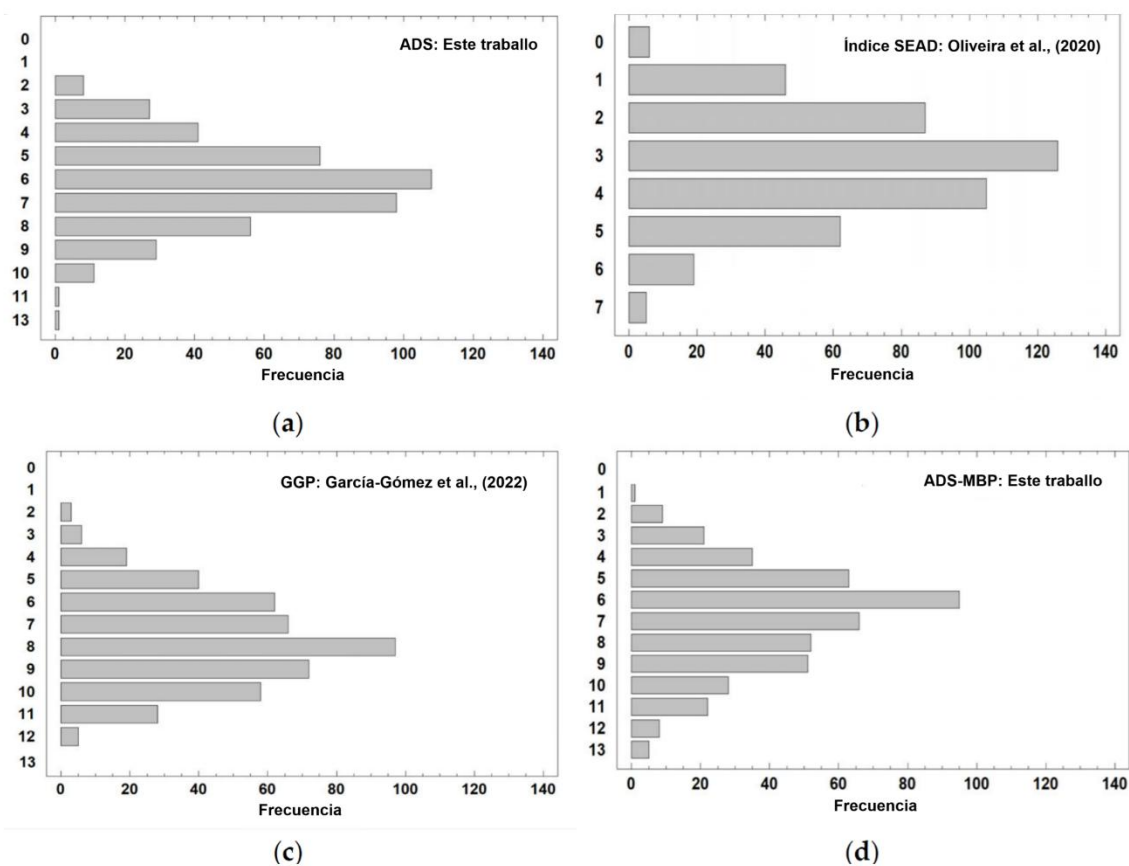


Figura 4.2.4. Gráfico de barras que mostra as taxas de adherencia á dieta atlántica para os 456 individuos obtidas de: a) o método ADS proposto neste estudo e b) o procedemento do índice SEAD desenvolvido por Oliveira et al.[224]; c) o sistema GGP de García-Gómez et al.[226]; d) o procedemento ADS empregando o criterio da mediana (ADS-MBP).

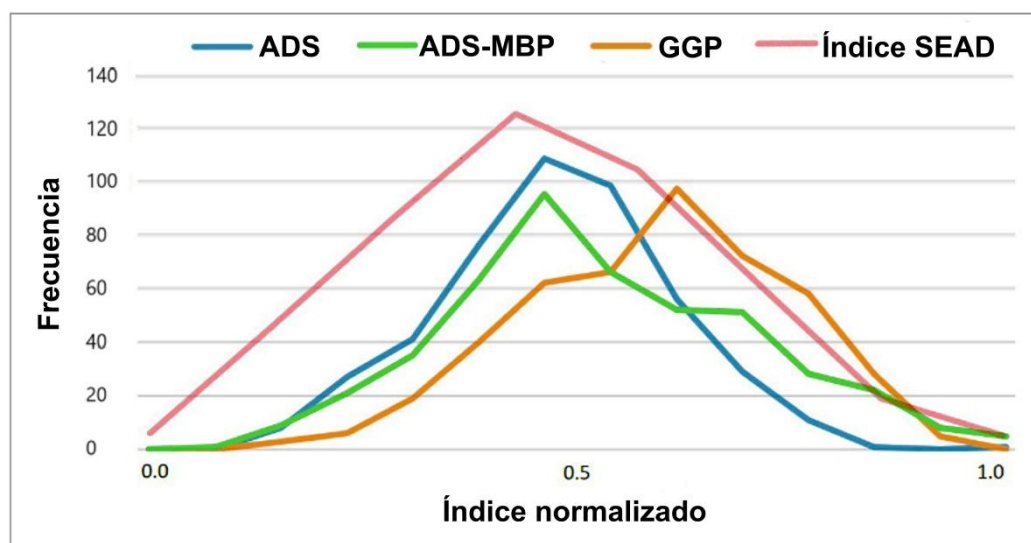


Figura 4.2.5. Comparación dos índices normalizados determinados polos diferentes procedementos de avaliación da adherencia considerados.

4.3. CAPÍTULO III: ANÁLISE DA RELACIÓN ENTRE O CONSUMO DE ALIMENTOS E OS NIVEIS SÉRICOS DOS MICROMINERAIS NA POBOACIÓN ADULTA DA PROVINCIA DE LUGO

4.3.1. Resultados

4.3.1.1. Análise univariante por tercís séricos

A análise estatística descritiva xunto co test de Kruskal-Wallis indican asociacións estatisticamente significativas entre a inxesta de distintos grupos de alimentos e as concentracións séricas de múltiples oligoelementos esenciais e tóxicos. A Táboa 4.3.1 presenta as inxestas medias para cada grupo de alimentos nos distintos tercís de concentración sérica para todos os elementos analizados (categorías clínicas para o selenio), xunto cos valores p que indican diferenzas significativas.

Entre os oligoelementos esenciais, o selenio mostrou as asociacións dietéticas máis claras e consistentes, con niveis séricos máis altos correspondentes a unha maior inxesta de legumes, froitos secos, peixe e marisco, e unha menor inxesta de graxas. Estas tendencias ilústranse na Figura 4.3.1, na que os gráficos de caixas e bigotes representan a inxesta de alimentos en todas as categorías de selenio. Os niveis de cobre asociáronse positivamente co consumo de peixe e marisco e negativamente cos alimentos procesados e a base de cereais. Os niveis de zinc e molibdeno mostraron relacións inversas co consumo de viño, do mesmo xeito que os niveis de cobalto cos froitos secos. Os niveis de iodo asociáronse positivamente co consumo de peixe e marisco e cereais, pero asociáronse negativamente co consumo de legumes e froitos secos.

Entre os elementos tóxicos, o arsénico e o mercurio destacaron con fortes asociacións positivas coa inxesta de peixe e marisco. Os niveis de arsénico tamén se asociaron positivamente co consumo de froitas e viño e negativamente cos cereais e os lácteos. Os niveis de mercurio asociáronse negativamente coa inxesta de carne. Os niveis de níquel e cromo asociáronse negativamente co consumo de cereais, e os niveis de cromo tamén se asociaron negativamente co consumo de ovos. A acumulación de cadmio mostrou unha distribución non lineal: a inxesta de froitas, froitos secos, doces e alimentos procesados foi máis baixa no segundo tercil, mentres que se observaron niveis similares no primeiro e terceiro tercís.

Entre todos os grupos de alimentos, o peixe e marisco emerxeron como o máis influente, mostrando asociacións consistentes e estatisticamente significativas tanto con elementos esenciais como tóxicos. Como se ilustra na Figura 4.3.2, un maior consumo de produtos do mar asociouse con niveis máis altos de selenio, arsénico e mercurio, o que reflicte o seu dobre impacto nutricional e toxicolóxico na dieta.

Non obstante, as asociacións univariantes non teñen en conta as posibles interaccións, colinealidade ou efectos non lineais entre os factores dietéticos. Para abordar estas limitacións e comprender mellor a contribución dietética combinada ao status dos oligoelementos, empregamos modelos de clasificación Random Forest.

4.3.1.2. Análise multivariante usando bosque aleatorio

Para abordar os casos de non linealidade e posible interdependencia, construíronse modelos de clasificación Random Forest utilizando tercís de concentración sérica como resultados categóricos. Os gráficos de importancia variable resultantes (Figura 4.3.3) destacan os grupos de alimentos máis predictivos para cada oligoelemento.

O peixe e marisco e os produtos lácteos emerxeron como os predictores máis consistentes en todos os elementos. O peixe e marisco apareceu entre os tres principais predictores en 13 de 14 modelos, o que confirma o seu dobre papel como fonte de elementos esenciais (por exemplo,

selenio, iodo) e tóxicos (por exemplo, arsénico, mercurio). A inxesta de lácteos foi un dos principais preditores en todos os modelos, posiblemente debido ao seu consumo xeneralizado e á súa contribución tanto á inxesta de oligoelementos como á dinámica de absorción competitiva. A froita e a carne tamén tiveron un lugar destacado, o que reflicte a súa importancia como contribuíntes a múltiples elementos. Pola contra, alimentos como os doces, os ovos, as leguminosas e o aceite tiveron un valor predictivo limitado no marco multivariante, o que indica un menor nivel de importancia na configuración dos perfís de oligoelementos nesta cohorte.

Estes resultados multivariantes proporcionan un complemento robusto ás análises univariantes e subliñan a importancia de considerar os patróns dietéticos completos en lugar das relacións illadas entre alimento e nutriente.

4.3.1.3. Análise multivariante mediante regresión loxística

Para explorar máis a fondo os factores dietéticos que predixen o status do selenio, construíuse un modelo de regresión loxística empregando a clasificación clínica do selenio sérico como un resultado binario (adequado (incluíndo T3) fronte a non adecuado (T1 e T2), axustando por sexo e idade. A idade resultou ser unha covariable significativa no modelo ($p=0,01$).

A análise identificou varios grupos de alimentos significativamente asociados co status do selenio (Táboa 4.3.2). Unha maior inxesta de peixe e marisco estivo significativamente relacionada cun aumento das probabilidades de ter niveis axeitados de selenio, mentres que o consumo de graxa e cereais estivo inversamente asociado. Os niveis de consumo de leguminosas e froitos secos seguiron tendencias positivas, aínda que estas non alcanzaron significación estatística. Non obstante, estas asociacións son salientables dada a súa coherencia coas análises univariantes e a súa potencial plausibilidade biolóxica. Cabe destacar que outros grupos de alimentos non mostraron ningunha asociación aparente e estaban claramente lonxe de ser estatisticamente significativos.

4.3.2. Discusión

Este estudo ofrece unha visión xeral completa da relación entre os patróns dietéticos e as concentracións séricas de oligoelementos esenciais e tóxicos nunha cohorte de adultos do noroeste de España. Usando unha combinación de probas univariantes, modelos Random Forest e análise de regresión loxística, identificamos tanto asociacións específicas de alimento-elemento como patróns dietéticos máis amplos que axudan a clarificar o impacto nutricional no perfil de oligoelementos da poboación da mostra. En paralelo coa nosa abordaxe, outros estudos recentes aplicaron técnicas de aprendizaxe automática, particularmente Random Forest e XGBoost, para explorar as relacións complexas entre a dieta e o status dos micronutrintes en diferentes poboacións e contextos. Estes inclúen modelos que predícn as deficiencias de ferro, zinc e cobre e o risco de anemia en nenos [316], así como a identificación de patróns de inxesta de micronutrintes asociados coa hipertensión non diagnosticada en adultos maiores [317] e tamén a comparación da aprendizaxe automática cos métodos de regresión tradicionais para predicir os niveis séricos de folato e vitamina B₁₂ en individuos sans [318]. En conxunto, estes exemplos destacan a crecente importancia da aprendizaxe automática na epidemioloxía nutricional e apoian o seu uso como ferramenta complementaria para mellorar a avaliación dietética baseada en biomarcadores.

Entre os elementos esenciais analizados, o selenio destaca claramente coas asociacións máis fortes e consistentes en todas as abordaxes analíticas. Este resultado é particularmente importante dado que o selenio é o oligoelemento coa deficiencia máis evidente na nosa poboación de estudo [319]. Isto reforza a utilidade do selenio como biomarcador do status

nutricional e apoia o desenvolvemento de estratexias dietéticas dirixidas en poboacións que carecen de políticas de fortificación.

O consumo de peixe e marisco emerxeu como o predictor positivo máis forte dos niveis de selenio no noso estudo, o que é coherente co seu papel recoñecido como unha fonte alimentaria importante deste elemento [162,320,321]. Tamén está ben establecido que os froitos secos, especialmente as noces do Brasil, son ricos en selenio [322]. Non obstante, na cohorte da mostra, só se observou unha tendencia positiva no consumo de froitos secos no modelo de regresión loxística e non alcanzou a significación estatística. Isto probablemente reflicte a súa inxesta relativamente limitada nos patróns dietéticos desta poboación, na que o peixe segue a ser unha fonte de selenio máis prevalente e de maior impacto. Estes achados destacan a necesidade de considerar non só a densidade de nutrientes dos alimentos individuais, senón tamén a súa frecuencia real de consumo e a súa relevancia cultural nas dietas rexionais. Esta interpretación está respaldada por un ensaio controlado aleatorio recente que demostra que a inxesta diaria de manteiga de noces do Brasil, que proporciona 55 µg de selenio, mellorou significativamente as concentracións séricas de selenio e os niveis de selenoP tanto en veganos como en omnívoros, cun rendemento comparable ao dun suplemento de selenio estandarizado [323].

Tamén se observou unha asociación positiva entre o selenio e a inxesta de leguminosas, xunto cunha asociación negativa coas graxas. Non obstante, as leguminosas non se consideran fontes dietéticas importantes de selenio [320], o que suxire que esta asociación pode ser indirecta. Unha explicación plausible é a existencia dun patrón dietético xeral máis saudable: as persoas que consomen máis peixe e marisco, que é o principal contribuínte dietético ao selenio nesta cohorte, tamén poden consumir máis leguminosas e menos graxas. Para explorar esta hipótese, analizamos as correlacións entre a inxesta de peixe e marisco e o consumo doutros grupos de alimentos (Figura 4.3.4). Observouse unha correlación positiva significativa entre o consumo de peixe e marisco e de leguminosas, pero non se atopou ningunha asociación significativa entre o consumo de peixe e marisco e de graxas. Isto suxire que a relación entre o selenio e as leguminosas pode reflectir un patrón dietético compartido, mentres que a asociación inversa coas graxas podería xurdir doutros mecanismos. De feito, demostrouse que a inxesta excesiva de lípidos prexudica a función intestinal e a absorción de nutrientes. As dietas ricas en graxas poden alterar a mucosa intestinal, perturbar a composición da microbiota intestinal e aumentar o estrés oxidativo [324,325], todo o cal podería reducir a biodispoñibilidade de micronutrientes como o selenio. Ademais, estudos recentes en animais demostraron que a suplementación con selenio pode restaurar a función da barreira intestinal e a defensa antioxidante en condicións de estrés oxidativo [326]. Estes achados reforzan a hipótese de que a inxesta de aceite pode influír no status do selenio a través de mecanismos fisiolóxicos en lugar de conductuais.

Ademais do seu papel central no status do selenio, o consumo de peixe e marisco tamén demostrou ser un predictor dietético clave dos niveis de iodo, o que destaca a súa dobre contribución á inxesta de oligoelementos esenciais. Este achado é consistente cos de estudos previos que informaron de asociacións positivas entre o consumo de peixe e as concentracións circulantes tanto de selenio como de iodo [327–330]. Tamén identificamos unha asociación positiva entre o status do iodo e o consumo de cereais. Aínda que os cereais non son fontes directas de iodo, esta relación probablemente reflicte o uso de sal iodado na fabricación de produtos de panadería industrial, especialmente o pan, que é un alimento básico na dieta española. Algúns cereais procesados e produtos de almorzo tamén poden conter sal iodado engadido, o que contribúe indirectamente á inxesta de iodo. En España, o uso de sal iodado, que está regulado en aproximadamente 60 mg de iodo por quilogramo, promoveuse como unha

estratexia de saúde pública para garantir unha inxesta axeitada de iodo [331,332]. Estratexias similares demostraron o seu éxito noutros países de renda alta, como Dinamarca, os Países Baixos e Australia, onde o enriquecemento obrigatorio ou voluntario do pan con sal iodado contribuíu substancialmente a mellorar o status de iodo da poboación [333,334]. Estes achados destacan como as prácticas de procesamento de alimentos e as intervencións impulsadas por políticas poden influír significativamente na inxesta de micronutrintes, complementando as eleccións dietéticas individuais. Evidencias recentes de Alemaña confirman que o uso de sal iodado segue sendo o determinante máis forte do status de iodo a nivel da poboación, o que subliña o impacto duradeiro destas estratexias de saúde pública [335]. Estratexias semellantes demostrou o seu éxito noutros países de renda alta, como Dinamarca, os Países Baixos e Australia, onde o enriquecemento obrigatorio ou voluntario do pan con sal iodado contribuíu substancialmente a mellorar o status de iodo da poboación [333,334]. Estes achados subliñan como as prácticas de procesamento de alimentos e as intervencións impulsadas por políticas poden influír significativamente na inxesta de micronutrintes, complementando as eleccións dietéticas individuais.

Para os elementos esenciais restantes, é dicir, ferro, zinc, cobre e manganeso, non se identificaron asociacións dietéticas relevantes. Aínda que se observaron algunhas asociacións débiles ou inconsistentes nas análises univariadas, ningún dos elementos esenciais restantes mostrou patróns predictivos fortes ou consistentes nos modelos multivariados. É importante destacar que as concentracións séricas destes elementos estaban dentro dos rangos normais para todos os individuos da cohorte, o que indica un status nutricional axeitado en toda a poboación. Isto probablemente reflicte a eficiencia dos mecanismos homeostáticos, en particular a regulación intestinal da absorción e a excreción, que axudan a manter os niveis minerais séricos cando a inxesta dietética está preto dos valores de referencia dietética. Por exemplo, a homeostase do zinc implica a regulación dinámica dos transportadores intestinais (ZIP4, ZNT1) e a excreción fecal endóxena, o que fai que o zinc sérico sexa relativamente insensible á variabilidade moderada na inxesta en individuos ben nutridos [336]. Do mesmo xeito, a absorción de ferro está estritamente controlada por mecanismos de transporte de enterocitos e vías de sinalización dependentes da hepcidina que se adaptan dinamicamente ás reservas de ferro no corpo [337]. Non obstante, en contextos onde a inxesta alimentaria é cronicamente insuficiente, como nas poboacións de baixos ingresos con baixo consumo de alimentos de orixe animal, estes mecanismos reguladores poden xa non ser suficientes para manter niveis séricos axeitados. Neses casos, o control homeostático vólvese insuficiente para compensar a baixa inxesta de nutrintes, e os marcadores bioquímicos reflicten con maior claridade as deficiencias subxacentes. Isto foi particularmente ben documentado para o ferro e o zinc, xa que os niveis séricos destes minerais tenden a diminuír nas poboacións con acceso limitado a carne, peixe ou lácteos, o que leva a resultados comúns como anemia, crecemento retardado e maior risco de infección [338]. Estes exemplos destacan como a ausencia de fortes asociacións soro-dieta en poboacións ben nutridas pode reflectir unha homeostase eficaz, mentres que en contextos deficientes, os patróns dietéticos fanse máis directamente evidentes nos niveis de biomarcadores.

En canto aos elementos tóxicos, as asociacións máis claras observáronse para o mercurio e o arsénico. En ambos os casos, o consumo de peixe e marisco asociouse positivamente cos niveis séricos, en liña con numerosos estudos previos que identifican o peixe, especialmente as especies grandes e lonxevas, como fontes principais de exposición a estes metais nos humanos [339–342]. O feito de que o peixe tamén fose un contribuínte clave ao estado óptimo de selenio e iodo na nosa cohorte subliña o seu complexo papel nutricional como fonte de oligoelementos esenciais e potencialmente tóxicos. Esta dobre contribución destaca a necesidade de equilibrar

os beneficios e os riscos asociados á inxesta de peixe nas recomendacións dietéticas. Na poboación do estudo, a exposición global ao arsénico e ao mercurio mantívose dentro dos intervalos de referencia normais para os individuos sans non expostos e non alcanzou niveis asociados con resultados adversos para a saúde, mesmo entre os adultos maiores nos que se observou certa bioacumulación [319]. É importante destacar que os beneficios do consumo de peixe e marisco pódense maximizar aínda máis priorizando as especies pequenas e medianas, que teñen niveis máis baixos de mercurio e arsénico debido á súa curta vida útil e ao seu nivel trófico máis baixo [343,344]. Esta abordaxe dietética permite promover a inxesta de peixe e marisco como parte das estratexias de saúde pública sen comprometer a seguridade toxicolóxica.

Ademais do peixe e marisco, os niveis de arsénico asociáronse positivamente co consumo de viño e froita. A asociación co viño pode explicarse polo uso histórico de funxicidas a base de arsénico nos viñedos, o que leva a unha contaminación residual nos solos que pode persistir durante décadas e transferirse ao produto final a través da vía solo-vide-viño. Aínda que as concentracións de arsénico no viño son xeralmente baixas e están por debaixo dos limiares legais, estudos previos realizados en rexións produtoras de viño documentaron niveis medibles de arsénico nas uvas e no viño, especialmente en solos cun legado de contaminación [345,346]. Pola contra, a asociación positiva observada entre o arsénico e o consumo de froita foi inesperada e debe interpretarse con precaución. Dada a ausencia de evidencias recentes que identifiquen a froita fresca como un dos principais contribuíntes á exposición total ao arsénico nas dietas europeas, este achado pode reflectir patróns dietéticos máis amplos, como un maior consumo de froita entre as persoas cunha maior inxesta de peixe (Figura 4.3.4.).

