



**Universidad  
Zaragoza**

# **Trabajo Fin de Grado en Nutrición Humana y Dietética**

Compuestos antioxidantes en los alimentos de origen vegetal y su importancia  
en las dietas antienvjecimiento. Revisión bibliográfica

Antioxidant compounds in plant-based foods and their importance in antiaging  
diet. Bibliographic review

Autor/es

Roberto Garcia Cavero

Director/es

Esther Arias Álvarez

Facultad de Ciencias de la Salud y el Deporte

09/09/21

## INDICE

<b>1. Resumen y abstract .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Definición de dietas y tipos más comunes .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Tipos de dietas específicas y nuevas tendencias .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Dieta antienvjecimiento .....</b>	<b>8</b>
<b>2.4 Intervenciones antienvjecimiento nutricionales actuales .....</b>	<b>9</b>
<b>2.5 Definición estrés oxidativo y antioxidante .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5.1 Fuentes biológicas de radicales libres .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5.2 Antioxidantes .....</b>	<b>14</b>
<b>2.6 Perspectiva de la realción entre antioxidantes y envejecimiento celular .....</b>	<b>18</b>
<b>2.7 Fuentes exógenas de antioxidantes .....</b>	<b>19</b>
<b>3. Justificación y objetivo .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Metodología.....</b>	<b>20</b>
<b>4.2 Fuentes bibliográficas .....</b>	<b>20</b>
<b>4.2 Estrategias de búsqueda y criterios de selección.....</b>	<b>21</b>
<b>5. Resultados .....</b>	<b>22</b>
<b>5.1 Resultados obtenidos.....</b>	<b>22</b>
<b>5.2 Descripción de los estudios incluidos y no incluidos .....</b>	<b>22</b>
<b>6. Discusión .....</b>	<b>27</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>34</b>
<b>8. Valoración personal.....</b>	<b>35</b>
<b>9. Bibliografía .....</b>	<b>35</b>
<b>10. Anexos .....</b>	<b>39</b>
<b>Anexo 1. Resúmenes de los estudios incluidos en la revisión .....</b>	<b>39</b>
<b>Anexo II. Artículos excluidos de la revisión y motivos de exclusión .....</b>	<b>42</b>

## **1. Resumen y abstract**

En la actualidad, la nutrición y la alimentación ha tenido un gran auge en cuanto a su relación con la longevidad y el retraso del envejecimiento. La nutrición juega un papel fundamental en el proceso de envejecimiento del organismo, pero su mecanismo exacto todavía no está descrito de forma que todos acepten. A pesar de ello la teoría del estrés oxidativo es la más aceptada; el estrés oxidativo se define como el desequilibrio entre factores prooxidantes (como las especies reactivas del oxígeno) y mecanismos oxidantes. Desde el punto de vista nutricional, los antioxidantes dietéticos son moléculas exógenas encargadas de eliminar estos factores prooxidantes.

El presente Trabajo Fin de Grado pretende recopilar la información de diversas bases de datos científicas disponible acerca de los antioxidantes vegetales naturales y su relación con el envejecimiento y las conocidas como dietas anti-envejecimiento. Posteriormente, a partir de la información recopilada en los estudios y artículos científicos seleccionados, se pretende comparar los resultados relevantes obtenidos y lograr conclusiones válidas y actuales acerca de los antioxidantes y su función sobre el envejecimiento celular.

Los 16 trabajos reunidos muestran la relación de los distintos antioxidantes y sus propiedades anti-envejecimiento. Así se ha observado que uno de los mecanismos anti-envejecimiento más aceptado es su capacidad para eliminar las especies reactivas del oxígeno. En el caso de por ejemplo antioxidantes fenólicos esto es debido a sus grupos hidroxilo capaces de donar electrones. Con respecto a la suplementación con antioxidantes (como suplementos de Zn), en este estudio se pone de manifiesto que durante un periodo de tiempo elevado no tiene efectos en la reducción del daño oxidativo del ADN.

### **Abstract**

Currently, nutrition and nutrition has been booming in their relationship to longevity and aging delay. Nutrition has a fundamental role in the aging process, but its exact mechanism is not yet described in a way that everyone accepts. However, oxidative stress theory is the most widely accepted; oxidative stress is defined as the imbalance between prooxidant factors (such as reactive oxygen species) and oxidative mechanisms. From a nutritional point of view, dietary antioxidants are exogenous molecules charge of eliminating these prooxidant factors.

The present Final Degree Project aims to gather information from various scientific databases about natural plant antioxidants and their relationship with aging and anti-aging diets. Afterwards, it is intended to compare the relevant results obtained and to reach valid and current conclusions about antioxidants and their function on cellular aging.

The 16 articles show the relationship of the different antioxidants and their anti-aging properties. In this way, it has been observed that one of the most accepted anti-aging mechanisms is its ability to eliminate reactive oxygen species. In the case of for example phenolic antioxidants, this phenomenon is due to

their hydroxyl groups able to donate electrons. With respect to antioxidant supplementation (such as Zn supplements), this study shows that over a long period of time it has not effects on the reduction of the oxidative year of DNA.

## **2. Introducción**

### **2.1 Definición de dietas y tipos más comunes**

La alimentación, los alimentos, la dieta, la nutrición tienen un importante papel en el mantenimiento de la salud y en la prevención de muchas enfermedades, incluso antes del nacimiento, aunque muchas veces no seamos conscientes de ello. Cada día, varias veces al día, seleccionamos y consumimos alimentos que condicionan nuestro estado de salud, para bien y, en ocasiones, también para mal.

Una dieta se define como el conjunto y cantidades de los alimentos o mezclas de alimentos que se consumen habitualmente, aunque también puede hacer referencia al régimen que, en determinadas circunstancias, realizan personas sanas, enfermas o convalecientes en el comer y beber. Solemos decir: "estar a dieta" como sinónimo de una privación parcial o casi total de comer. La Dietética estudia la forma de proporcionar a cada persona o grupo de personas los alimentos necesarios para su adecuado desarrollo, según su estado fisiológico y sus circunstancias. Es decir, interpreta y aplica los principios y conocimientos científicos de la Nutrición elaborando una dieta adecuada para el hombre sano y enfermo. (Azcona, 2013)

Una dieta es aquella que conviene al organismo humano porque produce salud. Como la dieta es la unidad de la alimentación es fundamental describir lo que es una dieta correcta, a la que también se le conoce como "dieta recomendable". La dieta recomendable debe cubrir tres aspectos: biológico, psicológico y sociológico.

Los regímenes o dietas son diversos en función de su base teórica. Los hay que basan en la suma de calorías y en la reducción de estas (dieta hipocalórica), otros pautan la dieta centrándose en la composición de los alimentos (dieta hipoglucídica o hiperproteica), y unos terceros se inclinan por estudiar las reacciones entre alimentos o la composición de los mismos para aconsejar no mezclarlos y evitar reacciones adversas que generen sobrepeso, o mezclarlos con el fin contrario (dietas disociadas). (Muntané, 2020)

Sin duda a la hora de hablar lo que supone la alimentación y los planes alimenticios no se puede obviar la **dieta mediterránea**. Esta dieta compuesta por abundantes alimentos de origen vegetal mínimamente procesados, rica en grasas monoinsaturadas del aceite de oliva, pero baja en grasas saturadas, carnes y lácteos, parece un modelo nutricional ideal para la salud. Además de la diversidad de alimentos, se dan unas importantes circunstancias que han hecho posible que la Alimentación Mediterránea sea una dieta muy sana, el clima cálido que invita al paseo y a la vida al aire libre, las costumbres sociales, la cocina

sencilla, de temporada y basada en productos frescos, la frecuencia de la ingesta en cinco ocasiones a lo largo del día, etc.

En los países de la cuenca mediterránea como España, Grecia, Francia o Italia, los índices de mortalidad por cáncer y enfermedades cardiovasculares han sido inferiores a otros países, por lo que se estudiaron las posibles causas de este resultado, obteniéndose la conclusión de que la dieta mediterránea de estos países, con gran número y variedad de alimentos como el aceite de oliva, pescado azul, arroz, legumbres, frutas, especias y pequeñas dosis de vino, era el factor clave. El Estudio de Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) ha publicado numerosos hallazgos sobre la Dieta Mediterránea y su efecto protector sobre los factores de riesgo cardiovascular, en especial el aceite de oliva y mejora del perfil lipídico, de cifras tensionales, efecto antioxidante, incluso prevención del cáncer de mama. (Martínez-González et al., 2019) (Salas-Salvadó, 2017)

**Dieta occidental:** Caracterizada por un aumento del consumo de grasas, carnes rojas, leches y sus derivados, alcohol y café, hace que la Dieta Occidental presente algunas características con efectos negativos para la salud.

**Dieta japonesa:** La dieta japonesa se caracteriza por un bajo consumo de ácidos grasos, y una mayor ingesta de arroz y proteínas de soja (fuente de isoflavonas, un tipo principal de estrógeno vegetal). Estos derivados estrogénicos, podrían en parte suprimir o inhibir la secreción de estrógenos normales o la actividad del estrógeno en los tejidos normales, como en la mama. Además, este tipo de dieta es rica en pescado, contribuyendo a un aporte favorable de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 al igual que la dieta mediterránea, considerándose un factor protector de diversos tipos de tumores (digestivo, vesícula, laringe, mama y aparato genital femenino) y de eventos cardiovasculares. También se consume té verde, con una capacidad quimiopreventiva contra varios tipos de cáncer, sugiriéndose también su poder antibacteriano, pudiendo influir en el *Helicobacter Pylori* (factor etiológico de algunos tumores gástricos). Por el contrario, el gran consumo de alimentos salados se ha relacionado con un riesgo aumentado de cáncer de estómago.

**Dieta vegetariana:** En la actualidad se observa un interés creciente por la alimentación, por la nutrición y la salud en general. Cada vez más estudios científicos demuestran los beneficios que una dieta rica en productos de origen vegetal tiene sobre la salud. Existen dos tipos de dieta vegetariana, la lacto-ovo-vegetariana y los vegetarianos estrictos, los primeros incluyen en su dieta productos lácteos y huevos, por lo que tienden a ser menos restrictivos con la elección de los alimentos que los vegetarianos estrictos y a presentar una dieta con una cantidad mayor de calorías. Los antioxidantes provocan una reducción de la agregación plaquetaria, actuando como agentes antiinflamatorios y mejorando la función endotelial vascular. Los estudios poblacionales han mostrado que los vegetarianos tienen un menor IMC que los no vegetarianos, esto sugiere que la dieta vegetariana puede ser un buen método para el control del peso. Sin embargo, existe la percepción de que este tipo de dieta puede ser deficitaria en algunos nutrientes.

En un estudio realizado en Estados Unidos durante cinco años, en el que se estudian a vegetarianos y no vegetarianos, analizando la ingesta de nutrientes se concluye que la dieta vegetariana presentaba una mayor proporción de fibra, vitamina A, C y E, tiamina, riboflavina, ácido fólico, calcio, hierro y magnesio, que la de los no vegetarianos, por lo que podría ser una alimentación recomendada para el control del peso sin comprometer la calidad de la dieta.(Farmer et al., 2011)

Si bien es cierto que otra revisión que discute sobre los nutrientes más importantes en la dieta vegetariana, afirma que en algunos vegetarianos se han encontrado déficit de algunos nutrientes, como vitamina D pudiendo afectar a huesos, inmunidad y aumento del riesgo de enfermedades crónicas o vitamina B12, a pesar de que muchos vegetarianos toman alimentos enriquecidos con esta vitamina. (Craig, 2010)

## 2.2 Tipos de dietas específicas y nuevas tendencias

Plan de alimentación modificado en consistencia:

- Dieta de líquidos claros: La dieta de líquidos claros provee líquidos, electrolitos y energía en forma de alimentos de fácil digestión y proporciona un mínimo de residuo intestinal. Se suele utilizar antes de una cirugía o post cirugía, cuando se tienen que hacer análisis clínicos o para el manejo de ciertas enfermedades. El contenido energético y nutricional de este tipo de dieta suele ser inadecuado por lo que, en caso de necesitar este tipo de dieta por un tiempo prolongado, se requiere el apoyo nutricional especializado por vía enteral o parenteral de acuerdo con las necesidades nutritivas del paciente.
- Dieta de líquidos generales: La dieta de líquidos generales va a aportar líquidos, energía en forma de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, y una característica importante de este tipo de dieta es que aporta un mínimo de residuo intestinal. Se usa como dieta intermedia entre la dieta de líquidos claros y la blanda, y está dirigida a personas con problemas para comer y que sufren de algún padecimiento gástrico.
- Dieta de purés: El plan de alimentación con consistencia de puré es una alimentación completa, y está basado en alimentos molidos, prensados y picados que dan diferentes consistencias. Su uso básicamente es para pacientes que tienen problemas o dificultad para tragar alimentos sólidos.
- Dieta blanda: La dieta blanda puede ser de dos tipos: a) mecánica y b) química. La dieta blanda mecánica es aquella que facilita la masticación al paciente, se le conoce también como dieta suave, los alimentos deben ser libres de puntas o picos que puedan dañar la boca. Por su parte la dieta blanda química brinda al paciente alimentos poco condimentados, bajos en grasa, hidratos de carbono simples y bajo contenido de fibra, también se le conoce como dieta sin irritantes.

Plan alimentación modificado en el contenido de nutrientes: Las dietas modificadas en energía o en otros nutrimentos específicos proveen los alimentos adecuados según la condición de salud del individuo.

- Dietas modificadas en densidad energética: hace referencia a la cantidad de energía disponible para su uso por el organismo contenida por unidad de peso del alimento (kcal/gr).
  - a) Plan hipoenérgico: Se utiliza para producir un balance energético negativo y en consecuencia una disminución de peso. Se emplea en sujetos adultos que deben reducir su peso corporal porque tienen un exceso de masa grasa.
  - b) Plan hiperenérgico: Se utiliza para lograr un balance energético y proteico positivo, de modo que el paciente mejore su estado nutricional. Está indicado en pacientes con un déficit de más de 20% del índice de masa corporal (IMC) o con desnutrición proteico-energética.
- Dietas modificadas en Hidratos de Carbono: estas dietas tienen como objetivo de proveer los nutrientes necesarios sin poner en riesgo la salud del paciente. Generalmente, se usa en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, pacientes dependientes de ventilador mecánico, etc.
  - a) Dieta cetogénica: consiste en reducir sustancialmente el consumo de carbohidratos e incrementar el consumo de lípidos como para “forzar” al cuerpo a consumir de grasas como primer sustrato energético, derivando en la formación de cuerpos cetónicos y por ende acidificando el organismo.
  - b) Dieta libre de lactosa: Esta dieta se utiliza en pacientes que son intolerantes a la lactosa o presentan flatulencias, dolor abdominal y diarreas asociadas al consumo de alimentos que contenga lactosa
  - c) Dieta modificada en el contenido de fibra: La cantidad y tipo de fibra en la dieta se puede modificar según la patología del paciente, ya sea que se aumente o que se disminuya el consumo de fibra.
- Dietas modificadas en proteínas
  - a) Dietas hiperproteicas: son aquellas que consisten en consumir principalmente alimentos ricos en proteínas, aumentando la recomendación diaria de gramos de proteína que se podrían utilizar en un paciente adulto sano, reduciendo la ingesta de azúcares y grasas. Tiene como principal objetivo prevenir o corregir el catabolismo tisular y la pérdida de peso en pacientes que tienen incrementadas sus necesidades, así como conseguir un anabolismo positivo en aquellos pacientes que su estado de nutrición lo requiera.
  - b) Dietas hipoproteicas: son aquellas dietas que consisten en una disminución en la ingesta de proteínas durante el plan de alimentación del paciente, llegando a aportar entre un 0.5 a 0.8g de proteína por kilogramos de peso del paciente, este tipo de dietas deben ser

prescritas por personal de salud calificado, valorando siempre el estado de nutrición del paciente.

- Dietas modificadas en lípidos: el principal objetivo de este tipo de dietas es la de obtener una reducción de los lípidos séricos en los pacientes con dislipidemias y enfermedades cardiovasculares. Las principales características de estas dietas son las siguientes:
  - 1) Los lípidos deben constituir entre 15-25% del valor energético total.
  - 2) Los ácidos grasos saturados no deben exceder 10%, los ácidos grasos poliinsaturados no deben rebasar 10-15% y los ácidos grasos monoinsaturados de 5-10%.
  - 3) El contenido de colesterol debe ser inferior a 300 mg/día

Desde el principio de la historia, el ser humano ha estado preocupado por los alimentos que ingería, por su calidad, su origen y los posibles efectos que, sobre la salud, física y aún espiritual, podrían producir. A menudo se afirma que los cambios sociales y, en particular, los experimentados en el modo de alimentarse un país, han sido mayores en los últimos 50 años que en todos los siglos anteriores.

Desde el punto de vista nutricional, la dieta española también ha experimentado una lógica variación con el paso de los años y los cambios en los hábitos de vida, aumentando como cabe esperar la contribución de los lípidos al total de Kcal. ingeridas diariamente, así como el de las proteínas en detrimento de los hidratos de carbono. Esto supone un alejamiento progresivo de los parámetros y porcentajes que recomendamos como “dieta ideal”.

Hay una tendencia clara hacia la homogeneización de costumbres y de productos alimenticios, especialmente los manufacturados (comidas preparadas, envasadas, bebidas, etc.). Es un síntoma más de la globalización del planeta que en aspectos alimentarios permite el intercambio de costumbres y productos y, por el contrario, reduce la riqueza y la variedad cultural y gastronómica de los países.

Según la definición de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentos, las dietas sostenibles también deben ser saludables. Las pautas dietéticas varían según el país, pero según la Organización Mundial de la Salud, una dieta saludable contiene frutas, verduras, legumbres, nueces y granos integrales, mientras que también contiene cantidades limitadas de azúcares libres, sal y grasa, y una cantidad de calorías que está en equilibrio con el gasto energético.

La alimentación influye, como está demostrado, sobre la salud del individuo, especialmente en lo que respecta a la aparición de patologías crónicas en nuestra sociedad. Esta percepción de la dieta como un elemento clave para la comunidad y para el individuo, no puede limitarse a una visión exclusivamente 'sanitaria' sino que debe abarcar otros aspectos que se han revelado esenciales en los últimos tiempos: el efecto de la producción de alimentos, su transporte y comercialización sobre el planeta, la sostenibilidad de estas producciones, la gestión responsable de los residuos, la reducción del desperdicio de alimentos, etc. (Martínez Álvarez et al., 2018)

Se necesitan cambios en la dieta para mejorar la salud y aumentar la sostenibilidad ambiental del sistema alimentario. La mayoría de las investigaciones anteriores han demostrado que mejorar la calidad nutricional de la dieta también puede conducir a menores impactos ambientales.(van de Kamp et al., 2018)

Cabe destacar que el consumidor es el último eslabón de dicha cadena, por lo que el establecimiento de patrones de consumo de alimentos más sostenibles (lo que se conoce como dieta sostenible) contribuirá a aumentar la sostenibilidad de toda la cadena. (Borràs Ferrer, 2019)

Dentro de la evolución de la alimentación en nuestra sociedad han aparecido nuevos patrones alimentarios entre los que podemos destacar algunas que han obtenido especial impacto.