No noso estudo tamén se observaron varias asociacións negativas destacables, especialmente entre o consumo de cereais e os niveis de arsénico, níquel, cromo e cobre. Unha explicación plausible implica o alto contido de ácido fítico (ou fitatos) nos grans enteiros, que poden quelar ións metálicos divalentes e trivalentes, como As^{3+} , Ni^{2+} , Cr^{3+} e Cu^{2+} , no tracto gastrointestinal, o que reduce a súa absorción intestinal. Estes metais comparten propiedades fisicoquímicas como a carga positiva e a capacidade de coordinación, o que facilita a súa interacción cos grupos fosfato cargados negativamente do ácido fítico. Este mecanismo está ben documentado para elementos esenciais como o ferro e o zinc, especialmente en dietas baseadas en plantas, incluído un baixo consumo de alimentos de orixe animal [347]. As evidencias emerxentes suxiren ademais que os fitatos tamén poden unirse a metais tóxicos como o cadmio, o chumbo, o cromo e o níquel [348]. Aínda que os datos directos en humanos son limitados para algúns destes elementos tóxicos, os nosos achados apoian a hipótese de que as dietas ricas en cereais poderían influír na biodisponibilidade deses elementos. Isto xustifica unha maior investigación para determinar se tales patróns dietéticos poden ofrecer un efecto protector contra a absorción de metais pesados, especialmente en entornos con exposición ambiental.

Outras asociacións negativas importantes foron a relación inversa entre a inxesta de lácteos e os niveis de arsénico, probablemente mediada polo efecto competitivo do calcio na absorción intestinal. Estudos recentes de dixestión *in vitro* mostran que o calcio pode reducir a biodisponibilidade do arsénico en condicións gastrointestinais simuladas, diminuíndo a dispoñibilidade de As^{3+} e As^{5+} aproximadamente entre un 40 e un 70 %, dependendo da fase dixestiva (gástrica ou intestinal) [349]. Do mesmo xeito, atopouse unha asociación negativa entre o consumo de viño e os niveis de zinc sérico. Este achado é consistente coas evidencias de estudos clínicos que mostran que a inxesta crónica de alcol pode prexudicar a integridade intestinal e reducir a absorción de zinc, o que leva a concentracións séricas máis baixas en individuos con trastorno por consumo de alcol [350], como tamén se informou en avaliacións

clínicas máis amplas de desequilibrios de oligoelementos en consumidores crónicos de alcol [351]. Aínda que se observou unha tendencia similar para o molibdeno, necesítase máis investigación para aclarar os mecanismos implicados e determinar se isto reflicte un verdadeiro efecto de malabsorción ou patróns dietéticos máis amplos.

Desde unha perspectiva multivariante, a análise Random Forest, que empregou todos os grupos de alimentos como preditores en todo o panel de oligoelementos, revelou que os contribuíntes dietéticos máis importantes ao perfil mineral xeral foron o peixe e marisco, os produtos lácteos, as froitas e as verduras. Este achado aliñase con estudos globais recentes que destacan estes grupos de alimentos como algúns dos compoñentes máis densos en nutrientes e micronutrientes da dieta humana. En particular, as verduras sen amidón, o peixe e marisco, os lácteos e as vísceras clasificáronse sistematicamente entre as principais fontes de múltiples vitaminas e minerais, incluíndo selenio, iodo, zinc e ferro [125,126,352]. En paralelo, Drewnowski e Fulgoni [353] destacaron a importancia dos alimentos ricos en nutrientes empregando índices estandarizados, como a puntuación Nutrient Rich Foods (NRF), que clasifica sistematicamente os alimentos en función da súa contribución á inxesta de nutrientes esenciais. Pola contra, os alimentos de consumo menos frecuente ou de menor densidade, como as leguminosas, os ovos, os froitos secos, os doces e as graxas, mostraron un poder explicativo limitado para o status mineral xeral, con algunhas excepcións como o selenio nos froitos secos. Estes achados reforzan a importancia de priorizar os alimentos inherentemente densos en nutrientes nas dietas da poboación para abordar tanto as deficiencias como os desequilibrios nos perfís de micronutrientes.

Entre os oligoelementos analizados, o selenio foi o único para o que se construíu un modelo de regresión loxística, dada a súa alta prevalencia de insuficiencia nesta cohorte e a súa relevancia para a saúde pública [319]. A diferenza doutros elementos esenciais, para os que os niveis séricos estaban consistentemente dentro do rango axeitado en toda a poboación, o selenio mostrou unha variabilidade clínica suficiente para xustificar un modelo predictivo baseado na inxesta dietética. Este modelo identificou o consumo regular de peixe como o predictor dietético máis poderoso dun status axeitado de selenio, o que reforza o papel ben establecido dos mariscos como fonte clave deste micronutriente. Cabe destacar que as persoas con niveis suficientes de selenio sérico informaron dunha inxesta media de peixe equivalente a aproximadamente catro porcións por semana, o que suxire un limiar dietético realista que podería orientar as futuras recomendacións nutricionais.

Aínda que o peixe e marisco foi o contribuínte máis consistente, tamén se observou unha tendencia positiva no consumo de froitos secos, aínda que non se mantivo a significación estatística no modelo loxístico. Dada a baixa inxesta habitual de froitos secos nesta poboación, non se debe descartar este sinal (a pesar da alta variabilidade nos datos dietéticos). Sábese que os froitos secos, en particular as noces do Brasil, conteñen altas concentracións de selenio, e a promoción do consumo de froitos secos podería servir como unha estratexia complementaria nos grupos con deficiencia de selenio.

Curiosamente, o modelo tamén revelou unha asociación negativa non significativa pero consistente entre o consumo de cereais e o status do selenio. Esta tendencia reflicte as asociacións inversas observadas para outros ións metálicos divalentes e trivalentes (por exemplo, arsénico, níquel, cobre, cromo) e pode reflectir o efecto inhibitorio dos fitatos presentes nos grans integrais sobre a absorción de minerais. Do mesmo xeito, unha tendencia negativa coa inxesta de graxas, especialmente aceite, aliñase con hipóteses previas que suxiren que as dietas ricas en graxas poden prexudicar a absorción de selenio ao alterar a mucosa intestinal ou o equilibrio oxidativo. Aínda que estes achados secundarios requiren unha interpretación cautelosa, abren vías interesantes para futuras investigacións e suxiren que,

además de promover alimentos ricos en selenio, a moderación de certos compoñentes da dieta, como os cereais refinados e as graxas pouco saudables, podería contribuír a optimizar a biodispoñibilidade do selenio.

4.3.3. Fortalezas e limitacións

Este estudo ten varios puntos fortes que contribúen ao seu valor científico e práctico. En primeiro lugar, baséase nunha cohorte de adultos ben caracterizada con datos dietéticos detallados e concentracións de oligoelementos no soro, o que permite unha análise integradora de biomarcadores nutricionais nun contexto poboacional real. A combinación de métodos estatísticos tradicionais, técnicas de aprendizaxe automática e modelos de regresión loxística proporcionou perspectivas complementarias e reforzou a solidez das asociacións observadas. En particular, os achados consistentes sobre o selenio reforzan o valor desta abordaxe para identificar preditores baseados nos alimentos do status dos micronutrintes. Ademais, a inclusión de múltiples oligoelementos (tanto esenciais como tóxicos) ofrece unha visión xeral completa das influencias dietéticas no equilibrio mineral, máis alá das análises dun só nutriente.

Non obstante, débense recoñecer certas limitacións. O deseño transversal limita a capacidade de inferir a causalidade, xa que as asociacións observadas poden estar influenciadas pola causalidade inversa ou por factores de confusión non medidos. A inxesta alimentaria avalíase mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria autodeclarados, que están suxeitos a sesgos de recordatorio e erros de medición, especialmente para alimentos consumidos de forma irregular. Ademais, as concentracións séricas reflicten a exposición recente en lugar do status nutricional a longo prazo, e poden estar influenciadas por factores fisiolóxicos ou metabólicos non relacionados coa dieta. Outra limitación é que a especiación do arsénico non estaba dispoñible, o que impedía unha avaliación máis precisa das fontes de exposición. Finalmente, a baixa frecuencia de inxesta de certos alimentos ricos en selenio (por exemplo, froitos secos) nesta poboación pode ter limitado a potencia estatística para detectar asociacións con tamaños de efecto máis pequenos.

Táboa 4.3.1. Asociacións entre o consumo de grupos de alimentos e os niveis de microminerais séricos. O sombreado nas celas indica a dirección do patrón observado, verde asociación positiva (maior inxesta en tercís superiores), vermello asociación negativa (maior inxesta en tercís inferiores) e o amarelo patrón indefinido. Para Se, utilizáronse categorías clínicas.

	Froitas	Vexetais	Legumes	Cereais	Froitos secos	Lácteos	Ovos	Carne	Peixe e marisco	Doces	Alimentos procesados	Graxas	Viño
Co	274	466	23	129	12	364	26	89	67	20	36	13	8
	326	530	23	117	15	356	26	89	71	24	41	13	0
	309	461	23	120	7	372	26	89	63	20	43	13	0
	0,172	0,305	0,476	0,807	0,002	0,905	0,571	0,246	0,551	0,499	0,753	0,504	0,091
Cu	300	456	23	133	13	379	26	89	67	24	55	12	0
	266	477	23	121	9	369	26	89	58	16	34	13	0
	321	530	23	106	11	350	26	83	76	21	44	13	0
	0,283	0,161	0,675	0,016	0,316	0,793	0,409	0,361	0,044	0,130	0,027	0,078	0,180
Fe	313	477	23	121	11	361	28	89	65	21	33	13	0
	266	461	23	119	10	357	26	85	63	17	41	13	0
	317	504	23	126	10	366	26	91	71	25	47	12	0
	0,286	0,655	0,559	0,542	0,863	0,660	0,099	0,495	0,234	0,165	0,235	0,126	0,677
I	283	483	23	106	10	349	26	85	54	14	38	13	2
	309	514	26	127	13	372	26	87	71	24	43	13	0
	281	442	20	127	9	358	26	94	71	21	46	13	0
	0,234	0,362	0,009	0,010	0,018	0,491	0,432	0,522	0,034	0,139	0,239	0,239	0,236
Mn	266	450	23	134	11	377	26	80	65	24	46	13	8
	311	517	23	116	11	379	26	90	71	21	39	13	0
	313	471	23	111	8	342	26	89	69	15	43	13	0
	0,423	0,220	0,414	0,087	0,086	0,054	0,092	0,797	0,415	0,118	0,210	0,508	0,202
Mo	298	512	20	134	11	379	26	94	71	22	48	13	18
	300	477	23	110	10	375	26	80	63	20	32	13	0
	309	466	23	113	12	329	26	90	67	22	43	13	0
	0,917	0,854	0,055	0,113	0,780	0,136	0,590	0,108	0,783	0,267	0,061	0,943	0,000
Se	T1:308	501	23	124	10	357	26	90	58	22	39	13	0
	T2:280	471	20	121	11	381	26	87	71	23	43	13	0
	T3:330	496	31	93	22	341	26	80	107	12	35	6,5	0
	P=0,453	0,943	0,017	0,173	0,042	0,474	0,813	0,757	0,008	0,328	0,289	0,043	0,521
Zn	309	493	23	131	13	352	26	85	67	23	39	13	8
	274	459	23	123	10	384	26	94	67	24	46	13	0
	309	514	23	109	9	350	26	87	67	15	37	13	0
	0,141	0,336	0,801	0,358	0,411	0,409	0,895	0,418	0,898	0,251	0,239	0,368	0,016
As	266	477	23	123	11	376	26	91	53	21	49	13	0
	301	480	23	133	11	373	26	89	71	20	36	13	0
	334	500	21	104	11	317	26	87	77	23	43	13	8
	0,023	0,838	0,281	0,020	0,897	0,019	0,988	0,503	0,000	0,997	0,751	0,791	0,005
Cd	274	504	23	117	13	311	26	80	67	24	46	13	0
	257	461	23	126	6	357	26	94	67	9	29	13	0
	360	552	20	110	11	368	24	89	67	24	45	13	0
	0,019	0,190	0,253	0,898	0,038	0,185	0,544	0,515	0,792	0,015	0,050	0,232	0,515
Cr	279	492	23	134	13	375	26	80	67	23	35	13	0
	319	534	23	129	11	351	26	88	66	22	45	13	0
	274	449	23	108	9	357	24	94	71	20	40	13	0
	0,152	0,367	0,820	0,004	0,360	0,621	0,020	0,776	0,786	0,711	0,862	0,907	0,604
Hg	280	477	23	130	11	356	26	92	54	24	45	13	0
	308	498	23	117	9	357	26	94	67	20	38	13	0
	325	477	23	120	15	373	25	80	80	21	38	13	8
	0,469	0,554	0,409	0,432	0,030	0,969	0,078	0,031	0,000	0,571	0,641	0,487	0,305
Ni	274	503	23	137	11	373	26	91	62	21	36	13	0
	328	500	23	120	11	358	26	89	67	21	41	13	0
	309	429	23	106	11	347	25	85	71	22	43	13	0
	0,194	0,254	0,981	0,001	0,661	0,530	0,075	0,353	0,759	0,853	0,989	0,821	0,058
Pb	274	492	23	125	12	383	26	89	71	25	48	13	0
	208	536	23	126	11	371	26	81	67	23	39	13	0
	308	437	23	113	9	350	23	89	58	16	36	13	0
	0,791	0,110	0,464	0,541	0,166	0,128	0,102	0,415	0,336	0,275	0,313	0,451	0,257

Táboa 4.3.2. Modelo de regresión loxística para o selenio (niveis séricos axeitados fronte a inadecuados).

Grupo de alimentos	Razón de probabilidades (OR)	IC do 95%	valor p
Marisco	1,009	1,003-1,015	0,007
Aceite	0,947	0,899-0,997	0,018
Grans	0,992	0,984-0,998	0,036
Leguminosas	1,017	0,999-1,034	0,071
Noces	1,007	0,995-1,039	0,089

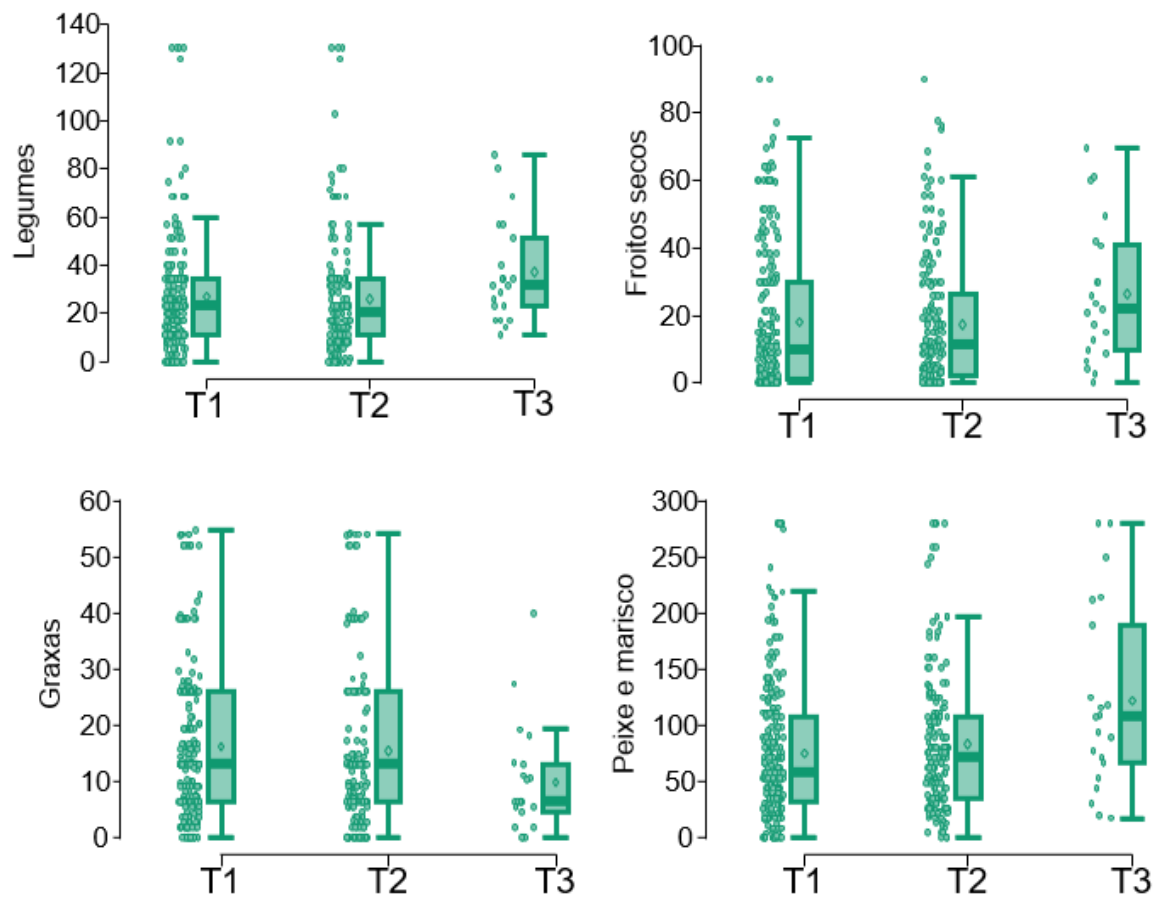


Figura 4.3.1: Distribución das concentracións séricas de selenio (Se) en relación coas categorías de grupos de alimentos, mostrando diferenzas significativas entre as categorías clínicas (T1: Deficiente [$<60 \mu\text{g/L}$], T2: Subóptimo [$60\text{-}90 \mu\text{g/L}$], T3: Óptimo [$>90 \mu\text{g/L}$]).

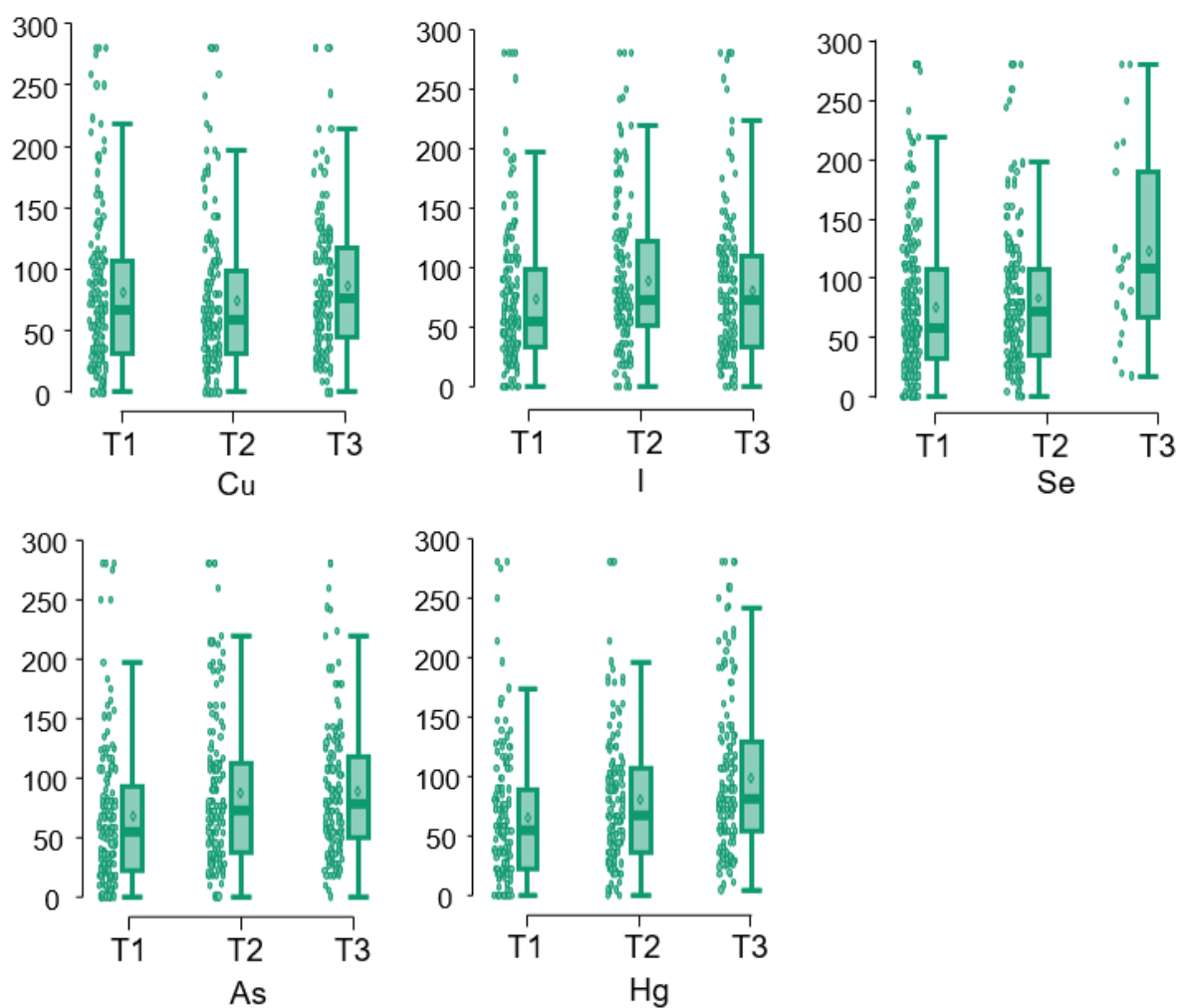


Figura 4.3.2: Distribución do consumo de mariscos en relación cos niveis séricos de selenio (Se, categorías clínicas), cobre (Cu), iodo (I), mercurio (Hg) e arsénico (As) (tercís), destacando a súa forte asociación tanto con elementos esenciais como tóxicos.