Entre estas dietas podemos encontrar la Dieta Macrobiótica, macrobiótica significa "vida larga" y es una filosofía orientada al respeto y cuidado de la naturaleza. Esta dieta realmente se puede dividir en 5 propuestas básicas (denominadas dietas Ma-Pi), que incluyen desde las más amplias, dirigidas a personas sanas, con el objetivo de promover salud y prevenir el desarrollo de enfermedades (dietas 5 y 4), hasta las que son más simples y tienen un fin terapéutico (dietas 3, 2 y 1). Las dietas terapéuticas son mayoritariamente vegetarianas, a no ser en algunas condiciones de salud en que también se emplean algunos alimentos de origen animal (preferentemente los pescados). Las dietas Ma-Pi no son estáticas. Dentro de los renglones alimentarios básicos de cada una de ellas puede haber múltiples adaptaciones a las condiciones individuales, con el objetivo de acelerar el proceso de control o curación de las enfermedades.(Porrata Maury et al., 2008)

A la hora de hablar de *nuevas tendencias en alimentación* no nos podemos centrar únicamente en patrones dietéticos, sino que también debemos abarcar las *nuevas tecnologías* que nos permiten obtener alimentos más sofisticados y nutricionalmente más completos.

Alimentos funcionales son aquellos alimentos que se consumen como parte de una dieta normal y que contienen ingredientes biológicamente activos, que ofrecen beneficios para la salud y reducen el riesgo de sufrir enfermedades crónicas. Se han descrito efectos beneficiosos del uso de estos alimentos en el crecimiento y desarrollo, metabolismo o utilización de nutrientes, defensa antioxidante, sistema cardiovascular, fisiología o funcionamiento intestinal y funciones psicológicas y conductuales. Entre las tendencias en el desarrollo de los alimentos funcionales destacan la reducción del contenido en calorías, el desarrollo de productos con menor contenido en grasas o con grasas más saludables, productos de bajo índice glicémico, entre otros. (García-Casal, 2007)

Alimentos transgénicos es aquel en cuyo diseño intervienen técnicas de ingeniería genética. Las modificaciones pueden incluir cambios en los genes del mismo organismo o puede tratarse de un organismo transgénico que lleva el gen de otra especie. Los cambios que se producen insertando ciertos genes en plantas, han resultado en la producción de cultivos que poseen resistencia a insectos, herbicidas

y virus y también se han conseguido cambios fenotípicos que incluyen la maduración retardada y el cambio de color de las flores. El ejemplo más conocido de estos alimentos es el conocido como “arroz dorado” al que se ha insertado los genes que llevan la síntesis y acumulación de betacaroteno en el grano arroz.(García-Casal, 2007)

Probióticos y prebióticos: los prebióticos son componentes alimentarios o suplementos de la dieta que no pueden ser digeridos ni absorbidos durante su paso por el estómago o incluso por el intestino delgado, y alcanzan el colon prácticamente intacto, donde serán fuente de energía para un limitado número de microorganismos. Estos microorganismos, denominados probióticos, son principalmente bifidobacterias y lactobacilos (bacterias ácido-lácticas) que forman parte de la microbiota normal del tracto gastrointestinal (TGI) y pueden ejercer un efecto beneficioso para la salud. La combinación de los probióticos y prebióticos en productos alimenticios como ingredientes funcionales se hace cada vez más interesante para la industria alimentaria. El consumo de estos alimentos eleva el promedio de vida, así pues, la flora intestinal participa en la mejora y desarrollo del sistema inmune en la niñez; también, reduce problemáticas asociadas con el cáncer de colon en la población joven por malos hábitos alimenticios, que en muchas ocasiones se llega a un estado de estrés para el sistema digestivo. (Santeramo et al., 2018)

### 2.3 Dieta antienvjecimiento

La longevidad es un fenómeno muy complejo, porque muchos factores ambientales, conductuales, sociodemográficos y dietéticos influyen en las vías fisiológicas del envejecimiento y la esperanza de vida.(Chrysohoou & Stefanadis, 2013)

El envejecimiento es un proceso biológico progresivo que afecta las funciones normales de las células y los tejidos, poniendo en peligro a la persona frente a enfermedades y mortalidad.

Tanto los factores internos como los externos juegan un papel integral en el envejecimiento. Los factores internos comprenden los procesos biológicos habituales de la célula, mientras que los factores externos incluyen la exposición crónica al sol, el desequilibrio hormonal, las deficiencias nutricionales, la irradiación ultravioleta (UV) y otros factores como la contaminación y el tabaquismo.(Dhanjal et al., 2020). Durante las últimas décadas, la relación entre la nutrición y el envejecimiento se ha estudiado ampliamente tanto en animales como en humanos.

Hoy en día, el envejecimiento también está relacionado con el consumo de una dieta desequilibrada y deficiente en muchos nutrientes esenciales. Últimamente, los nutraceuticos han ganado reconocimiento y se consideran un elemento crucial para mejorar la vida y proporcionar moléculas que contienen antioxidantes. Varias verduras y frutas contienen moléculas antioxidantes con propiedades beneficiosas que pueden ayudar a retrasar el proceso de envejecimiento. (Dhanjal et al., 2020)

## 2.4 Intervenciones antienvjecimiento nutricionales actuales

La duración de la vida humana ha ido aumentando a lo largo de la historia. La evolución de poblaciones cazadoras-recolectoras, con una esperanza de vida de alrededor de 40 años a las poblaciones de los países desarrollados en nuestros días, con una vida la expectativa de más de 80 años no parece haber seguido un ritmo homogéneo. Los cambios en la organización social, el progreso y el conocimiento han llevado a una mejor nutrición, saneamiento y al desarrollo de antibióticos, vacunas y una amplia gama de medicamentos que explican, al menos parcialmente, el significativo aumento de la esperanza de vida durante los dos últimos siglos.

El hecho de que el envejecimiento sea también un problema social importante, particularmente en los países desarrollados, donde la población envejecida aumenta a un ritmo acelerado, exigiendo sostenibilidad económica y atención médica, ha llevado a una mayor actividad científica en este campo durante las últimas décadas, sacando a la luz diferentes alteraciones asociadas con la edad que podrían considerarse como causas primarias del envejecimiento.

La incorporación de antioxidantes y la reparación del ADN, la biogénesis mitocondrial y la disminución de la inflamación muscular estarían implicadas en una menor incidencia de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo y en la mejora del proceso de envejecimiento.

En la actualidad, las principales intervenciones antienvjecimiento nutricionales son:

**Restricción calórica (RC):** La RC sin desnutrición es la intervención más estudiada que ha demostrado mejorar la salud y aumentar la esperanza de vida en varios modelos experimentales. Dado que McCay y cols. publicó los efectos de la RC en la longevidad de los ratones en 1935, varios autores han demostrado que la RC mejora las condiciones de salud y prolonga la vida útil en diferentes especies de vida corta como la levadura, gusanos, moscas y ratones, pero el resultado en especies más longevas como los humanos no es tan claro.

Los primates no humanos se encuentran entre los modelos más cercanos a los humanos. En un primer estudio que salió a la luz en 2003, los datos de solo 8 monos CR se compararon con los datos de 109 monos de control alimentados ad libitum (AL). En esos monos CR se describió un aumento de la edad promedio asociado con la prevención de la hiperinsulinemia y la mitigación de las enfermedades relacionadas con la edad.(Bagherniya et al., 2018)

En humanos, los datos son más limitados. Hay datos históricos que han sacado a la luz algunos de los efectos de la RC en la salud y la vida. Uno de estos ejemplos son los habitantes de Okinawa. Okinawa es una isla ubicada en las islas Ryukyu (*Nansei*) en el sur de Japón. Los habitantes de Okinawa presentan tasas entre 4 y 5 veces más altas de personas centenarias y diferencias significativas tanto en la esperanza de vida máxima como en la vida media en comparación con el resto de Japón y otros países desarrollados. Esta mayor longevidad va acompañada de mejores parámetros de salud, como una

mortalidad significativamente menor por fallas cardiovasculares, cáncer y otras enfermedades. Esto se ha explicado como consecuencia de la dieta baja en calorías que tradicionalmente habían seguido los habitantes de Okinawa, al menos hasta hace poco, cuando los estilos de vida occidentales han ido penetrando en la isla. Los habitantes de Okinawa adultos consumen un promedio de 17% menos de calorías que el resto de los adultos en Japón.

Además, la dieta okinawense incluye más verduras y frutas frescas y menor cantidad de proteínas, que, en gran parte, provienen del pescado y la soja, lo que apunta a la importancia de la composición de la dieta como una variable más allá del porcentaje de RC que no siempre es considerado en muchos estudios.

Los estudios de RC controlada con seres humanos son bastante recientes y se han realizado durante un tiempo limitado. Por tanto, faltan datos precisos sobre longevidad y mortalidad. Las experiencias de RC humana específicamente diseñadas incluyen ensayos CALERIE (Evaluación integral de los efectos a largo plazo de la reducción de la ingesta de energía) y la experiencia de los miembros de la sociedad de restricción calórica conocida como Restricción calórica con nutrición óptima (CRON). Se han realizado dos ensayos CALERIE 1 y CALERIE 2, ambos como proyectos del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de EE. UU. Los datos de CALERIE I mostraron que la CR indujo la pérdida de peso acompañada de una mejora en la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina y una disminución de los niveles de colesterol LDL y proteína C reactiva, lo que sugiere un mejor estado metabólico en humanos.

La experiencia de los miembros de la sociedad de restricción calórica, que siguieron un protocolo de restricción calórica con nutrición óptima (CRON), también ha reportado una mejoría de la salud después de la RC (30%). La RC disminuyó varios factores de riesgo implicados en el desarrollo de diabetes tipo 2, aterosclerosis o enfermedad cardiovascular.

A pesar de que existe información sólida que sugiere que la RC mejora la salud y puede prolongar la longevidad, hay datos que sugieren que estos efectos de la RC no son universales. Los antecedentes genéticos, el sexo, el porcentaje de RC y el momento en que se inicia la RC presentan resultados diferentes.