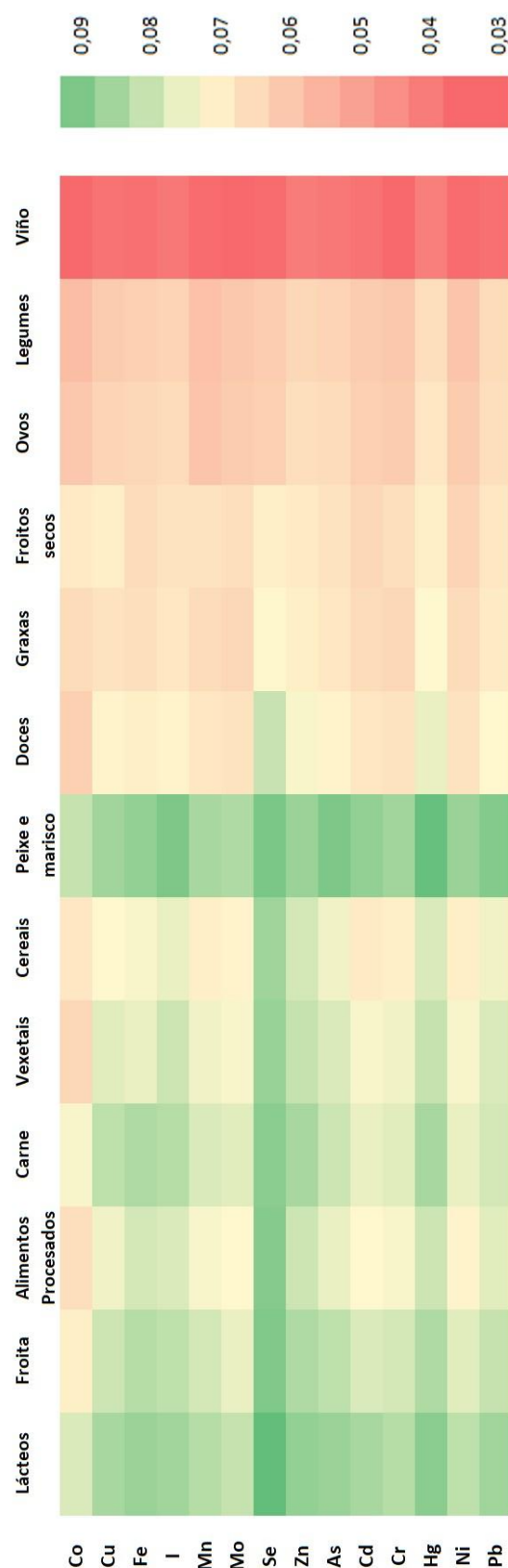


Figura 4.3.3. Gráfica de importancia variable dos modelos Random Forest en todos os elementos, que mostra os principais grupos de alimentos predictivos para cada oligoelemento. A importancia baséase na diminución media do índice de Gini.



Figura 4.3.4. Mapa de calor que mostra os patróns de consumo entre grupos de alimentos baseados nas correlacións de Spearman. As diferentes cores representan a forza e a dirección da asociación, desde negativa (vermello) ata positiva (verde), e os tons máis escuros indican correlacións máis fortes.

5. CONCLUSIÓNS

5.1. CAPÍTULO 1

Os resultados do estudo permitiron levar a cabo unha avaliación exhaustiva das concentracións séricas de microminerais esenciais e tóxicos nunha poboación de estudo, proporcionando información valiosa sobre as variacións observadas e as implicacións para a saúde pública e a nutrición. Os achados destacan a preocupación pola deficiencia de selenio na rexión, que afecta a unha parte substancial da poboación, especialmente os adultos maiores, o que pode aumentar a súa vulnerabilidade ás enfermidades crónicas. Isto destaca a necesidade de intervencións específicas, como estratexias de suplementación ou o desenvolvemento de alimentos enriquecidos con selenio, para mellorar o status do selenio e mitigar os resultados adversos para a saúde. Os niveis adecuados de iodo, ferro e zinc observados reflicten o éxito das medidas de saúde pública e a dieta xeralmente equilibrada que se consume na rexión. Non obstante, a monitorización continua é esencial, especialmente á luz das tendencias dietéticas emerxentes que poden comprometer a biodispoñibilidade dalgúns minerais. Ademais, o sexo e a idade desempeñan un papel fundamental na regulación dos oligoelementos, e estes factores deben considerarse no deseño de futuras estratexias de biomonitorización e nutrición. En canto aos elementos tóxicos, as baixas concentracións detectadas indican unha redución da exposición ambiental, aínda que algunhas variacións relacionadas coa idade e o sexo xustifican unha maior investigación. A capacidade de medir elementos esenciais e tóxicos no soro, facilitada por técnicas analíticas avanzadas, representa unha estratexia práctica e eficiente para futuros estudos de biomonitorización.

5.2. CAPÍTULO 2

O presente estudo acadou os seus dous obxectivos principais. En primeiro lugar, no ano 2022, determináronse os hábitos dietéticos actuais dunha mostra de individuos sans residentes en Galicia (PCG-2022). Os resultados comparáronse cos valores óptimos de inxesta da dieta atlántica (VOCD) establecidos polas autoridades sanitarias. Os resultados revelaron melloras en certos grupos de alimentos (por exemplo, legumes e froitos secos) en comparación con outras enquisas previas en Galicia, pero os hábitos dietéticos en xeral mantivéronse estables. Observáronse niveis de consumo diferentes dos niveis óptimos recomendados oficialmente (quizais algo esixentes) para algunhas categorías de alimentos, especialmente no que respecta ao peixe e marisco, os cereais e os aceites saudables. Ademais, o estudo propuxo unha nova ferramenta cuantitativa, a Escala da Dieta Atlántica (ADS), para avaliar a adherencia á DA. O método ADS considérase unha alternativa máis flexible ás abordaxes existentes, xa que non implica límites estritamente definidos, senón que considera que se cumpre un patrón dietético cando se atopa dentro dun rango axeitado. A ADS aplicouse á poboación do estudo e os resultados comparáronse con outros tres métodos de avaliación da adherencia. Os niveis de adherencia determinados mediante o ADS foron consistentemente similares aos estimados mediante o índice SEAD e o ADS-MBP, e o método foi máis sinxelo e preciso. Identificáronse discrepancias nas puntuacións finais con respecto ao terceiro procedemento do GGP, influenciadas por factores considerados neste procedemento, como as tradicións culinarias galegas e o consumo de produtos locais, que en ambos os casos poderían contribuír a sobreestimar a adherencia ao AD.

Os resultados de adherencia obtidos empregando os diferentes procedementos dificilmente poderían anticiparse *a priori*, debido aos diferentes criterios empregados por cada un. Ata onde sabemos, este é o primeiro estudo que compara a aplicación de diferentes métodos para avaliar

a adherencia á dieta atlántica cos mesmos datos. En conclusión, os resultados dos diferentes métodos de avaliación poden variar dependendo dos criterios empregados. Neste sentido, o uso de rangos arredor de valores óptimos semella unha estratexia prometedora para unha avaliación máis realista da adherencia á dieta, aínda que é necesaria unha investigación futura para estandarizar os sistemas de medición da adherencia. Ademais, a monitorización lonxitudinal das puntuacións ADS durante dous anos máis para avaliar a estabilidade da dieta podería ser un exercicio moi interesante.

Finalmente, o sistema de adherencia (ADS) proposto podería incluírse en iniciativas de saúde pública en Galicia. En concreto, podería servir como base para intervencións dietéticas adaptadas á rexión, incluídos programas de nutrición escolar. Deste xeito, o ADS podería empregarse como ferramenta para orientar a planificación das comidas e avaliar a adherencia a patróns de alimentación saudable en nenos e adolescentes. Ademais, podería empregarse en obradoiros comunitarios e campañas de promoción da saúde como ferramenta educativa e de seguimento para promover hábitos alimentarios aliñados coas directrices nutricionais da dieta atlántica.

5.3. CAPÍTULO 3

Este estudo destaca o poder de combinar a avaliación dietética con biomarcadores obxectivos para identificar lagoas nutricionais críticas e determinantes modificables. Nunha poboación cun status xeral axeitado de microminerais, o selenio parece ser o micronutriente máis vulnerable, tanto en termos de relevancia para a saúde pública como de modelización dietética predictiva. A forte e consistente asociación coa inxesta de peixe e marisco, apoiada pola regresión loxística, subliña o potencial para desenvolver estratexias sinxelas baseadas en alimentos para mellorar o status do selenio a nivel de poboación. Aínda que o peixe e marisco segue sendo a fonte máis fiable neste contexto, a tendencia positiva observada para os froitos secos suxire opcións dietéticas alternativas ou complementarias que merecen unha maior exploración. Ao mesmo tempo, as tendencias inversas relacionadas cos cereais e as graxas indican a complexidade das interaccións dos nutrimentos e a necesidade de considerar a biodisponibilidade (non só a inxesta) nas recomendacións nutricionais. En conxunto, estes achados demostran a utilidade das abordaxes analíticas integradas para mapear as vulnerabilidades nutricionais e xerar intervencións prácticas e baseadas na evidencia. Tamén sentan as bases para futuras investigacións sobre modelos predictivos do status dos micronutrientes e orientación dietética personalizada en poboacións en risco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mertz W. The essential trace elements. *Science* **1981**, 213, 1332–1338, doi:10.1126/science.7022654.
2. Bailey RL; West KP Jr; Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* **2015**, 66 (Suppl 2), 22–33, doi:10.1159/000371618.
3. Skalnaya MG; Skalny AV. *Essential Trace Elements in Human Health: A Physician's View*. Tomsk State University Publishing House, Tomsk, Russia, **2018**.
4. Brown KH; Rivera JA; Bhutta Z; Gibson RS; King JC; Lönnerdal B; Ruel MT; Sandtröm B; Wasantwisut E; Hotz C. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull.* **2004**, 25, S99–S203.
5. Laur N; Kinscherf R; Pomytkin K; Kaiser L; Knes O; Deigner HP. ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood. *PLoS One* **2020**, 15, e0233357, doi:10.1371/journal.pone.0233357.
6. Kassem H; Beevi AA; Basheer S; Lutfi G; Cheikh Ismail L; Papandreou D. Investigation and assessment of AI's role in nutrition—An updated narrative review of the evidence. *Nutrients* **2025**, 17, 190, doi:10.3390/nu17010190.
7. Ross AC; Caballero B; Cousins RJ; Tucker KL. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th ed.; Jones & Bartlett Learning, Burlington, MA, USA, **2020**.
8. Camaschella C; Girelli D. The changing landscape of iron deficiency. *Mol Aspects Med.* **2020**, 75, 100861, doi:10.1016/j.mam.2020.100861.
9. Clark SF. Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract.* **2008**, 23, 128–141, doi:10.1177/0884533608314536.
10. Rolić T; Yazdani M; Mandić S; Distant S. Iron metabolism, calcium, magnesium and trace elements: A review. *Biol Trace Elem Res.* **2025**, 203, 2216–2225, doi:10.1007/s12011-024-04289-z.
11. Pivina L; Semenova Y; Doşa MD; Dauletyarova M; Bjørklund G. Iron deficiency, cognitive functions, and neurobehavioral disorders in children. *J Mol Neurosci.* **2019**, 68, 1–10, doi:10.1007/s12031-019-01276-1.
12. Harrison RK; Lauhon SR; Colvin ZA; McIntosh JJ. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. *Am J Obstet Gynecol MFM* **2021**, 3, 100395, doi:10.1016/j.ajogmf.2021.100395.
13. Siddique A; Kowdley KV. The iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther.* **2012**, 35, 876–893, doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05051.x.
14. Barnham KJ; Bush AI. Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr Opin Chem Biol.* **2008**, 12, 222–228, doi:10.1016/j.cbpa.2008.02.019.
15. Ward RJ; Zucca FA; Duyn JH; Crichton RR; Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* **2014**, 13, 1045–1060, doi:10.1016/S1474-4422(14)70117-6.
16. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: Its impact on human health and disease. *Adv Nutr.* **2013**, 4, 176–190, doi:10.3945/an.112.003210.
17. Roohani, N.; Hurrell, R.; Kelishadi, R.; Schulin, R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J. Res. Med. Sci.* **2013**, 18(2), 144–157.
18. Kimura T; Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: An overview and perspective. *Int J Mol Sci.* **2016**, 17, 336, doi:10.3390/ijms17030336.
19. Chasapis CT; Ntoupa P-SA; Spiliopoulou CA; Stefanidou ME. Recent aspects of the effects of zinc on human health. *Arch Toxicol.* **2020**, 94, 1443–1460, doi:10.1007/s00204-020-02702-9.
20. Garner TB; Hester JM; Carothers A; Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod.* **2021**, 104, 976–994, doi:10.1093/biolre/ioab023.
21. Blasiak J; Pawlowska E; Chojnacki J; Szczepanska J; Chojnacki C; Kaarniranta K. Zinc and autophagy in age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci.* **2020**, 21, 4994, doi:10.3390/ijms21144994.
22. Duncan A; Yacoubian C; Watson N; Morrison I. The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements. *J Clin Pathol.* **2015**, 68, 723–725, doi:10.1136/jclinpath-2014-202837.

23. Zimmermann MB; Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: Past, present, and future. *Nutr Rev.* **2012**, 70, 553–570, doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00528.x.
24. Zimmermann MB; Pearce EN. The importance of adequate iodine during pregnancy and infancy. In *Iodine Deficiency Disorders and Their Elimination*; S. Karger AG, Basel, Switzerland, **2016**; Vol. 115, pp. 118–124.
25. Farebrother J; Zimmermann MB; Andersson M. Excess iodine intake: Sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann N Y Acad Sci.* **2019**, 1446, 44–65, doi:10.1111/nyas.14041.
26. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* **2012**, 379, 1256–1268, doi:10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
27. Cardoso BR; Roberts BR; Bush AI; Hare DJ. Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases. *Metallomics* **2015**, 7, 1213–1228, doi:10.1039/c5mt00075k.
28. Mojadadi A; Au A; Salah W; Witting P; Ahmad G. Role for selenium in metabolic homeostasis and human reproduction. *Nutrients* **2021**, 13, 3256, doi:10.3390/nu13093256.
29. Jenkins DJ; Kitts D; Giovannucci EL; Sahye-Pudaruth S; Paquette M; Blanco Mejia S; Patel D; Kavanagh M; Tsirakis T; Kendall CW. Selenium, antioxidants, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* **2020**, 112, 1642–1652, doi:10.1093/ajcn/nqaa245.
30. Khan MAK; Wang F. Mercury-selenium compounds and their toxicological significance: Toward a molecular understanding of the mercury-selenium antagonism. *Environ Toxicol Chem.* **2009**, 28, 1567–1577, doi:10.1897/08-375.1.
31. Huang Y; Wang Q; Gao J; Lin Z; Bañuelos G; Yuan L; Yin X. Daily dietary selenium intake in a high selenium area of Enshi, China. *Nutrients* **2013**, 5, 700–710, doi:10.3390/nu5030700.
32. Steinbrenner H; Duntas LH; Rayman MP. The role of selenium in Type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox Biol.* **2022**, 50, 102236, doi:10.1016/j.redox.2022.102236.
33. Wazir SM; Ghobrial I. Copper deficiency, a new triad: Anemia, leucopenia, and myeloneuropathy. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* **2017**, 7, 265–268, doi:10.1080/20009666.2017.1351289.
34. Rondanelli M; Faliva MA; Infantino V; Gasparri C; Iannello G; Perna S; Riva A; Petrangolini G; Tartara A; Peroni G. Copper as dietary supplement for bone metabolism: A review. *Nutrients* **2021**, 13, 2246, doi:10.3390/nu13072246.
35. Urso E; Maffia M. Behind the link between copper and angiogenesis: Established mechanisms and an overview on the role of vascular copper transport systems. *J Vasc Res.* **2015**, 52, 172–196, doi:10.1159/000438485.
36. Bandmann O; Weiss KH; Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* **2015**, 14, 103–113, doi:10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
37. Dubois-Deruy E; Peugnet V; Turkieh A; Pinet F. Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants.* **2020**, 9, 864, doi:10.3390/antiox9090864.
38. Vincent JB. Chromium: Celebrating 50 years as an essential element? *Dalton Trans.* **2010**, 39, 3787–3794.
39. Proctor DM; Bhat V; Suh M; Reichert H; Jiang X; Thompson CM. Inhalation cancer risk assessment for environmental exposure to hexavalent chromium: Comparison of margin-of-exposure and linear extrapolation approaches. *Regul Toxicol Pharmacol.* **2021**, 124, 104969, doi:10.1016/j.yrtph.2021.104969.
40. Erikson KM; Aschner M; Carver PL. Manganese: Its role in disease and health. In *Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic*; De Gruyter, Berlin, Boston, **2019**; pp. 253–266.
41. Miah MR; Ijomone OM; Okoh COA; Ijomone OK; Akingbade GT; Ke T; Krum B; da Cunha Martins A; Akinyemi A; Aranoff N. The effects of manganese overexposure on brain health. *Neurochem Int.* **2020**, 135, 104688, doi:10.1016/j.neuint.2020.104688.

42. Johannes L; Fu C-Y; Schwarz G. Molybdenum cofactor deficiency in humans. *Molecules*. **2022**, 27, 6896, doi:10.3390/molecules27206896.
43. Schwarz G; Belaidi AA; Sigel A; Sigel H; Sigel R. Molybdenum in human health and disease. In *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*; Springer, Dordrecht, Netherlands, 2013; Vol. 13, pp. 415–450.
44. World Health Organization. Arsenic: Fact sheet. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/arsenic> (accessed on 2 June 2025).
45. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Schrenk D; Bignami M; Bodin L; et al. Update of the risk assessment of inorganic arsenic in food. *EFSA J*. **2024**, 22, e8488, doi:10.2903/j.efsa.2024.8488.
46. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Statement on tolerable weekly intake for cadmium. *EFSA J*. **2011**, 9, 1975, doi:10.2903/j.efsa.2011.1975.
47. World Health Organization. *Preventing Disease through Healthy Environments: Exposure to Cadmium—A Major Public Health Concern*; World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2019. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CED-PHE-EPE-19-4-3> (accessed on 2 June 2025).
48. World Health Organization. Lead poisoning. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health> (accessed on 2 June 2025).
49. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on lead in food. *EFSA J*. **2010**, 8, 1570, doi:10.2903/j.efsa.2010.1570.
50. U.S. Environmental Protection Agency. Learn about lead. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA, 2025. Available online: <https://www.epa.gov/lead/learn-about-lead> (accessed on 2 June 2025).
51. World Health Organization. Mercury and health. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health> (accessed on 2 June 2025).
52. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *EFSA J*. **2012**, 10, 2985, doi:10.2903/j.efsa.2012.2985.
53. Agency, U.S.E.P. Health effects of exposures to mercury; U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA, **2025**. Available online: <https://www.epa.gov/mercury/health-effects-exposures-mercury> (accessed on 2 June 2025).
54. Guo Q; Cai J; Qu Q; Cheang I; Shi J; Pang H; Li X. Association of blood trace elements levels with cardiovascular disease in US adults: NHANES 2011–2016. *Biol Trace Elem Res*. **2024**, 202, 3037–3050, doi:10.1007/s12011-023-03913-8.
55. Meng X; Wang Y; Wang H; Nie H; Cheng B; Cao H; Li X; Wang S; Chen G; Tao F. The association between essential trace element mixture and atherosclerotic cardiovascular disease risk among Chinese community-dwelling older adults. *Environ Sci Pollut Res*. **2022**, 29, 90351–90363, doi:10.1007/s11356-022-22066-0.
56. Vera E; Vallvé J-C; Linares V; Paredes S; Ibarretxe D; Bellés M. Serum levels of trace elements... in patients with rheumatoid arthritis. *Biol Trace Elem Res*. **2025**, 203, 3570–3584, doi:10.1007/s12011-024-04434-8.
57. Wechselberger C; Messner B; Bernhard D. The role of trace elements in cardiovascular diseases. *Toxics*. **2023**, 11, 956, doi:10.3390/toxics11120956.
58. Barragán R; Sánchez-González C; Aranda P; Sorlí JV; Asensio EM; Portolés O; Ortega-Azorín C; Villamil LV; Coltell O; Llopis J; et al. Single and combined associations of plasma and urine essential trace elements. *Antioxidants* **2022**, 11, 1991, doi:10.3390/antiox11101991.
59. Mohammadifard N; Humphries KH; Gotay C; Mena-Sánchez G; Salas-Salvadó J; Esmailzadeh A; Ignaszewski A; Sarrafzadegan N. Trace minerals intake: Risks and benefits for

- cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **2019**, *59*, 1334–1346, doi:10.1080/10408398.2017.1406332.
60. Nigra AE; Ruiz-Hernandez A; Redon J; Navas-Acien A; Tellez-Plaza M. Environmental metals and cardiovascular disease in adults: A systematic review beyond lead and cadmium. *Curr Environ Health Rep.* **2016**, *3*, 416–433, doi:10.1007/s40572-016-0117-9.
 61. Chowdhury R; Ramond A; O’Keeffe LM; Shahzad S; Kunutsor SK; Muka T; Gregson J; Willeit P; Warnakula S; Khan H. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2018**, *362*, k3310, doi:10.1136/bmj.k3310.
 62. Dubey P; Thakur V; Chattopadhyay M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients* **2020**, *12*, 1864, doi:10.3390/nu12061864.
 63. Jia M-J; Chen L. Effect of trace elements and nutrients on diabetes and its complications: A Mendelian randomization study. *Front Nutr.* **2024**, *11*, 1439217, doi:10.3389/fnut.2024.1439217.
 64. Cancarini A; Fostinelli J; Napoli L; Gilberti ME; Apostoli P; Semeraro F. Trace elements and diabetes: Assessment of levels in tears and serum. *Exp Eye Res.* **2017**, *154*, 47–52, doi:10.1016/j.exer.2016.10.020.
 65. Zhang H; Yan C; Yang Z; Zhang W; Niu Y; Li X; Qin L; Su Q. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol.* **2017**, *40*, 91–96, doi:10.1016/j.jtemb.2016.12.017.
 66. Praveena S; Pasula S; Sameera K. Trace elements in diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res.* **2013**, *7*, 1863–1865, doi:10.7860/JCDR/2013/5464.3335.
 67. Sanjeevi N; Freeland-Graves J; Beretvas NS; Sachdev PK. Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Clin Diagn Res.* **2018**, *12*, OE01–OE08, doi:10.7860/JCDR/2018/35026.11541.
 68. Chen YW; Yang CY; Huang CF; Hung DZ; Leung YM; Liu SH. Heavy metals, islet function and diabetes development. *Islets* **2009**, *1*, 169–176, doi:10.4161/isl.1.3.9262.
 69. Lefta RM; Hjazzi A; Skakodub AA; Dham A; Sapaev IB; Khlewee IH; Alawadi AH; Alsaalamy A; Habash RT; Lari Najafi M. A systematic review and meta-analysis of the association between exposure to potentially toxic elements and gestational diabetes mellitus. *Environ Sci Eur.* **2024**, *36*, 49, doi:10.1186/s12302-024-00878-w.
 70. Yan M; Song Y; Wong CP; Hardin K; Ho E. Zinc deficiency alters DNA damage response genes in normal human prostate epithelial cells. *J Nutr.* **2008**, *138*, 667–673, doi:10.1093/jn/138.4.667.
 71. Finney L; Vogt S; Fukai T; Glesne D. Copper and angiogenesis: unravelling a relationship key to cancer progression. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* **2009**, *36*, 88–94, doi:10.1111/j.1440-1681.2008.04969.x.
 72. Lossow K; Schwarz M; Kipp AP. Are trace element concentrations suitable biomarkers for the diagnosis of cancer? *Redox Biol.* **2021**, *42*, 101900, doi:10.1016/j.redox.2021.101900.
 73. Szwiec M; Marciniak W; Derkacz R; Huzarski T; Gronwald J; Cybulski C; Dębniak T; Jakubowska A; Lener M; Falco M; et al. Serum selenium level predicts 10-year survival after breast cancer. *Nutrients* **2021**, *13*, 953, doi:10.3390/nu13030953.
 74. Sandsveden M; Nilsson E; Borgquist S; Rosendahl AH; Manjer J. Prediagnostic serum selenium levels in relation to breast cancer survival and tumor characteristics. *Int J Cancer* **2020**, *147*, 2424–2436, doi:10.1002/ijc.33031.
 75. Lobb RJ; Jacobson GM; Cursons RT; Jameson MB. The interaction of selenium with chemotherapy and radiation on normal and malignant human mononuclear blood cells. *Int J Mol Sci.* **2018**, *19*, 3167, doi:10.3390/ijms19103167.
 76. Evans SO; Khairuddin PF; Jameson MB. Optimising selenium for modulation of cancer treatments. *Anticancer Res.* **2017**, *37*, 6497–6509, doi:10.21873/anticancer.12106.

77. Rambod M; Pasyar N; Ramzi M. The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. **2018**, 33, 14–21, doi:10.1016/j.ejon.2018.01.007.
78. Ribeiro SM de F; Braga CBM; Peria FM; Martinez EZ; Rocha JJR da; Cunha SFC. Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. *Einstein (São Paulo)* **2017**, 15, 24–28, doi:10.1590/S1679-45082017AO3830.
79. Kim HS; Kim YJ; Seo YR. An overview of carcinogenic heavy metal: molecular toxicity mechanism and prevention. *J Cancer Prev*. **2015**, 20, 232–240, doi:10.15430/JCP.2015.20.4.232.
80. Parida L; Patel TN. Systemic impact of heavy metals and their role in cancer development: a review. *Environ Monit Assess*. **2023**, 195, 766, doi:10.1007/s10661-023-11399-z.
81. Coradduzza D.; Congiargiu A.; Azara E.; Mammani I.M.A.; De Miglio M.R.; Zinellu A.; Carru C.; Medici S. Heavy metals in biological samples of cancer patients: A systematic literature review. *BioMetals* **2024**, 37, 803–817, doi:10.1007/s10534-024-00583-4.
82. Wei R.; Wei P.; Yuan H.; Yi X.; Aschner M.; Jiang Y.; Li S. Inflammation in metal-induced neurological disorders and neurodegenerative diseases. *Biol Trace Elem Res*. **2024**, 202, 4459–4481, doi:10.1007/s12011-023-04041-z.
83. Prasad A.S. Zinc: Role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **2009**, 12, 646–652, doi:10.1097/MCO.0b013e3283312956.
84. Rana M.; Sharma A.K. Cu and Zn interactions with A β peptides: Consequence of coordination on aggregation and formation of neurotoxic soluble A β oligomers. *Metallomics* **2019**, 11, 64–84, doi:10.1039/C8MT00203G.
85. Mathys Z.K.; White A.R. Copper and Alzheimer's disease. In: *Neurotoxicity of Metals; Advances in Neurobiology*, vol. 18; Springer, Cham, Switzerland, **2017**; pp. 199–216, doi:10.1007/978-3-319-60189-2_10.
86. Ward R.J.; Dexter D.T.; Crichton R.R. Iron, neuroinflammation and neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. **2022**, 23, 7267, doi:10.3390/ijms23137267.
87. Pajarillo E.; Nyarko-Danquah I.; Adinew G.; Rizor A.; Aschner M.; Lee E. Neurotoxicity mechanisms of manganese in the central nervous system. *Adv Neurotoxicol* **2021**, 5, 215–238, doi:10.1016/bs.ant.2020.11.003.
88. Pillai R.; Uyehara-Lock J.H.; Bellinger F.P. Selenium and selenoprotein function in brain disorders. *IUBMB Life* **2014**, 66, 229–239, doi:10.1002/iub.1262.
89. Murumulla L.; Bandaru L.J.M.; Challa S. Heavy metal mediated progressive degeneration and its noxious effects on brain microenvironment. *Biol Trace Elem Res*. **2024**, 202, 1411–1427, doi:10.1007/s12011-023-03778-x.
90. Carmona A.; Roudeau S.; Ortega R. Molecular mechanisms of environmental metal neurotoxicity: A focus on the interactions of metals with synapse structure and function. *Toxics* **2021**, 9, 198, doi:10.3390/toxics9090198.
91. Cheng H.; Yang B.; Ke T.; Li S.; Yang X.; Aschner M.; Chen P. Mechanisms of metal-induced mitochondrial dysfunction in neurological disorders. *Toxics* **2021**, 9, 142, doi:10.3390/toxics9060142.
92. Zhou R.; Zhao J.; Li D.; Chen Y.; Xiao Y.; Fan A.; Chen X.-T.; Wang H.-L. Combined exposure of lead and cadmium leads to the aggravated neurotoxicity through regulating the expression of histone deacetylase 2. *Chemosphere* **2020**, 252, 126589, doi:10.1016/j.chemosphere.2020.126589.
93. Bjørklund G.; Aaseth J.; Ajsuvakova O.P.; Nikonorov A.A.; Skalny A.V.; Skalnaya M.G.; Tinkov A.A. Molecular interaction between mercury and selenium in neurotoxicity. *Coord Chem Rev*. **2017**, 332, 30–37, doi:10.1016/j.ccr.2016.10.009.
94. Gombart A.F.; 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.

95. Bego T.; Meseldžić N.; Prnjavorac B.; Prnjavorac L.; Marjanović D.; Azevedo R.; Pinto E.; Duro M.; Couto C.; Almeida A. Association of trace element status in COVID-19 patients with disease severity. *J Trace Elem Med Biol.* **2022**, *74*, 127055, doi:10.1016/j.jtemb.2022.127055.
96. de Jesus J.R.; de Araújo Andrade T. Understanding the relationship between viral infections and trace elements from a metallomics perspective: Implications for COVID-19. *Metallomics* **2020**, *12*, 1912–1930, doi:10.1039/d0mt00220h.
97. Du Laing G.; Petrovic M.; Lachat C.; De Boevre M.; Klingenberg G.J.; Sun Q.; De Saeger S.; De Clercq J.; Ide L.; Vandekerckhove L.; et al. Course and survival of COVID-19 patients with comorbidities in relation to the trace element status at hospital admission. *Nutrients* **2021**, *13*, 3304, doi:10.3390/nu13103304.
98. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants? *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* **2021**, *10*, 33, doi:10.1186/s43088-021-00123-w.
99. Sharma P.; Reddy P.K.; Kumar B. Trace element zinc, a nature's gift to fight unprecedented global pandemic COVID-19. *Biol Trace Elem Res.* **2021**, *199*, 3213–3221, doi:10.1007/s12011-020-02462-8.
100. Taheri M.; Bahrami A.; Habibi P.; Nouri F. A review on the serum electrolytes and trace elements role in the pathophysiology of COVID-19. *Biol Trace Elem Res.* **2021**, *199*, 2475–2481, doi:10.1007/s12011-020-02377-4.
101. Domingo J.L.; Marquès M. The effects of some essential and toxic metals/metalloids in COVID-19: A review. *Food Chem Toxicol.* **2021**, *152*, 112161, doi:10.1016/j.fct.2021.112161.
102. Weaver A.K.; Head J.R.; Gould C.F.; Carlton E.J.; Remais J.V. Environmental factors influencing COVID-19 incidence and severity. *Annu Rev Public Health* **2022**, *43*, 271–291, doi:10.1146/annurev-publhealth-052120-101420.
103. Passarelli S.; Free C.M.; Shepon A.; Beal T.; Batis C.; Golden C.D. Global estimation of dietary micronutrient inadequacies: A modelling analysis. *Lancet Glob Health* **2024**, *12*, e1590–e1599, doi:10.1016/S2214-109X(24)00276-6.
104. Combs G.F. Selenium in global food systems. *Br J Nutr.* **2001**, *85*, 517–547, doi:10.1079/BJN2000280.
105. Konzade R.; Koenig W.; Heier M.; Schneider A.; Grill E.; Peters A.; Thorand B. Prevalence and predictors of subclinical micronutrient deficiency in German older adults: Results from the population-based KORA-Age study. *Nutrients* **2017**, *9*, 1276, doi:10.3390/nu9121276.
106. Kennedy G.; Nantel G.; Shetty P. The scourge of “hidden hunger”: Global dimensions of micronutrient deficiencies. *Food Nutr Agric.* **2003**, *32*, 8–16.
107. World Health Organization. Ambition and action in nutrition: 2016–2025; World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2017. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512435> (accessed on 2 June 2025).
108. World Health Organization; Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Safety evaluation of certain contaminants in food: Prepared by the ninety-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*. WHO and FAO, Geneva, Switzerland, 2024. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240092525> (accessed on 2 June 2025).
109. Victora C.G.; Christian P.; Vidaletti L.P.; Gatica-Domínguez G.; Menon P.; Black R.E. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: Variable progress towards an unfinished agenda. *Lancet* **2021**, *397*, 1388–1399, doi:10.1016/S0140-6736(21)00394-9.
110. Dwyer J.T.; Wiemer K.L.; Dary O.; Keen C.L.; King J.C.; Miller K.B.; Philbert M.A.; Tarasuk V.; Taylor C.L.; Gaine P.C.; Jarvis A.B.; Bailey R.L. Fortification and health: Challenges and opportunities. *Adv Nutr.* **2015**, *6*, 124–131, doi:10.3945/an.114.007443.

111. Olson R.; Gavin-Smith B.; Ferraboschi C.; Kraemer K. Food fortification: The advantages, disadvantages and lessons from Sight and Life programs. *Nutrients* **2021**, *13*, 1118, doi:10.3390/nu13041118.
112. Muthayya S.; Rah J.H.; Sugimoto J.D.; Roos F.F.; Kraemer K.; Black R.E. The global hidden hunger indices and maps: An advocacy tool for action. *PLoS One* **2013**, *8*, e67860, doi:10.1371/journal.pone.0067860.
113. Tam E.; Keats E.C.; Rind F.; Das J.K.; Bhutta Z.A. Micronutrient supplementation and fortification interventions on health and development outcomes among children under-five in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* **2020**, *12*, 289, doi:10.3390/nu12020289.
114. Bhutta Z.A.; Das J.K.; Rizvi A.; Gaffey M.F.; Walker N.; Horton S.; Webb P.; Lartey A.; Black R.E. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: What can be done and at what cost? *Lancet* **2013**, *382*, 452–477, doi:10.1016/S0140-6736(13)60996-4.
115. Ngwenya S.; Mashau N.S.; Mudau A.G.; Mhlongo S.E.; Traoré A.N. Community perceptions on health risks associated with toxic chemical pollutants in Kwekwe City, Zimbabwe: A qualitative study. *Environ Health Insights* **2024**, *18*, 11786302241260487, doi:10.1177/11786302241260487.
116. Heng Y.Y.; Asad I.; Coleman B.; Menard L.; Benki-Nugent S.; Were F.H.; Karr C.J.; McHenry M.S. Heavy metals and neurodevelopment of children in low and middle-income countries: A systematic review. *PLoS One* **2022**, *17*, e0265536, doi:10.1371/journal.pone.0265536.
117. Kabir F.; Chowdhury S. Arsenic removal methods for drinking water in the developing countries: Technological developments and research needs. *Environ Sci Pollut Res.* **2017**, *24*, 24102–24120, doi:10.1007/s11356-017-0240-7.
118. Abubakar I.R.; Maniruzzaman K.M.; Dano U.L.; AlShihri F.S.; AlShammari M.S.; Ahmed S.M.S.; Al-Gehlani W.A.G.; Alrawaf T.I. Environmental sustainability impacts of solid waste management practices in the Global South. *Int J Environ Res Public Health* **2022**, *19*, 12717, doi:10.3390/ijerph191912717.
119. Chowdhury S.; Mazumder M.A.J.; Al-Attas O.; Husain T. Heavy metals in drinking water: Occurrences, implications, and future needs in developing countries. *Sci Total Environ.* **2016**, *569–570*, 476–488, doi:10.1016/j.scitotenv.2016.06.166.
120. Joseph L.; Jun B.-M.; Flora J.R.V.; Park C.M.; Yoon Y. Removal of heavy metals from water sources in the developing world using low-cost materials: A review. *Chemosphere* **2019**, *229*, 142–159, doi:10.1016/j.chemosphere.2019.04.198.
121. Baudry, J.; Kopp, J.F.; Boeing, H.; Kipp, A.P.; Schwerdtle, T.; Schulze, M.B. Changes of Trace Element Status during Aging: Results of the EPIC-Potsdam Cohort Study. *Eur. J. Nutr.* **2020**, *59*, 3045–3058, doi:10.1007/s00394-019-02143-w.
122. World Health Organization. Anaemia in women and children. 2025. Available online: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/anaemia_in_women_and_children (accessed on 30 June 2025).
123. Schwalfenberg, G.K.; Genuis, S.J. Vitamin D, Essential Minerals, and Toxic Elements: Exploring Interactions between Nutrients and Toxicants in Clinical Medicine. *Scientific World Journal* **2015**, *2015*, 318595, doi:10.1155/2015/318595.
124. Beal, T.; Ortenzi, F.; Fanzo, J. Estimated Micronutrient Shortfalls of the EAT–Lancet Planetary Health Diet. *Lancet Planet. Health* **2023**, *7*, e233–e237, doi:10.1016/S2542-5196(23)00006-2.
125. Beal, T.; Ortenzi, F. Priority Micronutrient Density in Foods. *Front. Nutr.* **2022**, *9*, 806566, doi:10.3389/fnut.2022.806566.
126. Beal, T.; Manohar, S.; Miachon, L.; Fanzo, J. Nutrient-Dense Foods and Diverse Diets Are Important for Ensuring Adequate Nutrition across the Life Course. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2024**, *121*, e2319007121, doi:10.1073/pnas.2319007121.

127. Gibbs, J.; Cappuccio, F.P. Common Nutritional Shortcomings in Vegetarians and Vegans. *Dietetics* **2024**, *3*, 114–128, doi:10.3390/dietetics3020010.
128. Xing, Y.; Gao, S.; Zhang, X.; Zang, J. Dietary Heme-Containing Proteins: Structures, Applications, and Challenges. *Foods* **2022**, *11*, 3594, doi:10.3390/foods11223594.
129. Sobiecki, J.G.; Appleby, P.N.; Bradbury, K.E.; Key, T.J. High Compliance with Dietary Recommendations in a Cohort of Meat Eaters, Fish Eaters, Vegetarians, and Vegans: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Oxford Study. *Nutr. Res.* **2016**, *36*, 464–477, doi:10.1016/j.nutres.2015.12.016.
130. Hunt, J.R. Bioavailability of Iron, Zinc, and Other Trace Minerals from Vegetarian Diets. *Am. J. Clin. Nutr.* **2003**, *78*, 633S–639S, doi:10.1093/ajcn/78.3.633S.
131. Iguacel, I.; Miguel-Berges, M.L.; Gómez-Bruton, A.; Moreno, L.A.; Julián, C. Veganism, Vegetarianism, Bone Mineral Density, and Fracture Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr. Rev.* **2019**, *77*, 1–18, doi:10.1093/nutrit/nuy045.
132. Gibson, R.S.; Raboy, V.; King, J.C. Implications of Phytate in Plant-Based Foods for Iron and Zinc Bioavailability, Setting Dietary Requirements, and Formulating Programs and Policies. *Nutr. Rev.* **2018**, *76*, 793–804, doi:10.1093/nutrit/nuy028.
133. Eveleigh, E.R.; Coneyworth, L.J.; Avery, A.; Welham, S.J.M. Vegans, Vegetarians, and Omnivores: How Does Dietary Choice Influence Iodine Intake? A Systematic Review. *Nutrients* **2020**, *12*, 1606, doi:10.3390/nu12061606.
134. Hoeflich, J.; Hollenbach, B.; Behrends, T.; Hoeg, A.; Stosnach, H.; Schomburg, L. The Choice of Biomarkers Determines the Selenium Status in Young German Vegans and Vegetarians. *Br. J. Nutr.* **2010**, *104*, 1601–1604, doi:10.1017/S0007114510002618.
135. Willett, W.; Rockström, J.; Loken, B.; Springmann, M.; Lang, T.; Vermeulen, S.; Garnett, T.; Tilman, D.; DeClerck, F.; Wood, A.; et al. Food in the Anthropocene: The EAT–Lancet Commission on Healthy Diets from Sustainable Food Systems. *Lancet* **2019**, *393*, 447–492, doi:10.1016/S0140-6736(18)31788-4.
136. Hirvonen, K.; Bai, Y.; Headey, D.; Masters, W.A. Affordability of the EAT–Lancet Reference Diet: A Global Analysis. *Lancet Glob. Health* **2020**, *8*, e59–e66, doi:10.1016/S2214-109X(19)30447-4.
137. Kaur, D.; Rasane, P.; Singh, J.; Kaur, S.; Kumar, V.; Mahato, D.K.; Dey, A.; Dhawan, K.; Kumar, S. Nutritional Interventions for Elderly and Considerations for the Development of Geriatric Foods. *Curr. Aging Sci.* **2019**, *12*, 15–27, doi:10.2174/1874609812666190521110548.
138. Holt, P.R.; Moment, G.B. Effects of Aging Upon Intestinal Absorption. In *Nutritional Approaches to Aging Research*; CRC Press, Boca Raton, FL, USA, **2018**; pp. 157–175, doi:10.1201/9781351075121-8.
139. Norman, K.; Haß, U.; Pirlich, M. Malnutrition in Older Adults—Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients* **2021**, *13*, 2764, doi:10.3390/nu13082764.
140. Besora-Moreno, M.; Llauradó, E.; Tarro, L.; Solà, R. Social and Economic Factors and Malnutrition or the Risk of Malnutrition in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients* **2020**, *12*, 737, doi:10.3390/nu12030737.
141. Adeola, F.O. Global Impact of Chemicals and Toxic Substances on Human Health and the Environment. In *Handbook of Global Health*; Kickbusch, I.; Ganten, D.; Moeti, M., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, **2021**; pp. 2227–2256, doi:10.1007/978-3-030-45009-0_96.
142. Dauvergne, P. *The Shadows of Consumption: Consequences for the Global Environment*; 1st ed.; The MIT Press, Cambridge, MA, USA, **2008**, doi:10.7551/mitpress/7706.001.0001.
143. Wuana, R.A.; Okieimen, F.E. Heavy Metals in Contaminated Soils: A Review of Sources, Chemistry, Risks and Best Available Strategies for Remediation. *ISRN Ecol.* **2011**, *2011*, 402647, doi:10.5402/2011/402647.
144. Lerner, S. *Sacrifice Zones: The Front Lines of Toxic Chemical Exposure in the United States*; 2nd ed.; The MIT Press, Cambridge, MA, USA, **2012**, doi:10.7551/mitpress/8157.001.0001.