**Dietas con fitoquímicos y ácidos grasos esenciales:** Como se mencionó anteriormente, los habitantes de Okinawa y del Mediterráneo se encuentran entre las poblaciones con una mayor esperanza de vida y una mejor salud. Ambas dietas parecen ser ricas en vitaminas, minerales, fitoquímicos (polifenoles, fitoesteroles, carotenoides, terpenoides, etc.), vitaminas A, E, C, ácidos grasos poliinsaturados esenciales y fibra. (Ros & Carrascosa, 2020)

En 2009, la Universidad de New Hampshire llevo acabó un estudio acerca del papel de los antioxidantes combatiendo el envejecimiento; en dicho estudio se discutió sobre cómo combatir el envejecimiento a

través del uso de antioxidantes. Para probar esto, llevó a cabo dos experimentos para obstruir la inducción del factor nuclear kappa (NF- $\kappa$ B). Para la inactivación de NF- $\kappa$ B, los antioxidantes deben capturar/recoger los radicales libres que causan desequilibrio redox e inflamación. Su primer experimento fracasó con el producto de soja (isoflavona) en los tejidos renales de ratas. Su segundo experimento con nueve antioxidantes morina, silimarina, rutina, aloína, quercetina, linalool, vainillina, kaempferol y salicina. La silimarina y la morina demostraron ser las fuentes más poderosas de radicales libres en muestras diferentes. Morin fue encontrado para ser el antioxidante más activo que podría suprimir la activación de NF $\kappa$ B, en modelos de células renales durante la existencia de radicales libres. (Neha et al., 2019)

A la hora de estudiar cómo evitar el envejecimiento de la piel y su posible relación con los antioxidantes se encuentran diferentes estudios publicados como el llevado a cabo por Hitoshi Masaki en 2010, en el que se aborda el estrés oxidativo causado por las especies ROS debido a la exposición a la radiación UV que causa alteración en la piel. Antioxidantes como el ácido ascórbico, polifenoles y tocoferoles son activos para resistir el estrés oxidativo para recuperar el envejecimiento de la piel. Mejoraron el sistema de eliminación de ROS endógenos en tejidos de mamíferos y ayudaron en el posible manejo de infecciones cutáneas y envejecimiento. (de Cabo et al., 2014)

### 2.5 Definición estrés oxidativo y antioxidante

El daño o estrés oxidativo se ha definido como la exposición de la materia viva a diversas fuentes que producen una ruptura del equilibrio que debe existir entre las sustancias o factores prooxidantes y los mecanismos antioxidantes encargados de eliminar dichas especies químicas, ya sea por un déficit de estas defensas o por un incremento exagerado de la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS).

Es decir, el estrés oxidativo es una situación dinámica y compleja caracterizada por un desbalance entre la generación de especies reactivas de oxígeno y la disponibilidad y acción de los antioxidantes. El estrés oxidativo ha sido estudiado fundamentalmente en las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. En estas enfermedades se ha encontrado daño oxidativo incluso en etapas tempranas de la enfermedad, lo que indica que los radicales libres están relacionados con la etiología de estas. (Díaz-Hung & González Fraguera, 2014)

Se consideran radical libre (RL) aquellas moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo, dándole una configuración espacial que genera una alta inestabilidad. Los RL son elaborados continuamente como un producto del metabolismo normal de cada célula e inactivados por un conjunto de mecanismos (unos enzimáticos y otros de atrapamiento). (Rodríguez Perón et al., 2001)

En condiciones fisiológicas existe un estado de equilibrio en el balance redox resultante de la interacción funcional entre los agentes oxidantes derivados de la reducción incompleta del oxígeno en H<sub>2</sub>O llamadas

especies reactivas del oxígeno (EROS). (Poblete-Aro et al., 2018) Entre las principales especies reactivas de oxígeno (ERO) destacan el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ), el oxígeno singlete ( $^1O_2$ ) y el ácido hipocloroso (HOCL). (Viada Pupo et al., 2017)

Las especies reactivas del oxígeno pueden ser de origen exógeno o endógeno, resultado del propio metabolismo de la célula: respiración mitocondrial, actividades oxidorreductasa, oxidación catalizada por metales y actividad NADPH oxidasa.

El aumento de ROS se ha asociado con condiciones de estrés y se ha demostrado que es el agente causal de diferentes patologías como trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica), enfermedades cardiovasculares y carcinogénesis. En general, la producción de ROS aumenta con el envejecimiento, aunque también se ha propuesto que es una respuesta adaptativa que puede modificarse fisiológicamente por la edad, el sexo (menopausia), el crecimiento tumoral o las condiciones de estrés. (Bodega et al., 2019)

El radical hidroxilo ( $OH^\cdot$ ) procede de la rotura del enlace covalente entre el oxígeno y el hidrógeno de una molécula de agua, reacción en la que también se genera otro oxidante, el  $H^\cdot$ . Puede interactuar con las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y alterar la información genética de las células, o estimular la peroxidación lipídica, en la que el  $OH^\cdot$  ataca a los ácidos grasos poliinsaturados, convirtiéndolos a su vez en oxidantes. La unión de oxígeno con nitrógeno puede dar lugar a la formación de óxido nítrico, capaz de inducir la peroxidación lipídica. Los iones  $Fe^{+++}$  y  $Cu^{++}$  actúan como catalizadores en la formación de radicales hidroxilo. En presencia de estos iones, el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) reacciona violentamente con moléculas de oxígeno dando lugar a radicales hidroxilos. (Paredes & Roca, 2002)

No obstante, cuando se pierde el equilibrio del balance redox por una mayor generación de agentes oxidantes por sobre los agentes antioxidantes, se produce estrés oxidativo (EO). El EO de carácter crónico es dañino para la célula, ya que provoca oxidación de macromoléculas y genera cambios en las vías de señalización celular por modificaciones en el balance redox, alterando la función celular, además de poder inducir su muerte. (Poblete-Aro et al., 2018)

Los radicales libres del oxígeno se clasifican de la forma siguiente:

1. Radicales libres inorgánicos o primarios. Se originan por transferencia de electrones sobre el átomo de oxígeno, representan por tanto distintos estados en la reducción de este y se caracterizan por tener una vida media muy corta; estos son el anión superóxido, el radical hidroxilo y el óxido nítrico.
2. Radicales libres orgánicos o secundarios. Se pueden originar por la transferencia de un electrón de un radical primario a un átomo de una molécula orgánica o por la reacción de 2 radicales

primarios entre sí, poseen una vida media un tanto más largo que los primarios; los principales átomos de las biomoléculas son: carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

3. Intermediarios estables relacionados con los radicales libres del oxígeno. Aquí se incluye un grupo de especies químicas que sin ser radicales libres, son generadoras de estas sustancias o resultan de la reducción o metabolismo de ellas, entre las que están el oxígeno singlete, el peróxido de hidrógeno, el ácido hipocloroso, el peroxinitrito, los hidroperóxidos orgánicos.

Al elevarse o disminuir las concentraciones fisiológicas de las especies reactivas de oxígeno puede acarrear importantes alteraciones funcionales. La aterosclerosis, el envejecimiento y el cáncer por citar algunos ejemplos, son un tercio de la enorme lista de problemas fisiológicos y padecimientos que de alguna manera se asocia con una elevada producción de RL.(Gutiérrez, 2002)

#### 2.5.1 Fuentes biológicas de radicales libres

La mitocondria constituye la fuente principal de RL. Este fenómeno se efectúa a nivel de la cadena de transporte de electrones, que es la última etapa de producción de protones de alta energía, y cuyo paso a través de la membrana interna mitocondrial genera un gradiente eléctrico que aporta la energía necesaria para formar el ATP.

En este proceso, el oxígeno actúa como aceptor final de electrones. Una consecuencia directa de este proceso es que entre los nutrientes iniciales y la generación de energía al final del proceso, se forman varias moléculas con diferente grado de oxidación. Algunas de ellas pueden entregar 1 o 2 electrones al oxígeno y producir intermediarios parcialmente reducidos que son los RL.

Otras fuentes son los peroxisomas, orgánulos del citosol que generan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Los leucocitos constituyen otra fuente importante, cuando se activan por diversas proteínas que actúan específicamente sobre ellos. Los leucocitos poseen en sus membranas la enzima NADPH oxidasa generadora de O<sub>2</sub> que en presencia de hierro se transforma en radical OH.

Según el Instituto Nacional del Cáncer (NIH), los antioxidantes son compuestos químicos que interactúan con los radicales libres y los neutralizan, lo que les impide causar daño. (*Antioxidantes y prevención del cáncer - Instituto Nacional del Cáncer, 2018*)

Existen sistemas antioxidantes endógenos y exógenos que limitan la actividad y la producción de ROS, y mantienen el sistema bajo control. Los sistemas antioxidantes endógenos más importantes son las enzimas superóxido dismutasa que transforman el radical superóxido en peróxido de hidrógeno, la catalasa que descompone el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno y la glutatión peroxidasa que oxida el glutatión y reduce de esta manera el peróxido de hidrógeno. El sistema del glutatión como antioxidante, está constituido por el glutatión reducido (GSH) y por la actividad de la enzima glutatión reductasa (GRd), que se encarga de reducir sistemáticamente el glutatión oxidado; y la transferrina y la ceruloplasmina se consideran proteínas antioxidantes. Como antioxidantes exógenos es importante

señalar las vitaminas A, C y E, los polifenoles, la melatonina y algunos metales como el zinc, el cobre y el selenio.

Un antioxidante dietético es una sustancia que forma parte de los alimentos de consumo cotidiano y que puede prevenir los efectos adversos de especies reactivas sobre las funciones fisiológicas normales de los humanos.

Las propiedades antioxidantes no sólo deben estudiarse por sus interacciones químico-biológicas, sino por su función en el deterioro oxidativo que afecta a los alimentos. Se utilizan en la industria alimentaria adicionados a las grasas u otros productos para retrasar los procesos de oxidación, en tanto previenen el comienzo de la rancidez oxidativa (grasas). (Coronado H et al., 2015)

Los antioxidantes se clasifican en dos amplios grupos, dependiendo de si son solubles en agua (hidrofílicos) o en lípidos (hidrofóbicos). En general, los hidrofílicos reaccionan con los oxidantes en el citoplasma celular y el plasma sanguíneo, mientras que los hidrofóbicos protegen las membranas celulares contra la peroxidación de lípidos. Los diferentes antioxidantes están presentes en una amplia gama de concentraciones en fluidos corporales y tejidos, algunos como el glutatión o la ubiquinona están mayormente intracelulares, mientras que otros tales como el ácido úrico se distribuyen más uniformemente a través del cuerpo.

Algunos compuestos contribuyen a la defensa antioxidante quelando los metales de transición y evitando que catalicen la producción de RL. Particularmente importante es la capacidad de secuestrar el hierro, que es la función de proteínas de unión al hierro tales como la transferrina y la ferritina. El selenio y el zinc son comúnmente mencionados como nutrientes antioxidantes pero estos elementos químicos no tienen ninguna acción antioxidante ellos mismos, sino que se requieren para la actividad de algunas enzimas antioxidantes.(Viada Pupo et al., 2017)

### 2.5.2 Antioxidantes

El sistema de defensa antioxidante está constituido por un grupo de sustancias que, al estar presente en concentraciones bajas con respecto al sustrato oxidable, retrasan o previenen significativamente la oxidación de este. Los antioxidantes impiden que otras moléculas se unan al oxígeno, al reaccionar-interactuar más rápido con los radicales libres del oxígeno y las especies reactivas del oxígeno que con el resto de las moléculas presentes, en un determinado microambiente. Su acción la realizan tanto en medios hidrofóbicos como hidrofílicos. En los últimos años se ha hecho evidente la importancia de los antioxidantes en la protección de organismos o tejidos, o de sistemas inertes frente al estrés oxidativo. Esta afirmación está respaldada por estudios realizados en una variedad de áreas, que incluyen fisiología, farmacología, nutrición e incluso procesamiento de alimentos.(Gulcin, 2020)

Las fuentes de antioxidantes naturales son principalmente fenólicos vegetales que pueden ocurrir en todas las partes de las plantas, incluidas frutas, verduras, semillas, nueces, hojas, harinas de raíces y

cortezas. Las plantas producen un vasto repertorio de metabolitos secundarios como flavonoides, aceites esenciales, alcaloides, lignanos, terpenos, terpenoides, tocoferoles, ácidos fenólicos, fenólicos, péptidos, ácidos orgánicos polifuncionales, entre otros en sus vías metabólicas normales. (Gulcin, 2020)

Los antioxidantes exógenos provienen de la dieta, y dentro de este grupo se incluyen la vitamina E, la vitamina C y los carotenoides los tocoferoles y los flavonoides. La vitamina C constituye el antioxidante hidrosoluble más abundante en la sangre, mientras que la vitamina E es el antioxidante lipofílico mayoritario. El selenio, el más tóxico de los minerales incluidos en nuestra dieta, actúa junto con la vitamina E como antioxidante.

**Los compuestos fenólicos** como antioxidantes naturales tienen una gran diversidad estructural y variaciones en la composición química entre las sustancias derivadas de plantas. Además de su actividad como antioxidante, se ha relacionado a los fenoles con propiedades biológicas anticancerígenas, antimutagénicas, antimicrobianas, antiinflamatorias y otras. La mayoría de los antioxidantes naturales son compuestos fenólicos y los grupos más importantes de antioxidantes naturales son los tocoferoles, flavonoides y ácidos fenólicos. La actividad antioxidante de los ácidos fenólicos y sus derivados depende del número y la posición de los grupos hidroxilo unidos al anillo aromático, el sitio de unión y la posición mutua de los grupos hidroxilo en el anillo aromático y el tipo de sustituyentes. (Gulcin, 2020)

Los **flavonoides** son antioxidantes muy eficaces y se ha propuesto que protegen contra las enfermedades cardiovasculares al reducir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Los flavonoides, que incluyen flavonas, flavonoides, isoflavonas, flavanonas y chalconas, se observan en los tejidos superiores de las plantas. Los flavonoides actúan fundamentalmente como tampones, y capturan radicales libres para generar el radical flavínico, mucho menos reactivo, ya que en él los electrones desapareados están más deslocalizados. Además, flavonoles como la quercitina, y otras flavononas pueden quelar iones metálicos de transición como el hierro o el cobre, evitando así la formación de las especies reactivas de oxígeno producidas por la reacción de Fenton. (Martínez Álvarez et al., 2018) A nivel vegetal, son responsables de la defensa frente al estrés oxidativo, actúan como filtros UV y protegen a las plantas de diferentes estreses bióticos y abióticos, funcionan como moléculas señalizadoras, agentes desintoxicantes y compuestos defensivos antimicrobianos, y son responsables del color de frutas o flores y su aroma.(Ciumărnean et al., 2020)

**Vitamina C** es un nutriente esencial que los humanos no pueden sintetizar; su deficiencia grave provoca la enfermedad del escorbuto. El escorbuto se caracteriza por el debilitamiento de las estructuras de colágeno, lo que provoca una cicatrización deficiente de las heridas y una inmunidad deteriorada. La vitamina C contribuye a la defensa inmunológica al respaldar diversas funciones celulares del sistema inmunológico innato y adaptativo. La vitamina C es un cofactor de las enzimas hidroxilasas implicadas en la síntesis de hormonas como catecolaminas y cofactor de enzimas  $\alpha$ -cetoglutarato dioxigenasas que participan en la síntesis de neurotransmisores, en la regulación de la expresión génica y en el

entrecruzamiento de las fibras de colágeno. (Carr & Maggini, 2017) El ácido ascórbico puede terminar reacciones de radicales en cadena por transferencia de electrones. Es especial porque puede transferir un solo electrón. Por ello resalta su poder altamente eficaz como antioxidante al actuar como donante de electrones, la vitamina C puede reducir ROS, incluidos los aniones superóxido, los radicales hidroxilos y el ácido hipocloroso protegiendo así importantes biomoléculas (proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos) del daño por oxidantes generados durante el metabolismo celular normal y por exposición a toxinas y contaminantes. (Cimmino et al., 2018) Sin embargo, esta vitamina también puede convertirse en un prooxidante cuando se combina con Fe y Cu reduciendo  $Fe^{3+}$  a  $Fe^{2+}$  o  $Cu^{3+}$  a  $Cu^{2+}$ , que a su vez reduce  $H_2O_2$  a OH. El que la vitamina C tenga un efecto pro-oxidante o antioxidante neto depende del gradiente de concentración y del estado redox de una célula. (Njus et al., 2020)

**Los tocoferoles (vitamina E)** son vitaminas liposolubles y poseen propiedades antioxidantes para proteger al organismo vivo, especialmente a las células del cuerpo, del daño causado por los radicales libres y ROS. El antioxidante más importante de este grupo es el  $\alpha$ -tocoferol un antioxidante soluble en lípidos. El  $\alpha$ -tocoferol detiene la peroxidación lipídica al donar su hidrógeno fenólico al  $ROO \cdot$  formando radicales tocoferoxilo que, a pesar de ser también radicales, no son reactivos y no pueden continuar la reacción oxidativa en cadena. (Gulcin, 2020) Su función antioxidante está fuertemente respaldada por la regeneración promovida por la vitamina C. Se cree que la vitamina E previene la aterosclerosis mediante la inhibición de la modificación oxidativa. Coenzima Q (ubiquinol, CoQ) y ácido lipoico en sus formas reducidas y melatonina también son antioxidantes eficientes. Se sabe que la vitamina E regula el equilibrio redox en el cuerpo debido a su alta concentración entre los grupos de vitaminas solubles en lípidos, y existe de manera ubicua en todo el cuerpo, incluidas las membranas celulares y las lipoproteínas. Sin embargo, se ha informado que las propiedades beneficiosas de la vitamina E, incluidos sus efectos antioxidantes, solo se muestran in vitro y no in vivo. Por lo tanto, Existe un debate en curso sobre las funciones biológicas de la vitamina E y su relación con el equilibrio redox. (Miyazawa et al., 2019)

**La coenzima Q10** es un translocador de electrones en la cadena respiratorias de las mitocondrias ya que durante el metabolismo y dentro de las mitocondrias, la cadena de transporte de electrones utiliza CoQ como portador de electrones para la fosforilación oxidativa y la producción de ATP; y es conocido como un potente antioxidante ya sea por eliminación directa de radicales libres o indirecta por regeneración de vitamina E. Los cambios en el estado redox de la coenzima Q10 pueden considerarse como un indicador de estrés oxidativo. (Alkholy et al., 2019)

Los **carotenoides** son pigmentos liposolubles coloridos. Se encuentran en plantas, hongos, bacterias y algas y están presentes en muchos alimentos, por ejemplo, frutas, verduras y pescado. Existen más de 600 carotenoides con variantes estructurales naturales que se dividen en carotenos, xantofilas y licopeno.