145. Winichagoon, P.; Margetts, B.M.; Romieu, I.; Dossus, L.; Willett, W. The Double Burden of Malnutrition in Low- and Middle-Income Countries. In *Energy Balance and Obesity*; IARC, Lyon, France, **2017**; pp. 8–16.
146. Poti, J.M.; Braga, B.; Qin, B. Ultra-Processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health—Processing or Nutrient Content? *Curr. Obes. Rep.* **2017**, *6*, 420–431, doi:10.1007/s13679-017-0285-4.
147. Popkin, B.M. Nutrition, Agriculture and the Global Food System in Low and Middle Income Countries. *Food Policy* **2014**, *47*, 91–96, doi:10.1016/j.foodpol.2014.05.001.
148. Agénor, P.-R. Caught in the Middle? The Economics of Middle-Income Traps. *J. Econ. Surv.* **2017**, *31*, 771–791, doi:10.1111/joes.12175.
149. Quintero Santofimio, V.; Amaral, A.F.S.; Feary, J. Occupational Exposures in Low- and Middle-Income Countries: A Scoping Review. *PLOS Glob. Public Health* **2024**, *4*, e0003888, doi:10.1371/journal.pgph.0003888.
150. Kesavachandran, C.N.; Fareed, M.; Pathak, M.K.; Bihari, V.; Mathur, N.; Srivastava, A.K.; Whitacre, D.M. Adverse Health Effects of Pesticides in Agrarian Populations of Developing Countries. In *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*; Springer, New York, NY, USA, **2009**; Vol. 200, pp. 33–52, doi:10.1007/978-1-4419-0028-9_2.
151. Fanzo J; Marshall Q; Dobermann D; Wong J; Merchan RI; Jaber MI; Souza A; Verjee N; Davis K. Integration of nutrition into extension and advisory services. *Food Nutr Bull.* **2015**, *36*, 120–137, doi:10.1177/0379572115586783.
152. Romanelli C; Cooper D; Campbell-Lendrum D; Maiero M; Karesh WB; Hunter D; Golden CD. *Connecting Global Priorities: Biodiversity and Human Health—A State of Knowledge Review*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, **2015**.
153. Allen LH; Carriquiry AL; Murphy SP. Perspective: Proposed harmonized nutrient reference values for populations. *Adv Nutr.* **2020**, *11*, 469–483, doi:10.1093/advances/nmz096.
154. O'Neill LM; Dwyer JT; Bailey RL; Reidy KC; Saavedra JM. Harmonizing micronutrient intake reference ranges for dietary guidance and menu planning in complementary feeding. *Curr Dev Nutr.* **2020**, *4*, nzaa017, doi:10.1093/cdn/nzaa017.
155. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Guidance for establishing and applying tolerable upper intake levels for vitamins and essential minerals. *EFSA J.* **2024**, *22*, e9052, doi:10.2903/j.efsa.2024.9052.
156. EFSA Scientific Committee. Update: Use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J.* **2017**, *15*, e04658, doi:10.2903/j.efsa.2017.4658.
157. EFSA Scientific Committee. Statement on the applicability of the margin of exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. *EFSA J.* **2012**, *10*, 2578, doi:10.2903/j.efsa.2012.2578.
158. Shim J-S; Oh K; Kim HC. Dietary assessment methods in epidemiologic studies. *Epidemiol Health* **2014**, *36*, e2014009, doi:10.4178/epih/e2014009.
159. Kirk D; Catal C; Tekinerdogan B. Precision nutrition: A systematic literature review. *Comput Biol Med.* **2021**, *133*, 104365, doi:10.1016/j.combiomed.2021.104365.
160. Bailey RL; Stover PJ. Precision nutrition: The hype is exceeding the science and evidentiary standards needed to inform public health recommendations for prevention of chronic disease. *Annu Rev Nutr.* **2023**, *43*, 385–407, doi:10.1146/annurev-nutr-061021-025153.
161. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for zinc. *EFSA J.* **2014**, *12*, 3844, doi:10.2903/j.efsa.2014.3844.
162. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for selenium. *EFSA J.* **2014**, *12*, 3846, doi:10.2903/j.efsa.2014.3846.
163. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for iron. *EFSA J.* **2015**, *13*, 4254, doi:10.2903/j.efsa.2015.4254.

164. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for copper. *EFSA J.* **2015**, *13*, 4253, doi:10.2903/j.efsa.2015.4253.
165. Picó, C.; Serra, F.; Rodríguez, A.M.; Keijer, J.; Palou, A. Biomarkers of nutrition and health: New tools for new approaches. *Nutrients* **2019**, *11*, 1092, doi:10.3390/nu11051092.
166. Behera, S.N.; Xian, H.; Balasubramanian, R. Human health risk associated with exposure to toxic elements in mainstream and sidestream cigarette smoke. *Sci. Total Environ.* **2014**, *472*, 947–956, doi:10.1016/j.scitotenv.2013.11.063.
167. Singh, S.; Dhyani, S.; Pujari, P.R. Coal-fired thermal power plants and mercury risks: Status and impacts to realize Minamata Convention promises. *Anthropocene Sci.* **2023**, *1*, 419–427, doi:10.1007/s44177-023-00042-8.
168. Aggett, P.; Nordberg, G.F.; Nordberg, M.; Costa, M. Essential metals: Assessing risks from deficiency and toxicity. In *Handbook on the Toxicology of Metals*, 5th ed.; Elsevier/Academic Press, Amsterdam, Netherlands, **2022**; pp. 385–406, doi:10.1016/B978-0-12-823292-7.00020-6.
169. Jain, K.K. *The Handbook of Biomarkers*, 2nd ed.; Springer, New York, NY, USA, **2017**, doi:10.1007/978-1-4939-7431-3.
170. Kirchgessner, M.; He, J.; Windisch, W. Homeostatic adjustments of iodine metabolism and tissue iodine to widely varying iodine supply in 125I labeled rats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* **1999**, *82*, 238–250, doi:10.1046/j.1439-0396.1999.00232.x.
171. Rayman, M.P. Selenoproteins and Human Health: Insights from Epidemiological Data. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **2009**, *1790*, 1533–1540, doi:10.1016/j.bbagen.2009.03.014.
172. Chawla, R.; Filippini, T.; Loomba, R.; Cilloni, S.; Dhillon, K.S.; Vinceti, M. Exposure to a High Selenium Environment in Punjab, India: Biomarkers and Health Conditions. *Sci. Total Environ.* **2020**, *719*, 134541, doi:10.1016/j.scitotenv.2019.134541.
173. Hussain, H.; Selamat, R.; Kuay, L.K.; Md Zain, F.; Jalaludin, M.Y. Urinary Iodine: Biomarker for Population Iodine Nutrition. En: *Biochemical Testing—Clinical Correlation and Diagnosis*; IntechOpen, London, UK, **2019**, doi:10.5772/intechopen.84969.
174. Hlucny, K.; Alexander, B.M.; Gerow, K.; Larson-Meyer, D.E. Reflection of Dietary Iodine in the 24 h Urinary Iodine Concentration, Serum Iodine and Thyroglobulin as Biomarkers of Iodine Status: A Pilot Study. *Nutrients* **2021**, *13*, 2520, doi:10.3390/nu13082520.
175. Baydar, E.; Dabak, M. Serum Iron as an Indicator of Acute Inflammation in Cattle. *J. Dairy Sci.* **2014**, *97*, 222–228, doi:10.3168/jds.2013-6939.
176. World Health Organization. *WHO Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Individuals and Populations*; WHO: Geneva, Switzerland, **2020**.
177. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Lead*; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, USA, **2020**.
178. World Health Organization; United Nations Environment Programme. *Guidance for Identifying Populations at Risk from Mercury Exposure*; WHO/UNEP: Geneva, Switzerland, **2008**.
179. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Cadmium*; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, USA, **2012**.
180. World Health Organization. *Arsenic in Drinking-Water: Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality*; WHO: Geneva, Switzerland, **2001**.
181. García-Lestón, J.; Méndez, J.; Pásaro, E.; Laffon, B. Genotoxic effects of lead: An updated review. *Environ. Int.* **2010**, *36*, 623–636, doi:10.1016/j.envint.2010.04.011.
182. Walsh, A. The application of atomic absorption spectra to chemical analysis. *Spectrochim. Acta* **1955**, *7*, 108–117, doi:10.1016/0371-1951(55)80013-6.
183. Heumann, K.G. Isotope-dilution ICP-MS for trace element determination and speciation: From a reference method to a routine method? *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 318–329, doi:10.1007/s00216-003-2325-z.

184. Davison, C.; Beste, D.; Bailey, M.; Felipe-Sotelo, M. Expanding the boundaries of atomic spectroscopy at the single-cell level: Critical review of SP-ICP-MS, LIBS and LA-ICP-MS advances for the elemental analysis of tissues and single cells. *Anal. Bioanal. Chem.* **2023**, *415*, 6931–6950, doi:10.1007/s00216-023-04721-8.
185. Zhang, Y.; Prasad, A.S. Trace elements and healthcare: A bioinformatics perspective. In *Translational Informatics in Smart Healthcare; Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1005; Springer, Singapore, **2017**; pp. 63–98, doi:10.1007/978-981-10-5717-5_4.
186. Cabral, M.; Kuxhaus, O.; Eichelmann, F.; Kopp, J.F.; Alker, W.; Hackler, J.; Kipp, A.P.; Schwerdtle, T.; Haase, H.; Schomburg, L.; Schulze, M.B. Trace element profile and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: Results from the EPIC-Potsdam cohort study. *Eur. J. Nutr.* **2021**, *60*, 3267–3278, doi:10.1007/s00394-021-02494-3.
187. Doroszkiewicz, J.; Farhan, J.A.; Mroczo, J.; Winkel, I.; Perkowski, M.; Mroczo, B. Common and trace metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 15721, doi:10.3390/ijms242115721.
188. Wang, F.; Zheng, J.; Cheng, J.; Zou, H.; Li, M.; Deng, B.; Luo, R.; Wang, F.; Huang, D.; Li, G. Personalized nutrition: A review of genotype-based nutritional supplementation. *Front. Nutr.* **2022**, *9*, 992986, doi:10.3389/fnut.2022.992986.
189. Bai, S.; Zhang, M.; Tang, S.; Li, M.; Wu, R.; Wan, S.; Chen, L.; Wei, X.; Feng, S. Effects and impact of selenium on human health, a review. *Molecules* **2025**, *30*, 50, doi:10.3390/molecules30010050.
190. Berger, M.M.; Amrein, K.; Barazzoni, R.; Bindels, L.; Bretón, I.; Calder, P.C.; Cappa, S.; Cuerda, C.; D'Amelio, P.; de Man, A.; Delzenne, N.M.; Forbes, A.; Genton, L.; Gombart, A.F.; Joly, F.; Laviano, A.; Matthys, C.; Phyto, P.P.; Ravasco, P.; Serlie, M.J.; Shenkin, A.; Stoffel, N.U.; Talwar, D.; van Zanten, A.R.H. The science of micronutrients in clinical practice—Report on the ESPEN symposium. *Clin. Nutr.* **2024**, *43*, 268–283, doi:10.1016/j.clnu.2023.12.006.
191. Chouraqui, J.-P. Risk assessment of micronutrients deficiency in vegetarian or vegan children: Not so obvious. *Nutrients* **2023**, *15*, 2129, doi:10.3390/nu15092129.
192. Higuera, J.M.; Santos, H.M.; Oliveira, A.F.; Nogueira, A.R.A. Animal and vegetable protein burgers: Bromatological analysis, mineral composition, and bioaccessibility evaluation. *ACS Food Sci. Technol.* **2021**, *1*, 1821–1829, doi:10.1021/acsfoodscitech.1c00215.
193. Taylor, V.; Goodale, B.; Raab, A.; Schwerdtle, T.; Reimer, K.; Conklin, S.; Karagas, M.R.; Francesconi, K.A. Human exposure to organic arsenic species from seafood. *Sci. Total Environ.* **2017**, *580*, 266–282, doi:10.1016/j.scitotenv.2016.12.113.
194. Sun, Y.; Liu, B.; Rong, S.; Zhang, J.; Du, Y.; Xu, G.; Snetselaar, L.G.; Wallace, R.B.; Lehmler, H.-J.; Bao, W. Association of seafood consumption and mercury exposure with cardiovascular and all-cause mortality among US adults. *JAMA Netw. Open.* **2021**, *4*, e2136367, doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.36367.
195. Uddin, S.; Khanom, S.; Islam, M.R. Mercury contamination in food—An overview. En: *Mercury Toxicity*; Springer, Singapore, **2023**; pp. 33–70, doi:10.1007/978-981-99-7719-2_2.
196. Rehman, U.U.; Khan, S.; Muhammad, S. Associations of potentially toxic elements (PTEs) in drinking water and human biomarkers: A case study from five districts of Pakistan. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2018**, *25*, 27912–27923, doi:10.1007/s11356-018-2755-y.
197. González-Antuña, A.; Camacho, M.; Henríquez-Hernández, L.A.; Boada, L.D.; Almeida-González, M.; Zumbado, M.; Luzardo, O.P. Simultaneous quantification of 49 elements associated to e-waste in human blood by ICP-MS for routine analysis. *MethodsX* **2017**, *4*, 328–334, doi:10.1016/j.mex.2017.10.001.
198. Rehman, K.; Fatima, F.; Waheed, I.; Akash, M.S.H. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J. Cell. Biochem.* **2018**, *119*, 157–184, doi:10.1002/jcb.26234.

199. Dutta, S.; Gorain, B.; Choudhury, H.; Roychoudhury, S.; Sengupta, P. Environmental and occupational exposure of metals and female reproductive health. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2022**, *29*, 62067–62092, doi:10.1007/s11356-021-16581-9.
200. Zwolak, I. The role of selenium in arsenic and cadmium toxicity: An updated review of scientific literature. *Biol. Trace Elem. Res.* **2020**, *193*, 44–63, doi:10.1007/s12011-019-01691-w.
201. Komarova T.; McKeating D.; Perkins A.V.; Tinggi U. Trace element analysis in whole blood and plasma for reference levels in a selected Queensland population, Australia. *Int J Environ Res Public Health.* **2021**, *18*, 2652, doi:10.3390/ijerph18052652.
202. Hoet P.; Jacquerye C.; Deumer G.; Lison D.; Haufrond V. Reference values of trace elements in blood and/or plasma in adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med.* **2021**, *59*, 729–742, doi:10.1515/cclm-2020-1019.
203. Jørgensen L.H.; Sindahl C.H.; Pedersen L.; Nielsen F.; Jensen T.K.; Tolstrup J.; Ekholm O.; Grandjean P. Reference intervals for trace elements in the general Danish population and their dependence on serum proteins. *Scand J Clin Lab Invest.* **2021**, *81*, 523–531, doi:10.1080/00365513.2021.1959050.
204. Cesbron A.; Sausseureau E.; Mahieu L.; Couland I.; Guerbet M.; Goullé J.P. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* **2013**, *37*, 401–405, doi:10.1093/jat/bkt046.
205. Heitland P.; Köster H.D. Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. *J Trace Elem Med Biol.* **2021**, *64*, 126706, doi:10.1016/j.jtemb.2020.126706.
206. Stojavljević A.; Jagodić J.; Vujotić L.; Borković-Mitić S.; Rašić-Milutinović Z.; Jovanović D.; Gavrović-Jankulović M.; Manojlović D. Reference values for trace essential elements in the whole blood and serum samples of the adult Serbian population: Significance of selenium deficiency. *Environ Sci Pollut Res.* **2020**, *27*, 1397–1405, doi:10.1007/s11356-019-06936-8.
207. France Štiglic A.; Falnoga I.; Briški A.S.; Žavbi M.; Osredkar J.; Skitek M.; Marc J. Reference intervals of 24 trace elements in blood, plasma and erythrocytes for the Slovenian adult population. *Clin Chem Lab Med.* **2024**, *62*, 946–957, doi:10.1515/cclm-2023-0731.
208. Perrais M.; Trächsel B.; Lenglet S.; Pruijm M.; Ponte B.; Vogt B.; Augsburg M.; Rousson V.; Bochud M.; Thomas A. Reference values for plasma and urine trace elements in a Swiss population-based cohort. *Clin Chem Lab Med.* **2024**, doi:10.1515/cclm-2023-1433.
209. CDC; National Center for Environmental Health (U.S.), Division of Laboratory Sciences. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Volume Three: Analysis of Pooled Serum Samples for Select Chemicals, NHANES 2005–2016*. CDC, Atlanta, GA, USA, 2021.
210. Fernández-Villa C.; Rigueira L.; López-Alonso M.; Larrán B.; Orjales I.; Herrero-Latorre C.; Miranda M. Identification of patterns of trace mineral deficiencies in dairy and beef cattle herds in Spain. *Animals* **2025**, *15*, 2480, doi:10.3390/ani15172480.
211. Orjales, I.; Herrero-Latorre, C.; Miranda, M.; Rey-Crespo, F.; Rodríguez-Bermúdez, R.; López-Alonso, M. Evaluation of trace element status of organic dairy cattle. *Animal* **2018**, *12*, 1296–1305, doi:10.1017/S1751731117002890.
212. Blanco-Penedo, I.; Bedito, J.L.; Shore, R.F.; Miranda, M.; García-Vaquero, M.; López-Alonso, M. Influence of farm type (organic, conventional and intensive) on toxic metal accumulation in calves in NW Spain. *Agron. Res.* **2009**, *7* (Special Issue II), 578–584.
213. López-Alonso, M.; Rey-Crespo, F.; Herrero-Latorre, C.; Miranda, M. Identifying sources of metal exposure in organic and conventional dairy farming. *Chemosphere* **2017**, *185*, 1048–1055, doi:10.1016/j.chemosphere.2017.07.112.
214. Orjales, I.; López-Alonso, M.; Miranda, M.; Alaiz-Moretón, H.; Resch, C.; López, S. Dairy cow nutrition in organic farming systems. Comparison with the conventional system. *Animal* **2019**, *13*, 1084–1093, doi:10.1017/S1751731118002392.

215. Rey-Crespo, F.; Miranda, M.; López-Alonso, M. Essential trace and toxic element concentrations in organic and conventional milk in NW Spain. *Food Chem. Toxicol.* **2013**, *55*, 513–518, doi:10.1016/j.fct.2013.01.040.
216. Rodríguez-Bermúdez, R.; López-Alonso, M.; Miranda, M.; Fouz, R.; Orjales, I.; Herrero-Latorre, C. Chemometric authentication of the organic status of milk on the basis of trace element content. *Food Chem.* **2018**, *240*, 686–693, doi:10.1016/j.foodchem.2017.08.011.
217. Cedeño, Y.; López-Alonso, M.; Miranda, M. Hepatic concentrations of copper and other metals in dogs with and without chronic hepatitis. *J. Small Anim. Pract.* **2016**, *57*, 703–709, doi:10.1111/jsap.12591.
218. Cedeño, Y.; Miranda, M.; Orjales, I.; Herrero-Latorre, C.; Suárez, M.; Luna, D.; López-Alonso, M. Serum concentrations of essential trace and toxic elements in healthy and disease-affected dogs. *Animals* **2020**, *10*, 1052, doi:10.3390/ani10061052.
219. Cedeño, Y.; Miranda, M.; Orjales, I.; Herrero-Latorre, C.; Suárez, M.; Luna, D.; López-Alonso, M. Trace element levels in serum are potentially valuable diagnostic markers in dogs. *Animals* **2020**, *10*, 2316, doi:10.3390/ani10122316.
220. López-Mateo, C.; Marcos-Rodríguez, R.; Díaz-Rodríguez, F.; Fernandez-Marcos, M.L. Forms of toxic and trace metals in grassland soils of Galicia, Spain. *Span. J. Soil Sci.* **2023**, *13*, 11201, doi:10.3389/sjss.2023.11201.
221. Mejuto-Martí, M.; Bollain-Rodríguez, M.; Herrero-Latorre, C.; Bermejo-Martínez, F. Selenium content of vegetables, fruits, and cereals in Galicia (Northwest Spain). *J. Agric. Food Chem.* **1988**, *36*, 293–295, doi:10.1021/jf00080a013.
222. Sales, N.M.R.; Pelegrini, P.B.; Goersch, M.C. Nutrigenomics: Definitions and advances of this new science. *J. Nutr. Metab.* **2014**, *2014*, 202759, doi:10.1155/2014/202759.
223. Velho, M.V.; Pinheiro, R.; Rodrigues, A.S. The Atlantic diet—Origin and features. *Int. J. Food Stud.* **2016**, *5*, 106–119, doi:10.7455/ijfs/5.1.2016.a10.
224. Oliveira, A.; Lopes, C.; Rodríguez-Artalejo, F. Adherence to the Southern European Atlantic Diet and occurrence of nonfatal acute myocardial infarction. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *92*, 211–217, doi:10.3945/ajcn.2009.29075.
225. Casanueva Freijó, F. *Bases científicas de la dieta atlántica*; Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico, Universidad de Santiago de Compostela: Santiago de Compostela, Spain, **2020**.
226. García-Gómez, B.; Rivas-Casais, A.; Lorences-Touzón, R.; Piedrafita-Páez, N.; Muñoz-Ferreiro, N.; Vázquez-Oderiz, L.; Romero-Rodríguez, Á. Adherence to and knowledge about the Atlantic Diet pattern in the senior population of the Galician region (NW-Spain). *J. Funct. Foods* **2022**, *91*, 105015, doi:10.1016/j.jff.2022.105015.
227. Calvo-Malvar, M.; Leis, R.; Benítez-Estévez, A.J.; Sánchez-Castro, J.; Gude, F. A randomised, family-focused dietary intervention to evaluate the Atlantic Diet: The GALIAT study protocol. *BMC Public Health* **2016**, *16*, 820, doi:10.1186/s12889-016-3441-y.
228. Porto-Arias, J.J.; Lorenzo, T.; Lamas, A.; Regal, P.; Cardelle-Cobas, A.; Cepeda, A. Food patterns and nutritional assessment in Galician university students. *J. Physiol. Biochem.* **2018**, *74*, 119–126, doi:10.1007/s13105-017-0582-0.
229. Carballo-Casla, A.; Stefler, D.; Ortola, R.; Chen, Y.; Knuppel, A.; Kubinova, R.; Pajak, A.; Rodríguez-Artalejo, F.; Brunner, E.J.; Bobak, M. The Southern European Atlantic Diet and all-cause and cause-specific mortality: A European multicohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2024**, *31*, 358–367, doi:10.1093/eurjpc/zwad370.
230. da Costa, G.G.; da Conceição Nepomuceno, G.; da Silva Pereira, A.; Teixeira Simões, B.F. Worldwide dietary patterns and their association with socioeconomic data: An ecological exploratory study. *Global Health* **2022**, *18*, 31, doi:10.1186/s12992-022-00820-w.
231. Dirección Xeral de Saúde Pública. *Encuesta sobre los hábitos alimentarios de la población adulta gallega*; Consellería de Sanidad, Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, Spain, **2007**.