Los efectos beneficiosos de los carotenoides se derivan principalmente de sus propiedades antioxidantes como principal eliminador de ROS, como el oxígeno molecular único (O<sub>2</sub>) y los radicales peroxilo. La presencia de dobles enlaces conjugados permite que estos compuestos acepten electrones de especies reactivas y luego neutralicen los radicales libres. Una combinación de dos antioxidantes lipofílicos (p. Ej., Vitaminas E, C y β-caroteno) produce efectos sinérgicos como resultado de la captación de especies de nitrógeno reactivo y la inhibición de la peroxidación lipídica, que es significativamente mayor que la de un solo efecto. (Milani et al., 2017)

**El retinol** (vitamina A) es un carotenoide producido en el hígado y es el resultado de la descomposición del β-caroteno. Su función antioxidante deriva de la capacidad de combinarse con ROO· antes de que propaguen la peroxidación a los lípidos. Desempeñan un papel en la protección de las plantas contra los procesos fotooxidativos. Son antioxidantes eficientes, por ejemplo, en la captación de oxígeno singlete y ROO. (Gulcin, 2020)

**Los ácidos grasos esenciales** son ácidos grasos poliinsaturados que el cuerpo no es capaz de producir y deben obtenerse de la dieta. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (PUFA) contribuyen a las propiedades fisicoquímicas de la membrana celular al influir en la permeabilidad de la membrana y, por tanto, en las funciones de transporte y canales iónicos. Sus funciones enzimáticas y receptores celulares, cuyas funciones se basan en la fluidez de la membrana celular, dependen de la cantidad y tipo de ácidos grasos. Los hallazgos indican que, gracias a los receptores, los PUFA son capaces de regular los procesos de señalización y, en consecuencia, influir en la expresión génica. Los PUFAs, debido a sus dobles enlaces de carbono no conjugados, son susceptibles de oxidarse con mayor facilidad que los ácidos grasos saturados, dando lugar a hidroperóxidos, los cuales pueden iniciar reacciones en cadena, mediadas por radicales libres, potenciando la propia peroxidación lipídica. Así, un incremento de la fracción lipídica insaturada puede aumentar la capacidad de producir derivados oxidantes, pero, paradójicamente, una dieta rica en omega-3 parece favorecer el mantenimiento del estado antioxidante y reducir los marcadores de daño oxidativo. Sin embargo, se necesitan de más estudios para conocer las adaptaciones que se producen en las defensas antioxidantes endógenas frente a una ingesta elevada de PUFAs. (Martorell Pons, 2013)

**Minerales antioxidantes:** algunos oligoelementos como el selenio (Se), zinc (Zn), manganeso (Mn) o cobre (Cu) pueden actuar como antioxidantes al formar parte del núcleo activo de las enzimas con actividad antioxidante, además se han relacionado con el mantenimiento de un buen estado de las funciones hepáticas, cardíacas y reproductoras. ni el selenio ni el zinc son antioxidantes directos, pero como componentes de enzimas y otras proteínas, ambos pueden catalizar reacciones redox o contribuir la homeostasis redox. (Steinbrenner & Klotz, 2020)

En cuanto a estos minerales, uno de los que mayor actividad antioxidante presenta es el selenio. La investigación ha revelado que alrededor de un centenar de selenoproteínas se pueden encontrar en

organismos mamíferos. El más importante de ellos son las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa en la que el selenio se encuentra en su sitio activo por lo que se convierte en esencial para su actividad y controla la síntesis de la proteína y tiorredoxina reductasa, así como la selenoproteína P, responsable del almacenamiento y transporte de selenio. (Kiełczykowska et al., 2018)

Entre las funciones que destacan de estos dos oligoelementos es que pueden actuar como cofactores o grupos prostéticos de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD) en la que cumple una función de estabilización y glutatión peroxidasa (GPx). Principalmente el Zn se ha vinculado muy estrechamente al sistema inmune, ya que favorece la producción de citocinas Th1, el desarrollo de linfocitos B y la producción de anticuerpos, especialmente IgG (inmunoglobulina G); además infuye en la actividad de los macrófagos, es un regulador de apoptosis de linfocitos, modulando la susceptibilidad a infecciones y además mejora la absorción intestinal y favorece el crecimiento en conjunto con Se. (Casas et al., 2017)

La contribución de cada compuesto en particular depende no sólo de su concentración y de su calidad antioxidante, sino que también de su interacción con otros componentes.

En la actualidad, se acepta generalmente que el envejecimiento está ligado a la desorganización celular por el estrés oxidativo causado por los radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno. (León Regal et al., 2018)

#### 2.6 Perspectiva de la relación entre antioxidantes y envejecimiento celular

Las principales causas de morbimortalidad geriátrica son las enfermedades crónicas degenerativas tales como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes mellitus y sus complicaciones. Es importante destacar también las afecciones demenciales y particularmente la enfermedad de Alzheimer, las afecciones osteoarticulares y el deterioro sensorial, auditivo y visual. El deterioro cerebral afecta hasta al 10 % de los mayores de 60 años y para el cual no existe forma alguna de prevención. (León Regal et al., 2018)

Las teorías del envejecimiento señalan, por una parte, la programación genética con una respuesta predeterminada de cada organismo y por otra un proceso no genético que incluye a los radicales libres o el estrés oxidativo.

Durante el siglo XX, se ha ido elaborando teorías basadas en que la expectativa de vida humana podría aumentar al disminuir los efectos del proceso oxidativo. Así las especies reactivas del oxígeno, entre otros, los radicales libres, pueden alterar la membrana interna o el ADN mitocondrial lo que conlleva más producción de ERO, en consecuencia, más daño y aumento del estrés oxidativo, al producirse más oxidantes y perderse el equilibrio requerido por la célula. En este marco la participación mitocondrial, y la presencia de estrés oxidativo podrían asociarse con la patogenia que conduce a la destrucción celular propia del envejecimiento.

Durante el envejecimiento también disminuye la protección antioxidante y puede haber más ataque a las moléculas blanco.

Por otra parte, la literatura señala que la longevidad parece aumentar en concordancia con los niveles de antioxidantes en la dieta y con una reducción calórica; lo que puede propiciar una menor degradación de las mitocondrias, del metabolismo celular y del consumo de oxígeno. También una situación de constante estrés oxidativo durante la vejez puede alterar el sistema inmune. Se ha observado una disminución de antioxidantes (como el glutatión) durante el proceso normal de envejecimiento, sobre todo en la sangre y algunos órganos, tanto en animales como en humanos.(Coronado H et al., 2015)

### 2.7 Fuentes exógenas de antioxidantes

Entre los antioxidantes hay varias familias de principios activos como los polifenoles y los fitoestrógenos. Entre los primeros se encuentran los flavonoides, siendo los más importantes; las antocianinas (rojo-azulado de las fresas), catequinas (té verde y negro), flavonoides e isoflavonoides (presentes en la soja).

Otro tipo de antioxidantes son los taninos (polifenoles) presentes en el vino, con su característica de astringencia. No sólo son útiles a la industria alimentaria sino también en la de cosméticos.

Respecto a los fitoestrógenos (isoflavonas lignanos, flavonoides) se encuentran particularmente en las proteínas de la soja o sus derivados. Su uso más importante se asocia con la terapia de reemplazo hormonal para mujeres con síntomas de menopausia y osteoporosis durante el climaterio.

Entre los productos con antioxidantes, más consumidos, están aquellos con: vitamina E: aguacate, aceite de oliva, arroz integral, frutas secas; con vitamina C: acelgas, tomates (licopeno), todos los cítricos (limón, naranja, mandarina), además kiwi, fresa, guayaba; con p-caroteno: zanahoria, espinacas, mango, melón; con flavonoides: té verde, vino, manzana, o peras. Además, hay antioxidantes en el ajo, cebolla, ginseng, ginko, avena, sauco (gripa), hierbabuena, menta, albacá, jamaica, chaya (Yucatán), calabacita, betabel y verdolagas. (Coronado H et al., 2015)

### **3. Justificación y objetivo**

En los últimos años se ha observado un importante incremento en el interés por las dietas llamadas antienvjecimiento, lo que ha llevado a un crecimiento del diseño y desarrollo de nuevos productos que prometen retrasar los efectos de la edad. Actualmente, con los avances tecnológicos y científicos el envejecimiento del organismo ha sido un tema de investigación recurrente debido a una sociedad

preocupada por la edad y el mantenimiento de la juventud. La búsqueda de diversas fórmulas y métodos han llevado a una mayor investigación en esta área, pero desde mi punto de vista aun en día siguen existiendo mitos y creencias en cuanto a la relación de la nutrición y la salud y más concretamente su relación con el envejecimiento.

El objetivo de este TFG es recopilar y analizar la información sobre los principales tipos de antioxidantes presentes en los alimentos de origen vegetal, así como su origen, sus características bioquímicas, sus funciones, su relación con el estrés oxidativo y la importancia en este tipo de dietas.

#### **4. Metodología**

Para el desarrollo de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos, guías y artículos de internet relacionados con el tema a estudiar y que han sido elaborados o publicados en los 10 últimos años.

En la primera fase se han definido criterios de inclusión que debía cumplir los trabajos. Se ha establecido la estrategia de búsqueda en diferentes fuentes bibliográficas a partir de palabras clave como “antioxidantes naturales vegetales”, “dieta antienvjecimiento”, “nutrición en el envejecimiento”, “antioxidantes y salud humana” o “antioxidantes y envejecimiento”, con el objetivo de encontrar estudios y/o publicaciones científicas relacionadas con el tema escogido para este trabajo.

Una vez realizada la búsqueda, se han escogido los estudios con un mayor interés, se han revisado en profundidad, y se ha llevado a cabo una comparación y discusión crítica de sus resultados con el objetivo de obtener conclusiones contrastadas sobre la importancia de los antioxidantes naturales vegetales en una dieta que busca una mayor longevidad y evitar el daño celular como consecuencia del paso del tiempo.

#### **4.2 Fuentes bibliográficas**

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha consultado diferentes bases de datos:

- Web of Science (WOS): es una plataforma basada en tecnología Web que recoge las referencias de las principales publicaciones científicas de cualquier disciplina del conocimiento, tanto científico como tecnológico, humanístico y sociológicos desde 1945, esenciales para el apoyo a la investigación y para el reconocimiento de los esfuerzos y avances realizados por la comunidad científica y tecnológica.
- Science direct: es una de las mayores fuentes de información para la investigación científica, técnica y médica. Ofrece el texto completo de las revistas científicas que publica Elsevier, así como capítulos de libros, procedentes de más de 2.500 revistas con revisión por pares y de más de 11.000 libros. En total, supera los 9 millones y medio de artículos y capítulos.

- Scopus: es la mayor base de datos de resúmenes y citas de literatura revisada por pares: revistas científicas, libros y actas de congresos. Al ofrecer una descripción general completa de la producción de investigación mundial en los campos de la ciencia, la tecnología, la medicina, las ciencias sociales y las artes y las humanidades, Scopus presenta herramientas inteligentes para rastrear, analizar y visualizar la investigación.

#### 4.2 Estrategias de búsqueda y criterios de selección

##### WEB OF SCIENCE

En cuanto a la base de datos **WEB OF SCIENCE**, en su búsqueda avanzada permite realizar la búsqueda en función de etiquetas seleccionando tema, título, autor, título de fuente, año de publicación, abstracto, identificadores de autor, editor... En esta base de datos se realizó la búsqueda mediante palabras clave y estableciendo como sesgo en año de publicación desde 2010 al 2021 y el idioma inglés buscando una mayor cantidad de artículos disponibles y, finalmente, se marcó la casilla de acceso abierto.

**Tabla 1**

1 <sup>a</sup>	KS= (antiaging diet) AND IDIOMA: (English)
2 <sup>a</sup>	KS= (antiaging AND nutrition) AND IDIOMA: (English)
3 <sup>a</sup>	KS= (antioxidant AND antiaging diet) AND IDIOMA: (English)
4 <sup>a</sup>	KS= (vitamins AND celular aging) AND IDIOMA: (English)
5 <sup>a</sup>	KS= (antioxidant supplements AND antiaging) AND IDIOMA: (English)

##### SCIENCE DIRECT

La base de datos **SCIENCE DIRECT** permite una búsqueda avanzada en la que se ofrece un diseño abierto que permite especificar una o más piezas de información para encontrar documentos. En esta búsqueda avanzada se debe completar al menos un campo de información de búsqueda. Esta página incluye como campos de información de búsqueda diferentes tipos de artículos, revista o libro, años, autores, afiliación del autor, etc. En este caso, para la búsqueda se escogió una estrategia centrada en el apartado “Título, resumen o palabras clave especificadas por el autor” y se filtró desde el año 2010 al 2020, además de especificar que los artículos debían tener un acceso abierto.

**Tabla 2**

1 <sup>a</sup>	year: 2010-2021 title, abstract, keywords: antioxidants AND human health
2 <sup>a</sup>	year: 2010-2021 title, abstract, keywords: plant antioxidant AND antiaging
3 <sup>a</sup>	year: 2010-2021 title, abstract, keywords: nutrition AND antiaging
4 <sup>a</sup>	year: 2010-2021 title, abstract, keywords: vitamins AND antiaging
5 <sup>a</sup>	year: 2010-2021 title, abstract, keywords: antioxidant supplements

## SCOPUS

La búsqueda avanzada de **SCOPUS** ofrece la opción de buscar publicaciones basándose en términos de búsqueda relacionadas con partes específicas de un documento (por ejemplo, título, autor, palabra clave, ISSN). En este trabajo, en la barra de búsqueda dentro de los resultados se especificó >2010 con el objetivo de que aparecieran artículos superiores a dicho año. Además, en cuanto al idioma de los artículos se filtró la búsqueda para que únicamente aparecieran artículos tanto en castellano como en inglés y finalmente se marcó la casilla de todo acceso abierto.

**Tabla 3**

1 <sup>a</sup>	KEY (polyphenols AND antiaging) AND PUBYEAR >2010 AND ((Language, "English") OR (Language, "Spanish"))
2 <sup>a</sup>	KEY (antioxidants supplements) AND PUBYEAR >2010 AND ((Language, "English") OR (Language, "Spanish"))
3 <sup>a</sup>	KEY (antioxiant supplements AND antiaging) AND PUBYEAR >2010 AND ((Language, "English") OR (Language, "Spanish"))
4 <sup>a</sup>	KEY (vitmains AND antiaging) AND PUBYEAR >2010 AND ((Language, "English") OR (Language, "Spanish"))

## **5. Resultados**

### **5.1 Resultados obtenidos**

Los resultados obtenidos a través de las diferentes bases de datos y estrategias de búsqueda fueron un total de 61 artículos. En la base de datos SCIENCE DIRECT 15 artículos, en WEB OF SCIENCE 36 artículos y en SCOPUS 16 artículos. Entre todos los artículos seleccionados se han utilizado 16 artículos y el resto se desecharon ya que no cumplieron los criterios establecidos al leer el título y resumen. Además, 8 de ellos fueron rechazados por estar repetidos.

### **5.2 Descripción de los estudios incluidos y no incluidos**

En la Tabla 4 se clasifican los artículos incluidos en esta revisión en función de los polifenoles y otros compuestos fitoquímicos con función antioxidante, las fuentes exógenas de antioxidantes con función anti envejecimiento, el papel que juegan las vitaminas en el proceso de envejecimiento y la relación actual entre los antioxidantes y la nutrición y el proceso de envejecimiento. Por otra parte, en la Tabla 5 se resumen las principales características de cada estudio y los resultados relevantes incluidos en los mismos. Los resúmenes de los artículos que se han incluido en este Trabajo, así como los estudios que se han excluidos (junto con el motivo de la exclusión y la referencia bibliográfica) se pueden consultar en los Anexos I y II respectivamente.

**TABLA 4. Clasificación de los artículos incluidos en función de diferentes criterios**

<b>Polifenoles con función antioxidante</b>	<b>Fuentes exógenas de antioxidantes con función antienvjecimiento</b>	<b>Suplementos con antioxidantes</b>	<b>Relación entre antioxidantes y el proceso de antienvjecimiento</b>	<b>Función de las vitaminas en el envjecimiento</b>
Bjørklund & Chirumbolo, 2017	Kothari, D et al., 2020	Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014	Oliveira & Schoffen, 2010	Popa D.-S et al., 2021
J. Banez et al., 2020	Dhalaria, R et al., 2020	Faghfour et al., 2021	Si & Liu, 2014	Dhanjal DS et al., 2020
Yan et al., 2020	Olas, 2018		Maleki M. et al., 2020	Gil A. et al., 2018
Si & Liu, 2014	Meccariello & D'Angelo, 2021		Bjorklund M.D. et al., 2017	
Meccariello & D'Angelo, 2021	Yan et al., 2020		Martel J. et al 2019	
Meleki M. et al., 2020				

**TABLA 5. Principales características de cada estudio, objetivo y resultados más relevantes de cada uno de ellos**

<b>AUTOR</b>	<b>TIPO DE MATERIA PRIMA</b>	<b>OBJETIVO DEL ESTUDIO</b>	<b>RESULTADOS RELEVANTES</b>
Bjørklund & Chirumbolo, 2017	Fitoquímicos	Revisión bibliográfica de varios autores sobre la función de los fitoquímicos a nivel celular	Los flavonoides promueven la maquinaria reguladora celular activando vías de señalización específicas que conducen a una respuesta óptima al estrés
J. Banez et al., 2020	Resveratrol, curcumina y óxido nítrico	Actualización de información sobre los efectos cardioprotectores de la suplementación con	La suplementación con estos compuestos parece proporcionar beneficios sobre ECV por sus

		resveratrol, curcumina y óxido nítrico	propiedades antioxidantes y antiinflamatorias
Yan et al., 2020	Polifenoles del té	Revisión bibliográfica centrada en la definición de la actividad antioxidantes de los polifenoles del té	Los polifenoles del té están relacionados en la prevención de enfermedades relacionadas con la edad, pero el mecanismo exacto de no se ha dilucidado por completo
Si & Liu, 2014	Fitoquímicos	Revisión bibliográfica de varios autores sobre la relación de diferentes fitoquímicos como moléculas antienviejimiento y su mecanismo de acción	Algunos fitoquímicos presentes en los alimentos son moléculas antienviejimiento, y la ingesta dietética de estos puede promover la salud y prolongar la vida útil en varios modelos animales
Meccariello & D'Angelo, 2021	Alimentos polifenólicos	Revisión de los efectos de los polifenoles a nivel celular y discusión de la validez de la acción antienviejimiento	Las ventajas antienviejimiento de los alimentos polifenólicos pueden aumentar aún más por su capacidad para mejorar los sistemas antioxidantes endógenos
Meleki M. et al., 2020	-	Esta revisión de varios autores evalúa los mecanismos subyacentes al envejecimiento relacionados con los telómeros y la posible modulación de su acción mediante los polifenoles	El estrés oxidativo y radicales libres juegan un papel esencial en el acortamiento de los telómeros al disminuir la actividad de la telomerasa

Kothari, D et al., 2020	Allium	Revisión sobre los efectos en la salud de los flavonoles presentes en especies del género Allium	Los flavonoles presentes en <i>Allium</i> contribuyen a aliviar el estrés oxidativo y a disminuir el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad
Dhalaria, R et al., 2020	Frutas y verduras	Revisión bibliográfica centrada en resumir los compuestos bioactivos presentes en frutas	Los polifenoles de la fruta han demostrado su actividad como antioxidantes altamente efectivos para controlar el daño generado por radicales libres.
Olas, 2018	Bayas	Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una descripción general de compuestos fenólicos en las bayas y discutir si estos compuestos siempre pueden ser un regalo natural para la salud humana	Las bayas y sus productos desempeñan un papel beneficioso como antioxidantes en humanos en modelos tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> aunque también pueden actuar como prooxidante
Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014	-	Esta revisión incide en los mecanismos de los efectos de los antioxidantes y se discute sobre la legitimidad de la suplementación con antioxidantes	No parece existir una relación positiva entre la suplementación con antioxidantes y una mayor supervivencia tanto en roedores como en humanos
Faghfour et al., 2021	Suplementos de cinc	Este metaanálisis de dosis-respuesta se realizó para determinar la eficacia de la suplementación Zn para mejorar la defensa antioxidante	La suplementación con Zn tuvo efectos crecientes significativos sobre la capacidad antioxidante total y sobre algunas enzimas oxidativas

Oliveira & Schoffen, 2010	-	Esta revisión de varios autores explica el papel de los antioxidantes en el proceso del envejecimiento celular y sus consecuencias	Los antioxidantes no enzimáticos han demostrado ser alternativas beneficiosas para reducir y prevenir el daño oxidativo y el envejecimiento celular
Martel J. et al., 2019	Plantas y hongos	Revisión de los mecanismos de acción de moléculas vegetales y fúngicas con propiedades antienvjecimiento	Los hongos presentan compuestos con efectos antienvjecimiento, aunque los mecanismos de actuación son variables y diversos
Popa D-S. et al., 2021		Revisión de varios autores sobre el papel preventivo de la vitamina K en las enfermedades relacionadas con la edad	La vitamina K tiene un papel importante en la mitigación del envejecimiento y prevención de enfermedades relacionadas con la edad debido a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios
Dhanjal DS. et al., 2020	-	Esta revisión se centra en la importancia del manejo dietético en el envejecimiento y el uso de varios suplementos dietéticos	Estos suplementos a base de plantas tienen efectos antagónicos contra procesos degenerativos e inflamatorios
Gil A et al., 2018	Vitamina D	El presente estudio pretende resumir las acciones de la vitamina D en la salud humana	La vitamina D se ha relacionado con la hormona $\alpha$ -klotho, una enzima antienvjecimiento que protege contra trastornos neurodegenerativos, atrofia de la piel, entre otros efectos

## **6. Discusión**

Tras la revisión bibliográfica llevada a cabo durante este TFG se concluye que son muchas las teorías y los factores dietéticos que pueden influir en el envejecimiento, destacando la gran cantidad y diversidad de antioxidantes que podemos encontrar en los alimentos.