232. Tukey, J.W. *Exploratory Data Analysis*; Addison-Wesley: Reading, MA, USA, **1977**.
233. Fay, M.P.; Proschan, M.A. Wilcoxon–Mann–Whitney or t-test? On assumptions for hypothesis tests and multiple interpretations of decision rules. *Stat. Surv.* **2010**, *4*, 1–39, doi:10.1214/09-SS051.
234. Dodge, Y. Kruskal–Wallis test. In *The Concise Encyclopedia of Statistics*; Springer: New York, NY, USA, **2008**; pp. 288–290, doi:10.1007/978-0-387-32833-1_216.
235. Jolliffe, I.T. *Principal Component Analysis*; 2nd ed.; Springer: New York, NY, USA, **2002**; doi:10.1007/b98835.
236. Massart, D.L.; Kaufman, L. Hierarchical clustering methods. In *The Interpretation of Analytical Chemical Data by the Use of Cluster Analysis*; Massart, D.L.; Kaufman, L., Eds.; Wiley, New York, NY, USA, **1983**; pp. 75–101.
237. Deming, S.N.; Michotte, Y.; Massart, D.L.; Kaufman, L.; Vandeginste, B.G.M. *Chemometrics: A Textbook*; Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, **1988**.
238. García-Gómez, B.; Rivas-Casais, A.; Lorences-Touzón, R.; Piedrafita-Páez, N.; Muñoz-Ferreiro, N.; Vázquez-Oderiz, L.; Romero-Rodríguez, Á. Adherence to and knowledge about the Atlantic diet pattern in the senior population of the Galician region (NW-Spain). *J. Funct. Foods* **2022**, *91*, 105015, doi:10.1016/j.jff.2022.105015.
239. Trichopoulou, A.; Costacou, T.; Bamia, C.; Trichopoulos, D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 2599–2608, doi:10.1056/NEJMoa025039.
240. Mayo Clinic Laboratories. *Test catalog—Alphabetical (C)*. 2025. Available online: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/alphabetical/C> (accessed on 16 April 2025).
241. Johnson, C.C.; Fordyce, F.M.; Rayman, M.P. Factors controlling the distribution of selenium in the environment and their impact on health and nutrition. *Proc. Nutr. Soc.* **2010**, *69*, 119–132, doi:10.1017/S0029665109991807.
242. Stoffaneller, R.; Morse, N.L. A review of dietary selenium intake and selenium status in Europe and the Middle East. *Nutrients* **2015**, *7*, 1494–1537, doi:10.3390/nu7031494.
243. Combs, G.F. Selenium in global food systems. *Br. J. Nutr.* **2001**, *85*, 517–547, doi:10.1079/BJN2000280.
244. Rayman, M.P. Selenium intake, status, and health: A complex relationship. *Hormones* **2020**, *19*, 9–14, doi: 10.1007/s42000-019-00125-5
245. Alexander, J.; Olsen, A.K. Selenium—A scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr. Res.* **2023**, *67*, doi: 10.29219/fnr.v67.10320
246. Turck, D.; Bohn, T.; Castenmiller, J.; de Henauw, S.; Hirsch-Ernst, K.I.; Knutsen, H.K.; Maciuk, A.; Mangelsdorf, I.; McArdle, H.J.; Peláez, C.; et al. Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium. *EFSA J.* **2023**, *21*, e7704, doi:10.2903/j.efsa.2023.7704.
247. Alfthan, G.; Euroola, M.; Ekholm, P.; Venäläinen, E.R.; Root, T.; Korkalainen, K.; Hartikainen, H.; Salminen, P.; Hietaniemi, V.; Aspila, P.; et al. Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population. *J Trace Elem Med Biol.* **2015**, *31*, 142–147, doi:10.1016/j.jtemb.2014.04.009.
248. Adadi, P.; Barakova, N.V.; Muravyov, K.Y.; Krivoschapkina, E.F. Designing selenium functional foods and beverages: A review. *Food Res. Int.* **2019**, *120*, 708–725, doi: 10.1016/j.foodres.2018.11.029.
249. Stojšavljević, A.; Jagodić, J.; Vujotić, L.; Borković-Mitić, S.; Rašić-Milutinović, Z.; Jovanović, D.; Gavrović-Jankulović, M.; Manojlović, D. Reference values for trace essential elements in the whole blood and serum samples of the adult Serbian population: Significance of selenium deficiency. *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2020**, *27*, 1397–1405, doi:10.1007/s11356-019-06936-8.

250. Orjales, I.; Herrero-Latorre, C.; Miranda, M.; Rey-Crespo, F.; Rodríguez-Bermúdez, R.; López-Alonso, M. Evaluation of trace element status of organic dairy cattle. *Animal* **2018**, *12*, 1296–1305, doi:10.1017/S1751731117002890.
251. Blanco-Penedo, I.; Shore, R.F.; Miranda, M.; Benedito, J.L.; López-Alonso, M. Factors affecting trace element status in calves in NW Spain. *Livest. Sci.* **2009**, *123*, 198–208, doi:10.1016/j.livsci.2008.11.011.
252. Palomares, R.A. Trace minerals supplementation with great impact on beef cattle immunity and health. *Animals* **2022**, *12*, 2839, doi:10.3390/ani12202839.
253. Zheng, Y.; Xie, T.; Li, S.; Wang, W.; Wang, Y.; Cao, Z.; Yang, H. Effects of selenium as a dietary source on performance, inflammation, cell damage, and reproduction of livestock induced by heat stress: A review. *Front. Immunol.* **2022**, *12*, 820853, doi:10.3389/fimmu.2021.820853.
254. Pavlovic, Z.; Miletic, I.; Zekovic, M.; Nikolic, M.; Glibetic, M. Impact of selenium addition to animal feeds on human selenium status in Serbia. *Nutrients* **2018**, *10*, 225, doi:10.3390/nu10020225.
255. Fontelles, C.C.; Ong, T.P. Selenium and breast cancer risk: Focus on cellular and molecular mechanisms. *Adv. Cancer Res.* **2017**, *136*, 173–192, doi:10.1016/bs.acr.2017.08.001.
256. Cai, X.; Wang, C.; Yu, W.; Fan, W.; Wang, S.; Shen, N.; Wu, P.; Li, X.; Wang, F. Selenium exposure and cancer risk: An updated meta-analysis and meta-regression. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 19213, doi:10.1038/srep19213.
257. Szwiec, M.; Marciniak, W.; Derkacz, R.; Huzarski, T.; Gronwald, J.; Cybulski, C.; Dębniak, T.; Jakubowska, A.; Lener, M.; Falco, M.; et al. Serum selenium level predicts 10-year survival after breast cancer. *Nutrients* **2021**, *13*, 953, doi:10.3390/nu13030953.
258. Sandsveden, M.; Nilsson, E.; Borgquist, S.; Rosendahl, A.H.; Manjer, J. Prediagnostic serum selenium levels in relation to breast cancer survival and tumor characteristics. *Int. J. Cancer* **2020**, *147*, 2424–2436, doi:10.1002/ijc.33031.
259. Schöttker, B.; Holleczer, B.; Hybsier, S.; Köhrle, J.; Schomburg, L.; Brenner, H. Strong associations of serum selenoprotein P with all-cause mortality and mortality due to cancer, cardiovascular, respiratory and gastrointestinal diseases in older German adults. *Eur. J. Epidemiol.* **2024**, *39*, 121–136, doi:10.1007/s10654-023-01091-4.
260. Lamberg, B.-A. Endemic goitre—Iodine deficiency disorders. *Ann. Med.* **1991**, *23*, 367–372, doi:10.3109/07853899109148075.
261. Phillips, D.I. Iodine, milk, and the elimination of endemic goitre in Britain: The story of an accidental public health triumph. *J. Epidemiol. Community Health* **1997**, *51*, 391–393, doi:10.1136/jech.51.4.391.
262. Cui, T.; Wang, W.; Chen, W.; Pan, Z.; Gao, S.; Tan, L.; Pearce, E.N.; Zimmermann, M.B.; Shen, J.; Zhang, W. Serum iodine is correlated with iodine intake and thyroid function in school-age children from a sufficient-to-excessive iodine intake area. *J. Nutr.* **2019**, *149*, 1012–1018, doi:10.1093/jn/nxy325.
263. Jin, X.; Jiang, P.; Liu, L.; Jia, Q.; Liu, P.; Meng, F.; Zhang, X.; Guan, Y.; Pang, Y.; Lu, Z.; et al. The application of serum iodine in assessing individual iodine status. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* **2017**, *87*, 807–814, doi:10.1111/cen.13421.
264. Pan, Z.; Cui, T.; Chen, W.; Gao, S.; Pearce, E.N.; Wang, W.; Chen, Y.; Guo, W.; Tan, L.; Shen, J.; et al. Serum iodine concentration in pregnant women and its association with urinary iodine concentration and thyroid function. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* **2019**, *90*, 711–718, doi:10.1111/cen.13945.
265. FAO. *Contribution of Terrestrial Animal Source Food to Healthy Diets for Improved Nutrition and Health Outcomes*; Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy, **2023**, doi:10.4060/cc3912en.

266. Beal, T.; Ortenzi, F.; Fanzo, J. Estimated micronutrient shortfalls of the EAT–Lancet Planetary Health Diet. *Lancet Planet. Health* **2023**, *7*, e233–e237, doi:10.1016/S2542-5196(23)00006-2.
267. Lönnerdal, B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr.* **2000**, *130*, 1378S–1383S, doi:10.1093/jn/130.5.1378S.
268. Hunt, J.R. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.* **2003**, *78*, 633S–639S, doi:10.1093/ajcn/78.3.633S.
269. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for zinc. *EFSA J.* **2014**, *12*, 3844, doi:10.2903/j.efsa.2014.3844.
270. Hoffman, R.; Benz, E.J., Jr.; Silberstein, L.E.; Heslop, H.E.; Weitz, J.I.; Anastasi, J.; Salama, M.E.; Abutalib, S.A. *Hematology: Basic Principles and Practice*; 7th ed.; Elsevier, Philadelphia, PA, USA, **2018**.
271. Domellöf, M.; Sjöberg, A. Iron—A Background Article for the Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr. Res.* **2024**, *68*, 10451, doi:10.29219/fnr.v68.10451.
272. Suttle, N.F. *Mineral Nutrition of Livestock*; 5th ed.; CABI, Wallingford, UK, **2022**.
273. Henriksen, C.; Arnesen, E.K. Copper—A Scoping Review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr. Res.* **2023**, *67*, 10322, doi:10.29219/fnr.v67.10322.
274. Altarelli, M.; Ben-Hamouda, N.; Schneider, A.; Berger, M.M. Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment. *Nutr. Clin. Pract.* **2019**, *34*, 504–513, doi:10.1002/ncp.10328.
275. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Copper. *EFSA J.* **2015**, *13*, 4253, doi:10.2903/j.efsa.2015.4253.
276. EFSA NDA Panel. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Molybdenum. *EFSA J.* **2013**, *11*, 3333, doi:10.2903/j.efsa.2013.3333.
277. EFSA NDA Panel. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Manganese. *EFSA J.* **2013**, *11*, 3419, doi:10.2903/j.efsa.2013.3419.
278. Oskarsson, A.; Kippler, M. Molybdenum—A Scoping Review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr. Res.* **2023**, *67*, 10326, doi:10.29219/fnr.v67.10326.
279. Kippler, M.; Oskarsson, A. Manganese—A Scoping Review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food Nutr. Res.* **2024**, *68*, 10367, doi:10.29219/fnr.v68.10367.
280. Linder, M.C. Ceruloplasmin and Other Copper Binding Components of Blood Plasma and Their Functions: An Update. *Metallomics* **2016**, *8*, 887–905, doi:10.1039/C6MT00103C.
281. Alimonti, J.; Bocca, B.; Mannella, E.; Petrucci, F.; Zennaro, F.; Cotichini, R. Assessment of Reference Values for Selected Elements in a Healthy Urban Population. *Ann. Ist. Super. Sanità* **2005**, *41*, 181–187.
282. Margalit, I.; Cohen, E.; Goldberg, E.; Krause, I. Vitamin B12 Deficiency and the Role of Gender: A Cross-Sectional Study of a Large Cohort. *Ann. Nutr. Metab.* **2018**, *72*, 265–271, doi:10.1159/000488326.
283. Wang, L.; Wang, Q.; Sun, J.; Huang, Y.; Zhang, Q.; Wei, L.; Yin, S.; Lai, D. Elevated Plasma Molybdenum Level Increases the Risk of Premature Ovarian Insufficiency through Vascular Endothelial Injury. *Hum. Reprod.* **2025**, *40*, 487–502, doi:10.1093/humrep/deae297.
284. Tang, G.H.; Sholzberg, M. Iron Deficiency Anemia among Women: An Issue of Health Equity. *Blood Rev.* **2024**, *64*, 101159, doi:10.1016/j.blre.2023.101159.
285. Ferrucci, L.; Maggio, M.; Bandinelli, S.; Basaria, S.; Lauretani, F.; Ble, A.; Valenti, G.; Ershler, W.B.; Guralnik, J.M.; Longo, D.L. Low Testosterone Levels and the Risk of Anemia in Older Men and Women. *Arch. Intern. Med.* **2006**, *166*, 1380–1388, doi:10.1001/archinte.166.13.1380.
286. Bo, S.; Durazzo, M.; Gambino, R.; Berutti, C.; Milanesio, N.; Caropreso, A.; Gentile, L.; Cassader, M.; Cavallo-Perin, P.; Pagano, G. Associations of Dietary and Serum Copper with Inflammation, Oxidative Stress, and Metabolic Variables in Adults. *J. Nutr.* **2008**, *138*, 305–310, doi:10.1093/jn/138.2.305.

287. Straub, R.H. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocr. Rev.* **2007**, *28*, 521–574, doi:10.1210/er.2007-0001.
288. Manafa, P.O. Cobalt, Copper, Selenium and Zinc Levels in Pre-Menopausal and Post-Menopausal Women in Nnewi, South-East Nigeria. *Orient J. Med.* **2015**, *27*, 93–98.
289. Baudry, J.; Kopp, J.F.; Boeing, H.; Kipp, A.P.; Schwerdtle, T.; Schulze, M.B. Changes of Trace Element Status during Aging: Results of the EPIC-Potsdam Cohort Study. *Eur. J. Nutr.* **2020**, *59*, 3045–3058, doi:10.1007/s00394-019-02143-w.
290. Vural, Z.; Avery, A.; Kalogiros, D.I.; Coneyworth, L.J.; Welham, S.J.M. Trace Mineral Intake and Deficiencies in Older Adults Living in the Community and Institutions: A Systematic Review. *Nutrients* **2020**, *12*, 1072, doi:10.3390/nu12041072.
291. Kim, G.H.; Lee, H.M. Frequent consumption of certain fast foods may be associated with an enhanced preference for salt taste. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2009**, *22*, 475–480, doi:10.1111/j.1365-277X.2009.00984.x.
292. United Nations Environment Programme. *Era of leaded petrol over: Eliminating a major threat to human and planetary health*. 2021. Available online: <https://www.unep.org/news-and-stories/press-release/era-leaded-petrol-over-eliminating-major-threat-human-and-planetary> (accessed on 16 April 2025).
293. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on arsenic in food. *EFSA J.* **2009**, *7*, 1351, doi:10.2903/j.efsa.2009.1351.
294. Vahter, M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* **2002**, *181–182*, 211–217, doi:10.1016/S0300-483X(02)00285-8.
295. Marano, K.M.; Naufal, Z.S.; Kathman, S.J.; Bodnar, J.A.; Borgerding, M.F.; Garner, C.D.; Wilson, C.L. Cadmium exposure and tobacco consumption: Biomarkers and risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2012**, *64*, 243–252, doi:10.1016/j.yrtph.2012.07.008.
296. Vahter, M.; Åkesson, A.; Lidén, C.; Ceccatelli, S.; Berglund, M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ. Res.* **2007**, *104*, 85–95, doi:10.1016/j.envres.2006.08.003.
297. Chung, J.Y.; Seo, M.S.; Shim, J.Y.; Lee, Y.J. Sex differences in the relationship between blood mercury concentration and metabolic syndrome risk. *J. Endocrinol. Invest.* **2015**, *38*, 65–71, doi:10.1007/s40618-014-0132-3.
298. Thomas, D.J.; Fisher, H.L.; Sumler, M.R.; Mushak, P.; Hall, L.L. Sexual differences in the excretion of organic and inorganic mercury by methyl mercury-treated rats. *Environ. Res.* **1987**, *43*, 203–216, doi:10.1016/S0013-9351(87)80072-5.
299. Islam, M.R.; Akash, S.; Jony, M.H.; Alam, M.N.; Nowrin, F.T.; Rahman, M.M.; Rauf, A.; Thiruvengadam, M. Exploring the potential function of trace elements in human health: A therapeutic perspective. *Mol. Cell. Biochem.* **2023**, *478*, 2141–2171, doi:10.1007/s11010-022-04638-3.
300. Carbajal, Á. *Manual de Nutrición y Dietética*; Departamento de Nutrición, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain, **2013**.
301. Barrea, L.; Verde, L.; Suárez, R.; Frias-Toral, E.; Vázquez, C.A.; Colao, A.; Savastano, S.; Muscogiuri, G. Sex-differences in Mediterranean diet: A key piece to explain sex-related cardiovascular risk in obesity? A cross-sectional study. *J. Transl. Med.* **2024**, *22*, 44, doi:10.1186/s12967-023-04814-z
302. Chambers, S.; Lobb, A.; Butler, L.T.; Traill, W.B. The Influence of Age and Gender on Food Choice: A Focus Group Exploration. *Int. J. Consum. Stud.* **2008**, *32*, 356–365, doi:10.1111/j.1470-6431.2007.00642.x.
303. Morrison, K.T.; Nelson, T.A.; Ostry, A.S. Mapping Spatial Variation in Food Consumption. *Appl. Geogr.* **2011**, *31*, 1262–1267, doi:10.1016/j.apgeog.2010.11.020.

304. Prättälä, R.; Paalanen, L.; Grinberga, D.; Helasoja, V.; Kasmel, A.; Petkeviciene, J. Gender Differences in the Consumption of Meat, Fruit and Vegetables Are Similar in Finland and the Baltic Countries. *Eur. J. Public Health* **2007**, *17*, 520–525, doi:10.1093/eurpub/ckl265.
305. Wardle, J.; Haase, A.M.; Steptoe, A.; Nillapun, M.; Jonwutiwes, K.; Bellis, F. Gender Differences in Food Choice: The Contribution of Health Beliefs and Dieting. *Ann. Behav. Med.* **2004**, *27*, 107–116, doi:10.1207/s15324796abm2702_5.
306. Bes-Rastrollo, M.; Sánchez-Villegas, A.; De la Fuente, C.; De Irala, J.; Martínez, J.; Martínez-González, M.A. Olive Oil Consumption and Weight Change: The SUN Prospective Cohort Study. *Lipids* **2006**, *41*, 249–256, doi:10.1007/s11745-006-5094-6.
307. Juul, F.; Parekh, N.; Martinez-Steele, E.; Monteiro, C.A.; Chang, V.W. Ultra-Processed Food Consumption among US Adults from 2001 to 2018. *Am. J. Clin. Nutr.* **2022**, *115*, 211–221, doi:10.1093/ajcn/nqab305.
308. Dicken, S.; Qamar, S.; Batterham, R.L. Who Consumes Ultra-Processed Food? A Systematic Review of Sociodemographic Determinants of Ultra-Processed Food Consumption from Nationally Representative Samples. *Nutr. Res. Rev.* **2024**, *37*, 416–456, doi:10.1017/S0954422423000240.
309. World Health Organization (WHO). *Status Report on Alcohol Consumption, Harm and Policy Responses in 30 European Countries 2019*; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark, **2019**.
310. Kritz-Silverstein, D.; Bettencourt, R. Egg Consumption: Trends over 48 Years, Patterns across the Lifespan, and Predictors of Intake. *Nutrients* **2025**, *17*, 533, doi:10.3390/nu17030533.
311. Alexander, D.D.; Miller, P.E.; Vargas, A.J.; Weed, D.L.; Cohen, S.S. Meta-Analysis of Egg Consumption and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. *J. Am. Coll. Nutr.* **2016**, *35*, 704–716, doi:10.1080/07315724.2016.1152928.
312. Partearroyo, T.; Samaniego-Vaesken, M.D.L.; Ruiz, E.; Aranceta-Bartrina, J.; Gil, Á.; González-Gross, M.; Ortega, R.M.; Serra-Majem, L.; Varela-Moreiras, G. Current Food Consumption amongst the Spanish ANIBES Study Population. *Nutrients* **2019**, *11*, 2663, doi:10.3390/nu11112663.
313. Delgado, C.L. Rising Consumption of Meat and Milk in Developing Countries Has Created a New Food Revolution. *J. Nutr.* **2003**, *133*, 3907S–3910S, doi:10.1093/jn/133.11.3907S.
314. Cantillo, J.; Martín, J.C.; Román, C. Analysis of the Main Determinants of Away-from-Home Consumption of Fishery and Aquaculture Products in the EU28. *Appetite* **2021**, *163*, 105216, doi:10.1016/j.appet.2021.105216.
315. Bergen, N.; Labonté, R. “Everything Is Perfect, and We Have No Problems”: Detecting and Limiting Social Desirability Bias in Qualitative Research. *Qual. Health Res.* **2020**, *30*, 783–792, doi:10.1177/1049732319889354.
316. Qasrawi, R.; Badrasawi, M.; Al-Halawa, D.A.; Polo, S.V.; Khader, R.A.; Al-Taweel, H.; Alwafa, R.A.; Zahdeh, R.; Hahn, A.; Schuchardt, J.P. Identification and Prediction of Association Patterns between Nutrient Intake and Anemia Using Machine Learning Techniques: Results from a Cross-Sectional Study with University Female Students from Palestine. *Eur. J. Nutr.* **2024**, *63*, 1635–1649, doi:10.1007/s00394-024-03360-8.
317. Turnbull, N.; Nghiep, L.K.; Butsorn, A.; Khotprom, A.; Tudpor, K. Machine Learning Models Identify Micronutrient Intake as Predictors of Undiagnosed Hypertension among Rural Community-Dwelling Older Adults in Thailand: A Cross-Sectional Study. *Front. Nutr.* **2024**, *11*, 1411363, doi:10.3389/fnut.2024.1411363.
318. Paulin, F.V.; Goelzer, L.S.; Müller, P. de T. Vitamin B12 Supplementation and NT-ProBNP Levels in COPD Patients: A Secondary Analysis of a Randomized and Controlled Study in Rehabilitation. *Front. Neurosci.* **2020**, *14*, 740, doi:10.3389/fnins.2020.00740.

319. Rivas, I.; Miranda, M.; Herrero-Latorre, C.; Monte-Secades, R.; López-Alonso, M. Serum Reference Intervals for Essential and Toxic Trace Elements in a Healthy Population: A Basis for Nutritional Monitoring and Clinical Intervention. *Clin. Nutr. ESPEN* **2025**, in press. doi:10.1016/j.clnesp.2025.09.031.
320. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Selenium Fact Sheet for Health Professionals. **2022**. Available online: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> (accessed on 16 April 2025).
321. Kieliszek, M. Selenium—Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. *Molecules* **2019**, *24*, 1298, doi:10.3390/molecules24071298.
322. Godos, J.; Giampieri, F.; Micek, A.; Battino, M.; Forbes-Hernandez, T.Y.; Quiles, J.L.; Grosso, G. Effect of Brazil Nuts on Selenium Status, Blood Lipids, and Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Antioxidants* **2022**, *11*(2), 403, doi:10.3390/antiox11020403.
323. Simon, R.; Lossow, K.; Pellowski, D.; Kipp, K.; Achatz, M.; Klasen, N.; Schwerdtle, T.; Dawczynski, C.; Kipp, A.P. Improving the Selenium Supply of Vegans and Omnivores with Brazil Nut Butter Compared to a Dietary Supplement in a Randomized Controlled Trial. *Eur. J. Nutr.* **2025**, *64*, 74, doi:10.1007/s00394-025-03587-z.
324. Liu, F.; Cottrell, J.J.; Furness, J.B.; Rivera, L.R.; Kelly, F.W.; Wijesiriwardana, U.; Dunshea, F.R. Selenium and Vitamin E Together Improve Intestinal Epithelial Barrier Function and Alleviate Oxidative Stress in Heat-Stressed Pigs. *Exp. Physiol.* **2016**, *101*, 801–810, doi: 10.1113/EP085746.
325. Li, Z.; Wei, C.; Yang, J.; Geng, Y.; Zhu, M.; Xu, T.; Guo, M. High-Fat Intake Induces Gut Microbiota Disorders, Inflammatory Responses and Oxidative Stress in *Nyctereutes procyonoides*. *Animal Diseases* **2024**, *4*, 31, doi:10.1186/s44149-024-00131-0.
326. Qiao, L.; Zhang, X.; Pi, S.; Chang, J.; Dou, X.; Yan, S.; Xu, C. Dietary Supplementation with Biogenic Selenium Nanoparticles Alleviates Oxidative Stress-Induced Intestinal Barrier Dysfunction. *NPJ Sci. Food* **2022**, *6*, 45, doi:10.1038/s41538-022-00145-3.
327. Zimmermann, M.B.; Boelaert, K. Iodine Deficiency and Thyroid Disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2015**, *3*, 286–295, doi:10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
328. Bourre, J.-M.; Paquotte, P. Seafood (Wild and Farmed) for the Elderly: Contribution to the Dietary Intakes of Iodine, Selenium, DHA and Vitamins B12 and D. *J. Nutr. Health Aging* **2008**, *12*, 186–192, doi:10.1007/BF02982617.
329. Brantsaeter, A.L.; Haugen, M.; Thomassen, Y.; Ellingsen, D.G.; Ydersbond, T.A.; Hagve, T.A.; Alexander, J.; Meltzer, H.M. Exploration of Biomarkers for Total Fish Intake in Pregnant Norwegian Women. *Public Health Nutr.* **2010**, *13*(1), 54–62, doi:10.1017/S1368980009005904.
330. Øyen, J.; Aadland, E.K.; Liaset, B.; Fjaere, E.; Dahl, L.; Madsen, L. Lean-Seafood Intake Increases Urinary Iodine Concentrations and Plasma Selenium Levels: A Randomized Controlled Crossover Study. *Eur. J. Nutr.* **2021**, *60*, 1679–1689, doi:10.1007/s00394-020-02366-2.
331. Arosa, V.; Goitia, M.S.; Espada, M.; Irigoyen, L.; Maldonado, G.; Arrizabalaga, J.J.; Donnay, S. Iodine Content of Iodized Salt in Spain. *Endocrine Abstracts* **2017**, *49*, EP1332, doi:10.1530/endoabs.49.EP1332.
332. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). *El yodo en la alimentación*. **2022**. Available online: <https://www.aesan.gob.es> (accessed on 5 April 2025).
333. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Iodized Salt in Baking. *IDD Newsletter* **2009**, *33*, 9–12.
334. Edmonds, J.C.; McLean, R.M.; Williams, S.M.; Skeaff, S.A. Urinary Iodine Concentration of New Zealand Adults Improves with Mandatory Fortification of Bread with Iodised Salt but Not to Predicted Levels. *Eur. J. Nutr.* **2016**, *55*, 1201–1212, doi:10.1007/s00394-015-0933-y.

335. Fischer, L.; Andersson, M.; Brägger, C.; Herter-Aeberli, I. Iodine Intake in the Swiss Population 100 Years after the Introduction of Iodised Salt: A Cross-Sectional National Study in Children and Pregnant Women. *Eur. J. Nutr.* **2024**, *63*, 573–587, doi:10.1007/s00394-023-03287-6.
336. King, J.C.; Brown, K.H.; Gibson, R.S.; Krebs, N.F.; Lowe, N.M.; Siekmann, J.H.; Raiten, D.J. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) – Zinc Review. *J. Nutr.* **2015**, *146*(4), 858S–885S, doi: 10.3945/jn.115.220079.
337. Galy, B.; Conrad, M.; Muckenthaler, M. Mechanisms Controlling Cellular and Systemic Iron Homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2024**, *25*(2), 133–155, doi: 10.1038/s41580-023-00648-1.
338. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). *Contribution of Terrestrial Animal Source Food to Healthy Diets for Improved Nutrition and Health Outcomes – Key Messages*. **2023**, doi.org/10.4060/cc3912en.
339. Gao, Z.Y.; Li, M.M.; Wang, J.; Yan, J.; Zhou, C.C.; Yan, C.H. Blood Mercury Concentration, Fish Consumption and Anthropometry in Chinese Children: A National Study. *Environ. Int.* **2018**, *110*, 14–21, doi: 10.1016/j.envint.2017.08.016.
340. Kagawa, T.; Ohgami, N.; He, T.; Tazaki, A.; Ohnuma, S.; Naito, H.; Yajima, I.; Chen, D.; Deng, Y.; Tamura, T.; et al. Elevated Arsenic Level in Fasting Serum via Ingestion of Fish Meat Increased the Risk of Hypertension in Humans and Mice. *Eur. Heart J. Open* **2023**, *3*, oead074, doi:10.1093/ehjopen/oead074.
341. Brodziak-Dopierała, B.; Fischer, A. Analysis of the Mercury Content in Fish for Human Consumption in Poland. *Toxics* **2023**, *11*, 717, doi:10.3390/toxics11080717.
342. Vergara, E.; Pancetti, F.; Zúñiga, L.; Fabres, K.; Bahamonde, P. Risk Map of Human Intake of Mercury through Fish Consumption in Latin America and the Caribbean. *Front. Sustain. Food Syst.* **2024**, *8*, 1470683, doi:10.3389/fsufs.2024.1470683.
343. Albuquerque, F.E.A.; Herrero-Latorre, C.; Miranda, M.; Júnior, R.A.B.; Oliveira, F.L.C.; Sucupira, M.C.A.; López-Alonso, M. Fish Tissues for Biomonitoring Toxic and Essential Trace Elements in the Lower Amazon. *Environ. Pollut.* **2021**, *283*, 117601, doi: 10.1016/j.envpol.2021.117024.
344. Ghosh, D.; Ghosh, A.; Bhadury, P. Arsenic through Aquatic Trophic Levels: Effects, Transformations and Biomagnification—A Concise Review. *Geosci. Lett.* **2022**, *9*, 20, doi:10.1186/s40562-022-00225-y.
345. Vrščaj, B.; Česnik, H.B.; Velikonja Bolta, Š.; Radeka, S.; Lisjak, K. Pesticide Residues and Heavy Metals in Vineyard Soils of the Karst and Istria. *Land* **2022**, *11*, 2332, doi:10.3390/land11122332.
346. Bertoldi, D.; Villegas, T.R.; Larcher, R.; Santato, A.; Nicolini, G. Arsenic Present in the Soil–Vine–Wine Chain in Vineyards Situated in an Old Mining Area. *Environ. Toxicol. Chem.* **2013**, *32*, 773–779, doi:10.1002/etc.2119.
347. Gibson, R.S.; Bailey, K.B.; Gibbs, M.; Ferguson, E.L. A Review of Phytate, Iron, Zinc, and Calcium Concentrations in Plant-Based Complementary Foods Used in Low-Income Countries and Implications for Bioavailability. *Food Nutr. Bull.* **2010**, *31*, S134–S146, doi:10.1177/15648265100312S206.
348. Marolt, G.; Gričar, E.; Pihlar, B.; Kolar, M. Complex Formation of Phytic Acid with Selected Monovalent and Divalent Metals. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 582746, doi:10.3389/fchem.2020.582746.
349. Kong, S.; Jia, C.; Liu, R.; Wei, X.; Bai, B.; Song, H.; Jiang, H. Mechanisms and Health Implications of Calcium in Reducing Arsenic Bioaccessibility via In Vitro Gastrointestinal Digestion. *Sci. Total Environ.* **2025**, *978*, 179410, doi:10.1016/j.scitotenv.2025.179410.
350. Thakurdesai, A.; Jha, S.K.; Erinkitola, I.; Said, A.; Joshi, T.; Schwandt, M.L.; Vatsalya, V. The Gut–Immune–Liver Axis in Patients with Alcohol Use Disorder and Clinically Low Serum Zinc Levels. *Alcohol: Clin. Exp. Res.* **2024**, *48*, 1740–1752, doi:10.1111/acer.15408.

351. Skalny, A.V.; Skalnaya, M.G.; Grabeklis, A.R.; Skalnaya, A.A.; Tinkov, A.A. Zinc Deficiency as a Mediator of Toxic Effects of Alcohol Abuse. *Eur. J. Nutr.* **2018**, *57*, 2313–2322, doi:10.1007/s00394-017-1584-y.
352. Smith, N.W.; Beal, T. Micronutrient Density of the Global Food Supply. *Food. Front.* **2025**, *6*, 1588–1592, doi: 10.1002/fft2.70023.
353. Drewnowski, A.; Fulgoni, V.L. New Nutrient Rich Food Nutrient Density Models That Include Nutrients and MyPlate Food Groups. *Front. Nutr.* **2020**, *7*, 107, doi:10.3389/fnut.2020.00107.

ANEXOS

ANEXO 1:
APROBACIÓN DO COMITÉ DE ÉTICA DA
INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 19 de enero de 2022 el estudio:

Título: Intervalos de referencia de microminerais esenciais e tóxicos na poboación da provincia de Lugo

Versión: v1

Promotor/a: Rafael Monte Secades

Investigador/a: Rafael Monte Secades

Código de Registro: 2022/034

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (04/02/2022 10:43)
<https://sede.xunta.gal/cve?dcve=SACOC-X4G4-BOAH-OF4O-TQ9Z-CSSN-2P8E-G164-3967-8142-18>



NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.



Xacobeo 21-22

Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Vicepresidenta

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia.

Vicesecretaria

Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria.

Vocales

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Beatriz Bernardez Ferrán. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria

Francisco Campos Pérez. Licenciado en Biología.

Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.

Eva Marcos Doldán. Analista-programadora.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica.

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (04/02/2022 10:43)
<https://sede.xunta.gal/cve?dcve=SAOC-X4G4-BOAH-OF4O-TQSZ-C5SN-2P8E-G164-3967-8142-18>



Xacobeo 21-22

ANEXO 2:
AVALIACIÓN MORFOMÉTRICA E DE
FRECUENCIA DE CONSUMO ALIMENTARIO

CÓDIGO _____ data _____

Datos sociodemográficos, sociolaborais e familiares

P.1. Cal é o seu nivel de estudos?

- Estudos primarios ☐
Estudos secundarios ☐
Estudos formación profesional..... ☐
Estudos universitarios ☐
Estudos universitarios con doutorado..... ☐
Ns/Nc. ☐

P.2. Actualmente, encóntrase vostede?

- Traballando..... ☐ Pasar a P.2.1
En paro, tendo traballado antes..... ☐
Xubilado ou cunha invalidez laboral ☐
En paro, buscando o primeiro emprego..... ☐
Estudando..... ☐ Pasar a P.2.2
Realizando tarefas do fogar ☐
Outra. Especificar: _____ ☐
Non contesta ☐

P.2.1. En que traballa vostede/ Cal foi o seu último emprego?

Anotar emprego _____

P. 2.2. En que traballa/Cal foi o último emprego do cabeza de familia do seu fogar?

Anotar emprego _____

P.3. Cantas persoas viven no seu fogar? (Incluindo ao entrevistado)

Número de persoas _____

P.4. Ingresos familiares (mes)

- 0-400 euros..... ☐
401-600 euros..... ☐
601-1000 euros..... ☐
1001-1500 euros..... ☐
1501-2000 euros..... ☐
2001-2500 euros..... ☐
2501-3000 euros..... ☐
3001-4000 euros ☐
>4000 euros..... ☐
Ns/Nc. ☐

P.5. Con quen vive actualmente?

- Só/soa ☐
En parella ☐
Coa súa parella e fillos ☐
Só cos seus fillos ☐
Coa súa parella, fillos e outros familiares ☐
Con seus pais ☐
Co pai/nai ☐
Cos seus pais e irmáns ☐
Con irmán/a/s ☐
Con outros familiares ☐
Outros. Especificar: _____ ☐
Ns/Nc. ☐

P.6. Cal é o seu estado civil?

- Solteiro/a ☐
En parella ☐
Casado/a ☐
Viúvo/a ☐
Separado/a ☐
Divorciado/a ☐
Ns/Nc..... ☐

P.7. Lugar de residencia

- Rural ☐
Vila ☐
Cidade ☐
Cidade con aldea ☐
Ns/Nc..... ☐

P.8. Intensidade de tráfico onde vive

- Alta ☐
Moderada ☐
Baixa ☐
Ns/Nc..... ☐

P.9. Ten contacto vostede con produtos químicos?

Non incluír produtos habituais de limpeza

- NON..... ☐
No fogar..... ☐
No traballo..... ☐
Nun hobby..... ☐
Outros (especificar _____). ☐
Ns/Nc..... ☐

Anotar cal/es _____

P.20. Quen lla prescribiu ou recomendou?

	Si	Non	Ns/Nc
Medico	☐	☐	☐
Amigo	☐	☐	☐
Familiar	☐	☐	☐
Profesional sanitario non medico.....	☐	☐	☐
Ninguén	☐	☐	☐
Outros	☐	☐	☐

P.21. Que fai vostede coa graxa visible, cando come carne?

Quítaa toda ☐
 Quita a maioría ☐
 Quita unha pouca ☐
 Non quita nada ☐
 Ns/Nc..... ☐

P.22. Cada canto tempo come comidas fritas fóra ou dentro de casa?

A diario ☐
 4-6 veces por semana ☐
 1-3 veces por semana ☐
 Menos dunha vez por semana ☐
 Ns/Nc..... ☐

P.23. Que clase de graxa ou aceite utiliza habitualmente para cociñar/fritir?

Manteiga ☐
 Margarina ☐
 Aceite de oliva ☐
 Outros aceites vexetais ☐
 Mestura de aceite de oliva + aceites vexetais ☐
 Ns/Nc ☐

P.24. Que clase de graxa/aceite utiliza habitualmente para aliñar os alimentos crus ou cociñados?

Aceite de oliva ☐
 Outros aceites vexetais ☐
 Mestura de aceite de oliva + aceites vexetais ☐
 Ns/Nc ☐

P.25. Durante os últimos 12 meses, tomou de forma habitual algún destes alimentos ou suplementos?

	Si	Non	Ns/Nc
Suplementos vitamínico-minerais.....	☐	☐	☐
Leite con vitaminas A+D	☐	☐	☐
Leite con calcio (enriquecido)	☐	☐	☐
Fibra/alimentos con fibra	☐	☐	☐
Probióticos/prebióticos.....	☐	☐	☐

Outros, .Cales?: _____

Indique as marcas _____

P.26. Toma de forma habitual comprimidos ou solucións ("pastillas ou xaropes") de vitaminas ou minerais (ferro ou calcio)?

Nunca ☐
 No pasado (hai mais de 12 meses) ☐
 De forma continua, actualmente..... ☐
 De forma estacional ou por temporadas ☐
 Ns/Nc ☐
 Outros, .Cales?: _____

P.27. Que tipo de sal utiliza?

Normal ☐
 Iodada ☐
 Fluorada ☐
 Mariña ☐
 Ns/Nc ☐

P.28. Consume pemento e outros picantes?

Nunca..... ☐
 Poucas veces ☐
 De forma moderada..... ☐
 De forma habitual..... ☐
 Ns/Nc..... ☐

P.29. Onde come habitualmente?

Restaurante..... ☐
 Comedor no traballo ☐
 Na casa sen usar precociñados ☐
 Na casa usando habitualmente precociñados..... ☐
 Ns/Nc ☐

P.30. Na súa despensa predominan

Os alimentos convencionais ☐
 Os produtos "da casa" (horta, matanza.....)..... ☐
 Os alimentos de proximidade ☐
 Os alimentos ecolóxicos..... ☐
 Ns/Nc ☐

P.31. Ordee de maior (1) a menor (8) a importancia que lle da a que os alimentos que consumen sexan...

Calidade.....
 Prezo
 Frescura
 Naturais.....
 Orixe
 Tenda
 Marca.....
 Outros

P.32. A agua que consume é de ...

Grifo ☐
 Mineral embotellada (indique marca) ☐
 Fonte/pozo..... ☐

Antropometría

Cre que pesa kg _____
Cre que mide cm _____

Medicións

Estatura cm _____
Peso kg. _____
Perímetro abdominal cm _____
Tensión arterial _____

Cuestionario de consumo de alimentos consumidos onte

Indique coa maior precisión posible os alimentos que consumiu onte

ALMORZO	
Alimentos (tipo)	Alimentos (cantidad)
MEDIA MAÑÁ	
Alimentos (tipo)	Alimentos (cantidad)
XANTAR	
Menú e elaboración	Alimentos (cantidad)
MERENDA	
Alimentos (tipo)	Alimentos (cantidad)
CEA	
Menú e elaboración	Alimentos (cantidad)
OUTROS (Aperitivos, tapas, etc)	
Alimentos (tipo)	Alimentos (cantidad)

Considera que o día recollido, corresponde a un día habitual?

Non ☐ Sí ☐ Ns/Nc ☐

En caso de ser NON a resposta, EN QUE FOI DISTINTO?

Alimento		Veces/ día	Veces/ semana	Veces/ mes	Tamaño ración	unidades	inf complem
Cereais e derivados							
Arroz (prato)					P ☐ M ☐ G ☐		
Pan (rebandas)	Branco				P ☐ M ☐ G ☐		
	Integral				P ☐ M ☐ G ☐		
	Molde				P ☐ M ☐ G ☐		
Bolos (unidade)					P ☐ M ☐ G ☐		
Churros (unidade media)							
Galletas (unidade)					P ☐ M ☐ G ☐		
Cereais de almorzo (cunca)					½ chea ☐ Chea ☐		
Pasta (prato)					P ☐ M ☐ G ☐		
Leite e derivados							
Leite	Enteiro				V ☐ C ☐ CG ☐		
	Semidesnatado				V ☐ C ☐ CG ☐		
	Desnatado				V ☐ C ☐ CG ☐		
Crema de leite, flan (unidade)							
Callada, requieixo (unidades)							
Queixo fresco (ración)					P ☐ M ☐ G ☐		
logures fermentados bifidus, lactobacillus, etc (unidade)							
logur (unidade)	Enteiro						
	Desnatado						
Queixos (ración)	Manchego Curado				P ☐ M ☐ G ☐		
	Manchego semicurado, gruyere, emmental				P ☐ M ☐ G ☐		
	Galego				P ☐ M ☐ G ☐		
	Queixo untar, cremoso ou porcións				P ☐ M ☐ G ☐		
Azucres							
Azucres (cullerada)	Azucres branco				PR ☐ PC ☐ SR ☐ SC ☐		
	Azucres moreno				PR ☐ PC ☐ SR ☐ SC ☐		
	Mel				P ☐ S ☐		
	Edulcorantes artificiais (unidades/día)						
Aceites e graxas							
Aceite (cullerada)	Oliva				PR ☐ SR ☐		
	Outros (xirasol, millo, etc)				PR ☐ SR ☐		
Manteiga (porción cafetería)							
Margarina (porción cafetería)							
Verduras e hortalizas							
Indique o número de racións diarias de verduras e hortalizas que consume (sen contar patacas) _____							
Verduras e hortalizas	Patacas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Acelgas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Allo (dentes)						
	Alcachofas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Cebola, ceboliño, allo porro				P ☐ M ☐ G ☐		
	Col, coliflor, repolo				P ☐ M ☐ G ☐		
	Cabaza, cabaciña, berenxena e cogombro				P ☐ M ☐ G ☐		
	Espárragos				P ☐ M ☐ G ☐		
	Espinacas				P ☐ M ☐ G ☐		

Alimento		Veces/ día	Veces/ semana	Veces/ mes	Tamaño ración	unidades	inf complem
Verduras e hortaliñas	Grelas e nabizas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Chicharros/ervellas verdes				P ☐ M ☐ G ☐		
	Xudías, tirabeques				P ☐ M ☐ G ☐		
	Leituga, escarola, endivias				P ☐ M ☐ G ☐		
	Pementos				P ☐ M ☐ G ☐		
	Tomates				P ☐ M ☐ G ☐		
	Champiñóns e cogomelos				P ☐ M ☐ G ☐		
	Olivas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Cenorias				P ☐ M ☐ G ☐		
Legumes							
Indique o número de racións semanais de legumes que consume _____							
Garavanzos					P ☐ M ☐ G ☐		
Fabas, feixóns, etc					P ☐ M ☐ G ☐		
Lentellas					P ☐ M ☐ G ☐		
Froitas							
Indique o número total de racións diarias de froitas que consume _____							
Froitas	Cereixas, guindas e ameixas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Cítricos mandarina, laranja, pomelo, limón				P ☐ M ☐ G ☐		
	Framboesa, amorodo				P ☐ M ☐ G ☐		
	Figos e brevas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Kiwi				P ☐ M ☐ G ☐		
	Mazá				P ☐ M ☐ G ☐		
	Melocotón, albaricoque e nectarina				P ☐ M ☐ G ☐		
	Melón y sandía				P ☐ M ☐ G ☐		
	Pera				P ☐ M ☐ G ☐		
	Plátanos				P ☐ M ☐ G ☐		
	Piña natural						
	Uvas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Froitos secos (ración media 30 g = 4-5 nocex)	Amendoas e abelás				P ☐ M ☐ G ☐	
Pistachos					P ☐ M ☐ G ☐		
Cacahuets					P ☐ M ☐ G ☐		
Noces					P ☐ M ☐ G ☐		
Castañas					P ☐ M ☐ G ☐		
Conservas de froitas	Melocotón e pina en almibre				P ☐ M ☐ G ☐		
	Marmelo e pastas de froitas (prato ½ cheo)						
	Marmelada (porción cafetería)						
Ovos							
Ovos (unidade)					P ☐ M ☐ G ☐		
Carnes e produtos cárnicos							
Indique o número total de racións semanais que consume de carnes vermellas _____ e brancas _____ vermellas (porco, vacún, aña e cabrito); brancas (polo, pavo e coello)							
Porco	Magro				P ☐ M ☐ G ☐		
	Semigraxo				P ☐ M ☐ G ☐		
	Costeleta				P ☐ M ☐ G ☐		

Alimento		Veces/ día	Veces/ semana	Veces/ mes	Tamaño ración	unidades	inf complem
Touciño, touciño entrefrebado					P ☐ M ☐ G ☐		
Año, cabrito					P ☐ M ☐ G ☐		
Coello					P ☐ M ☐ G ☐		
Vacún	Magro				P ☐ M ☐ G ☐		
	Semigraxo				P ☐ M ☐ G ☐		
	Costeleta				P ☐ M ☐ G ☐		
Polo, galiña e pavo	Filetes				P ☐ M ☐ G ☐		
	Enteiro				P ☐ M ☐ G ☐		
Hamburguesa					P ☐ M ☐ G ☐		
Embutidos e derivados cárnicos	Callos ou tripas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Visceras (riles, figado)				P ☐ M ☐ G ☐		
	Chourizo				P ☐ M ☐ G ☐		
	Foie- gras e patés						
	Lacón				P ☐ M ☐ G ☐		
	Xamón cocido				P ☐ M ☐ G ☐		
	Xamón serrano				P ☐ M ☐ G ☐		
	Lomo embuchado				P ☐ M ☐ G ☐		
	Morcilla				P ☐ M ☐ G ☐		
	Salchichas frescas e Frankfurt (unidade)				P ☐ M ☐ G ☐		
Peixe							
Indique o número total de racións semanais que consume de peixe azul ____ e branco ____							
Peixe azul ou graxo	Atún e bonito				P ☐ M ☐ G ☐		
	Ollomol, pancho				P ☐ M ☐ G ☐		
	Bocareu, bocarte, anchoa				P ☐ M ☐ G ☐		
	Faneca e breca				P ☐ M ☐ G ☐		
	Rincha - xarda				P ☐ M ☐ G ☐		
	Congro				P ☐ M ☐ G ☐		
	Xurelo, chicharro ou chincho				P ☐ M ☐ G ☐		
	Castañeta				P ☐ M ☐ G ☐		
	Salmón				P ☐ M ☐ G ☐		
	Salmonetes, barbos				P ☐ M ☐ G ☐		
	Sardiñas, xoubas/ parrochas				P ☐ M ☐ G ☐		
	Troita				P ☐ M ☐ G ☐		
	Bacallau, abadexo, maruca ou lirio				P ☐ M ☐ G ☐		
	Peixe branco	Pescada, carioca, pixota				P ☐ M ☐ G ☐	
Dourada					P ☐ M ☐ G ☐		
Rapante, meiga, linguado					P ☐ M ☐ G ☐		
Robaliza, róbalo					P ☐ M ☐ G ☐		
Mero					P ☐ M ☐ G ☐		
Peixe espada					P ☐ M ☐ G ☐		
Peixe sapo					P ☐ M ☐ G ☐		
Raia, marraxo e quenlla					P ☐ M ☐ G ☐		
Rodaballo				P ☐ M ☐ G ☐			
Moluscos, cefalópodos e crustáceos							
Indique o número total de racións semanais que consume de moluscos, crustáceos e cefalópodos ____							
Polbo					P ☐ M ☐ G ☐		

Alimento		Veces/ día	Veces/ semana	Veces/ mes	Tamaño ración	unidades	inf complem
Ostras					P ☐ M ☐ G ☐		
Percebes					P ☐ M ☐ G ☐		
Mexillóns					P ☐ M ☐ G ☐		
Luras, chocos, choupa, pota, sepia					P ☐ M ☐ G ☐		
Vieiras e zamburiñas					P ☐ M ☐ G ☐		
Ameixas, berberechos - croques					P ☐ M ☐ G ☐		
Cigalas, gambas, lagostinos e camaróns					P ☐ M ☐ G ☐		
Lagosta, lumbrigante					P ☐ M ☐ G ☐		
Nécora, santiaguíño e cangrexo					P ☐ M ☐ G ☐		
Boi e centolo					P ☐ M ☐ G ☐		
Conservas/Semiconservas							
Indique o número total de racións semanais que consume ____							
Conserva atún, bonito					P ☐ M ☐ G ☐		
Conserva sardiñas, agullas, nelas, rincha - xarda					P ☐ M ☐ G ☐		
Conserva de cefalópodos (polbo, lura, choco)					P ☐ M ☐ G ☐		
Conserva de navallas					P ☐ M ☐ G ☐		
Conserva de moluscos: mexillón,berberecho, ameixa e zamburiña					P ☐ M ☐ G ☐		
Afumados					P ☐ M ☐ G ☐		
Anchoas e bocareus					P ☐ M ☐ G ☐		
Bebidas non alcohólicas							
Auga (vaso)							
Bebidas vexetais (solla, arroz, améndoas, etc) INDICAR TIPO					Vaso ☐ Tetra-brick (G) ☐		
Bebidas enerxizantes (tipo "Red Bull") (lata)							
Gasosas e similares					Botella ☐ Vaso ☐ Lata ☐		
Refrescos	light				Botella ☐ Vaso ☐ Lata ☐		
	non light				Botella ☐ Vaso ☐ Lata ☐		
Zumes acabados de exprimer (vaso)	Laranxa,pomelo,limón, etc						
	Outros						
Zumes envasados					Tetra-brick (P) ☐ Vaso ☐ Tetra-brick (G) ☐		
Café							
Té							
Outras infusións							
Bebidas alcohólicas							

Alimento		Veces/ día	Veces/ semana	Veces/ mes	Tamaño ración	unidades	inf complem
Cervexa					1/5 Quinto ☐ ¼ Caña ☐ 1/3 Lata ☐		
Sidra, cava, vermú					Copa ☐ Vaso ☐		
Anises, augardentes e licores doces					Gotas ☐ Chupito ☐ > Chupito ☐		
Viño de mesa (vaso)							
Cofiac, whisky, xenebra, ron e outras (copa)							
Sobremesas							
Xeados (bolas/corte)					P ☐ M ☐ G ☐		
Pastas (unidade)							
Pasteis (unidade)							
Tortas (porción)					P ☐ M ☐ G ☐		
Chocolate, cacao					C ☐ CG ☐		
Chocolatíns e bombóns (unidade)							
Varios							
Pizza (ración)					P ☐ M ☐ G ☐		
Empanada (ración)					M ☐ G ☐		
Patacas fritas e outros snacks (bolsas)					P ☐ M ☐ G ☐		
Algas					P ☐ M ☐ G ☐		

ANEXO 3:
LISTA DE VERIFICACIÓN PARA ESTUDOS
OBSERVACIONAIS EPIDEMIOLOXÍA STROBE

Si/non/NA		páxina
Título e resumo		
Si	Indique, no título ou no resumo, o deseño do estudo	Resumo
Si	Proporcione no resumo unha sinopse informativa e equilibrada do que se fixo e o que se atopou.	Resumo
Introdución		
Si	Indique o fundamento científico da Investigación que se comunica	27-63
Obxectivos		
Si	Indique os obxectivos específicos, incluída calquera hipótese preespecificada	67
Material e métodos		
Deseño do estudo		
Si	Presente os elementos crave do deseño do estudo	69-71
Contexto		
Si	Describa o marco, os lugares e as datas relevantes, incluídos os períodos de recrutamento, exposición, seguimento e recolleita de datos.	69-71
Participantes		
NA	Para estudos de cohortes: proporcione os criterios de elixibilidade, así como as fontes e o método de selección dos participantes. Especifique os métodos de seguimento	
NA	Estudos de casos e controis: proporcione os criterios de elixibilidade, así como as fontes e o proceso diagnóstico dos casos e o de selección dos controis. Proporcione as razóns para a elección de casos e controis.	
Si	Estudos transversais: proporcione os criterios de elixibilidade e as fontes e métodos de selección dos participantes	69-71
NA	Estudos de cohortes apareados. Proporcione os criterios para a formación de parellas e o número de participantes con e sen exposición	
NA	Estudos de casos e controis apareados. Proporcione os criterios para a formación das parellas e o número de controis por cada caso	
Variables		
Si	Defina claramente todas as variables: de resposta, exposicións, predictoras, confusoras e modificadoras do efecto. Se procede, proporcione os criterios diagnósticos	69-71
Fontes de datos/medidas		
Si	Para cada variable de interese, proporcione as fontes de datos e os detalles dos métodos de valoración (medida).	69-71
Si	Si houbese máis dun grupo, especifique a comparabilidade dos procesos de medida	69-71
Sesgos		
Si	Especifique todas as medidas adoptadas para afrontar fontes potenciais de nesgo	75-78

Si/non/NA		páxina
Tamaño da mostra		
SI	Explique como se determinou o tamaño da mostra	75-78
Variables cuantitativas		
Si	Explique como se trataron as variables cuantitativas na análise. Se procede, explique como se categorizaron e por que	75-78
Métodos estatísticos		
Si	Especifique todos os métodos estatísticos, incluídos os empregados para controlar os factores de confusión	75-78
Si	Especifique todos os métodos utilizados para analizar subgrupos e interaccións	75-78
Si	Explique o tratamento dos datos ausentes (missing data)	75-78
NA	Estudo de cohortes: se procede, explique como se afrontan as perdas no seguimento	
NA	Estudios de casos e controis: se procede, explique como se aparearon casos e controis	
Si	Estudios transversais: se procede, especifique como se ten en conta na análise a estratexia da mostraxe	75-78
NA	Describe as análises de sensibilidade	
Resultados		
Participantes		
SI	Número de participantes en cada fase do estudo; por exemplo: cifras dos participantes potencialmente elixibles, os analizados para ser incluídos, os confirmados elixibles, os incluídos no estudo, os que tiveron un seguimento completo e os analizados	81-118
NA	Razóns da perda de participantes en cada fase	
NA	Considere o uso dun diagrama de fluxo	
Datos descritivos		
Si	Características dos participantes no estudo (p. ex., demográficas, clínicas, sociais) e información sobre exposicións e posibles factores de confusión	81-118
Si	Número de participantes con datos ausentes en cada variable de interese	81-118
NA	Estudios de cohortes: resuma o período de seguimento (p. ex., promedio e total)	
Datos das variables de resultado		
NA	Estudios de cohortes: describa o número de eventos do efecto, ou ben proporcione medidas resumo ao longo do tempo	
NA	Estudios de casos e controis: describa o número de participantes en cada categoría de exposición, ou ben proporcione medidas resumo de exposición	
SI	Estudios transversais: describa o número de eventos do efecto, ou ben proporcione medidas resumo	81-118

Si/non/NA		páxina
Resultados principais		
Si	Proporcione estimacións crúas (non axustadas) e, se procede, axustadas por factores de confusión, así como a súa precisión (p. ex., intervalos de confianza do 95%). Especifique os factores de confusión polos que se axusta e as razóns para incluílos	81-118
Si	Se categoriza variables continuas, describa os límites dos intervalos	81-118
NA	Se fose pertinente, valore acompañar as estimacións do risco relativo con estimacións do risco absoluto para un período de tempo relevante	
Outras análises		
Si	Describe outras análises efectuadas (de subgrupos, interaccións ou sensibilidade)	81-118
Discusión		
Resultados clave		
Si	Resuma os resultados principais dos obxectivos do estudo	119-122
Limitacións		
Si	Discuta as limitacións do estudo, tendo en conta posibles fontes de sesgo ou de imprecisión. Razoe tanto sobre a dirección como sobre a magnitude de calquera posible sesgo	119-122
Interpretación		
Si	Proporcione unha interpretación global prudente dos resultados considerando obxectivos, limitacións, multiplicidade de análises, resultados de estudos similares e outras probas empíricas relevantes	119-122
Xenerabilidade		
Si	Discuta a posibilidade de xeneralizar os resultados (validez externa)	119-122
Financiamento		
Si	Especifique o financiamento e o papel dos patrocinadores do estudo e, se procede, do estudo previo no que se basea o presente traballo	119-122

Baseado na declaración STROBE. Lista de puntos esenciais que deben describirse na publicación de estudos observacionais

Sinatura Doutorando

ANEXO 4:
PERMISOS PARA REPRODUCIR
CONTIDOS PUBLICADOS

PERMISO PUBLICACIÓN 1

Publicación N°	I
Título publicación	Trace Mineral Imbalances in Global Health: Challenges, Biomarkers, and the Role of Serum Analysis
Ano publicación	2025
Nome e afiliación autoría	Marta López-Alonso: Departamento de Patoloxía Animal, Facultade de Veterinaria, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España Inés Rivas-Fernández: Escola Universitaria de Enfermería, Servizo Galego de Saúde, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España Marta Miranda: Departamento de Anatomía, Producción Animal e Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultade de Veterinaria, Campus Terra, USC, Lugo, España
Nome revista	Nutrients
DOI	https://doi.org/10.3390/nu17132241
Cita completa	López-Alonso M, Rivas I, Miranda M. Trace Mineral Imbalances in Global Health: Challenges, Biomarkers, and the Role of Serum Analysis. Nutrients 2025; 17(13):2241. doi:10.3390/nu17132241
Contribución do doutorando	Ao tratarse dun artigo de revisión, a contribución da doutoranda consistiu na escrita do manuscrito orixinal, así como parte da súa revisión e a elaboración das figuras
Permiso da editorial	MDPI Open Access Information and Policy All articles published by MDPI are made immediately available worldwide under an open access license. This means the following: • Everyone has free and unlimited access to the full texts of <i>all</i> articles published in MDPI journals; • Everyone is free to reuse the published material if the original article is properly accredited and cited; • Open access publication is supported by the authors' institutes or research funding agencies via the payment of a comparatively low Article Processing Charge (APC) for accepted articles. Permissions No special permission is required to reuse all or part of articles published by MDPI, including figures and tables. For articles published under an open access Creative Common CC BY license, any part of the article may be reused without permission provided that it is clearly cited. The reuse of an article does not imply endorsement from the authors or MDPI. Furthermore, no special permission is required for authors to submit their research to external repositories. This policy extends to all versions of a paper, including its submitted, accepted, and published forms.
Código QR	

PERMISO PUBLICACIÓN 2

Publicación N°	II
Título publicación	Serum reference intervals for essential and toxic trace elements
Ano publicación	2025
Nome e afiliación autoría	Inés Rivas: Escola Universitaria de Enfermería, USC, Campus Terra, Lugo Marta Miranda: Departamento de Patoloxía Animal, Facultade de Veterinaria, USC, Lugo Carlos Herrero-Latorre: Aquatic One Health Research Center (iARCUS), Departamento de Química Analítica, Nutrición e Bromatoloxía, Facultade de Ciencias, USC, Lugo Rafael Monte-Secades: Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo Marta López-Alonso: Departamento de Patoloxía Animal, Facultade de Veterinaria, USC, Lugo
Nome revista	Clinical Nutrition ESPEN
DOI	https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2025.09.031
Cita completa	Rivas I, Miranda M, Herrero-Latorre C, Monte-Secades R, López-Alonso M. Serum reference intervals for essential and toxic trace elements. Clin Nutr ESPEN 2025; In press. doi:10.1016/j.clnesp.2025.09.031.
Contribución do doutorando	Participación no deseño do estudo, análise de datos, interpretación dos resultados. Ademais participou na redacción e revisión final do manuscrito.
Permiso da editorial	Creative Commons. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons CC-BY license, Canonical URL https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ , which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. You are not required to obtain permission to reuse this article.
Código QR	

PERMISO PUBLICACIÓN 3

Publicación N°	III
Título publicación	Observance of the Atlantic Diet in a Healthy Population from Galicia (NW Spain): A Comparative Study Using a New Scale-Based Procedure to Assess Adherence
Ano publicación	2025
Nome e afiliación autoría	Inés Rivas-Fernández: Escola Universitaria de Enfermería, Servizo Galego de Saúde, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España Paula Roade-Pérez: Departamento de Química Analítica Nutrición y Bromatología, Facultade de Veterinaria, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España Marta López-Alonso e Víctor Pereira-Lestayo: Departamento de Patoloxía Animal, Facultade de Veterinaria, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España Rafael Monte-Secades e Rosa Argüeso-Armesto: Hospital Universitario Lucus Augusti, Calle Dr. Ulises Romero 1, 27003 Lugo, España Carlos Herrero-Latorre: Aquatic One Health Research Center (iARCUS), Departamento de Química Analítica Nutrición y Bromatología, Facultade de Ciencias, Universidade de Santiago de Compostela, Campus Terra, 27002 Lugo, España
Nome revista	Foods
DOI	https://doi.org/10.3390/foods14152614
Cita completa	Rivas-Fernández, I.; Roade-Pérez, P.; López-Alonso, M.; Pereira-Lestayo, V.; Monte-Secades, R.; Argüeso-Armesto, R.; Herrero-Latorre, C. Observance of the Atlantic Diet in a Healthy Population from Galicia (NW Spain): A Comparative Study Using a New Scale-Based Procedure to Assess Adherence. Foods 2025, 14, 2614. https://doi.org/10.3390/foods14152614
Contribución do doutorando	O autor foi responsable da análise da adherencia á dieta atlántica, tratamento dos datos e interpretación dos resultados. Ademais, participou na redacción do manuscrito e na revisión final.
Permiso da editorial	MDPI Open Access Information and Policy All articles published by MDPI are made immediately available worldwide under an open access license. This means the following: • Everyone has free and unlimited access to the full texts of <i>all</i> articles published in MDPI journals; • Everyone is free to reuse the published material if the original article is properly accredited and cited; • Open access publication is supported by the authors' institutes or research funding agencies via the payment of a comparatively low Article Processing Charge (APC) for accepted articles. Permissions No special permission is required to reuse all or part of articles published by MDPI, including figures and tables. For articles published under an open access Creative Commons CC BY license, any part of the article may be reused without permission provided that it is clearly cited. The reuse of an article does not imply endorsement from the authors or MDPI. Furthermore, no special permission is required for authors to submit their research to external repositories. This policy extends to all versions of a paper, including its submitted, accepted, and published forms.
QR	



Esta tese doutoral investiga o papel dos microminerais esenciais e tóxicos na saúde humana, centrándose na súa avaliación mediante biomarcadores séricos. A través dunha revisión crítica e tres estudos poboacionais con 500 adultos sans de Lugo, analizáronse as concentracións séricas de 14 elementos, destacando unha deficiencia subóptima de selenio, especialmente en maiores. Paralelamente, desenvolveuse unha nova escala para avaliar a adherencia á dieta atlántica, revelando un consumo insuficiente de peixe, froitas e verduras. Os resultados subliñan que o peixe é o principal predictor de selenio, pero tamén de exposición a mercurio e arsénico. Esta investigación promove estratexias nutricionais personalizadas baseadas en biomarcadores, ofrecendo un marco innovador para a vixilancia en saúde pública.