### **Fitoquímicos con acción antioxidante**

Hay siete categorías principales de fitoquímicos, que incluyen compuestos fenólicos, terpenos, betalanes, organosulfuros, indoles / glucosinolatos / compuestos de azufre, inhibidores de proteínas y otros ácidos orgánicos. Los compuestos fenólicos, también conocidos como polifenoles, son el grupo más grande y estudiado. Hoy en día, los investigadores están tratando de aumentar la actividad de la telomerasa y preservar la longitud de los telómeros y prolongar la vida mediante el uso de suplementos antioxidantes como los polifenoles. Los polifenoles son una clase de fitoquímicos de origen natural cuyas acciones biológicas se han relacionado con sus propiedades antioxidantes. Los polifenoles tienen más propiedades anti-envejecimiento que otras sustancias antioxidantes debido a su gran cantidad de grupos hidroxilo (-OH). El resveratrol, la curcumina, la catequina y la quercetina pertenecen al grupo de los polifenoles. (Maleki et al., 2020)

### **Resveratrol**

Los fitoquímicos vegetales pueden inducir una respuesta redox con la producción de ROS, particularmente en asociación con iones metálicos, como el hierro o el cobre, que actúan como sustancias prooxidantes. (Bjørklund & Chirumbolo, 2017)

Curiosamente, el resveratrol, un estilbeno en el vino tinto, moviliza el cobre en los linfocitos humanos, contribuyendo a la rotura oxidativa del ADN en las leucemias. El resveratrol actúa directa e indirectamente sobre dianas moleculares para estimular la producción endotelial de NO, reducir el estrés oxidativo induciendo la expresión de enzimas oxidantes, inhibir la inflamación vascular y prevenir la agregación plaquetaria. (Banez et al., 2020)

Por otro lado, el resveratrol también ha sido ampliamente estudiado por sus efectos cardioprotectores; por ejemplo, se encontró que el resveratrol en el vino (hasta 30 mg / L) inhibe la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, un paso importante en el desarrollo de enfermedades coronarias. (Banez et al., 2020) (Si & Liu, 2014) A pesar de ello se necesitan ensayos clínicos futuros para aumentar el conocimiento sobre el mecanismo cardioprotector del resveratrol para determinar una dosis óptima en poblaciones específicas de pacientes y confirmar sus cualidades.

### **Extracto de té verde: epicatequina y epigallocatequina-3-galato (EGCG)**

El té es la bebida más consumida en el mundo después del agua, y el extracto de té verde es un suplemento dietético de rápido crecimiento en los Estados Unidos debido a sus presumiblemente efectos

beneficiosos. Entre los compuestos polifenólicos del té podemos encontrar las catequinas. (Si & Liu, 2014)

La epicatequina es un flavol presente principalmente en el cacao y el té verde, aunque también se puede encontrar en otros alimentos como las manzanas o las uvas. (Yan et al., 2020) Se ha informado de que la ingesta a largo plazo de extracto polifenólico de cacao aumentaba la esperanza de vida en ratas ancianas, y se pensaba que la epicatequina contribuía parcialmente a este efecto beneficioso. Recientemente informamos que la ingesta dietética de epicatequina promovió la supervivencia de los ratones diabéticos. (Si & Liu, 2014)

Los polifenoles del té han demostrado en experimentos *in vivo* que pueden aumentar los niveles de catalasa sérica de rata (CAT), glutatión peroxidasa (GSH-Px) y superóxido dismutasa (SOD), y pueden reducir la producción de malondialdehído (MDA). Estos hallazgos revelan que los polifenoles del té regulan el sistema oxidorreductasa, mejoran la capacidad antioxidante del cuerpo. (Yan et al., 2020)

Tanto EGCG como la epicatequina tienen la capacidad de inhibir la proliferación de células de cáncer de colon, pero el efecto de EGCG es mayor debido a su mayor contenido. En la vía de señalización celular, EGCG regula la apoptosis inducida por estrés oxidativo a través de las vías de señalización de la proteína cinasa B (Akt) y c-Jun N-terminal cinasa (JNK). (Yan et al., 2020)

Sin embargo, el reciente Programa de Pruebas de Intervenciones del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (EE.UU.) informó que el tratamiento de por vida de ratones macho y hembra genéticamente heterogéneos, con extracto de té verde al 2%, no extendió significativamente su vida útil, pero disminuyó el riesgo de muertes de por vida en ratones hembra. Por lo tanto, el efecto anti-envejecimiento del extracto de té verde y EGCG puede depender de los antecedentes genéticos del ratón y / o de la presencia de un factor ambiental específico como el estrés nutricional. (Si & Liu, 2014)

### **Quercetina**

La quercetina es un flavonoide abundante en muchas frutas y verduras, incluidas uvas, arándanos, cebollas, manzanas. Un estudio reciente informó que la quercetina y su derivado caprilato de quercetina pueden rejuvenecer los fibroblastos senescentes y aumentar su vida útil mediante la activación del proteasoma, además de aumentar la proliferación celular. Se informa que la quercetina es el eliminador de ROS más potente de la familia de los flavonoides y la quercetina tiene más de 6 veces la capacidad antioxidante la vitamina C. (Si & Liu, 2014)

### **Curcumina**

La curcumina es un compuesto fenólico natural y es el ingrediente activo aislado de la cúrcuma. La cúrcuma se ha utilizado durante siglos en la medicina tradicional para tratar diversas dolencias humanas. El grupo fenólico en el componente estructural de la curcumina es fundamental para las propiedades

antioxidantes y captadoras de ROS. El efecto de la curcumina sobre el estrés oxidativo también puede deberse al hecho de que la curcumina aumenta las enzimas antioxidantes oxidativas como glutatión (GSH) e inhiben eficazmente la oxidación y modificación de las LDL (2). (Banez et al., 2020)

La curcumina también se ha relacionado con el proceso de autofagia protegiendo a las células a eliminar moléculas celulares viejas y no deseadas protegiendo la homeostasis celular y la supervivencia bajo estrés metabólico. (Meccariello & D'Angelo, 2021)

### **Otros compuestos**

Los polifenoles naturales se han identificado como compuestos vegetales esenciales con propiedades antienvjecimiento, como los polifenoles de arándano, las teaflavinas del té negro y las procianidinas de las manzanas. Se ha revelado que los complejos polifenólicos modulan el estado redox de las células, alteran la señalización celular y ayudan a evitar la acumulación de lesiones en moléculas biológicas de larga vida como ácidos nucleicos, lípidos y proteínas. Esto se logra tanto directamente, a través de la eliminación de especies reactivas de oxígeno, como de manera secundaria, a través de la interacción con factores de transcripción que coordinan la respuesta antioxidante.(Meccariello & D'Angelo, 2021)

Otros cambios esenciales en el proceso de envejecimiento incluyen la inflamación crónica del cuerpo. La inflamación que surge del proceso de envejecimiento se define a nivel celular, molecular y sistémico. Se ha observado actividad antiinflamatoria de compuestos polifenólicos como apigenina, catequina, ácido elágico, luteolósido y rutina en la inflamación aguda y crónica. Por tanto, la falta de compuestos fenólicos podría conducir a otros trastornos como arterosclerosis, diabetes, obesidad y enfermedad de Alzheimer. (Maleki et al., 2020)

### Fuentes antioxidantes con función antienvjecimiento

Las plantas sintetizan varios compuestos fenólicos que están presentes en diferentes partes de la planta, pero particularmente en frutos, hojas y semillas, donde se utilizan principalmente para proteger contra patógenos y radiaciones UV. Varios estudios también han informado que una dieta rica en polifenoles puede prevenir el daño oxidativo que conduce al envejecimiento. Frutas, bayas, cerezas, manzanas y uvas constituyen aproximadamente 200-300 mg de polifenoles por 100 g de peso fresco. (Dhalaria et al., 2020) Los principales alimentos polifenólicos comprenden frutas bayas, verduras, frutos secos, jugos de frutas o soja. Los estudios indican que la actividad antioxidante se ve afectada por el tipo de fruto, la especie y la variedad.

Entre los alimentos con mayor contenido de antioxidantes podemos destacar:

**Arándanos** han sido etiquetados como "superfrutas" por su capacidad para prevenir o mitigar numerosos síndromes, como los síndromes cardiovasculares, la diabetes y el cáncer. Principalmente poseen antocianinas, flavonoides, ácido gálico, catequinas (mismo compuesto que en el té verde).

(Dhalaria et al., 2020) El alto potencial antioxidante de los extractos de arándanos se ha relacionado con la mejora de los síntomas del envejecimiento. Algunos estudios muestran en el hipocampo de ratas, que la suplementación con un extracto de arándano puede revertir el declive relacionado con la edad. Incluso en modelos de rata más antiguos, se ha observado que los arándanos son activos para mejorar el comportamiento motor y cognitivo.

**Las fresas** son frutas ricas en antocianidinas, como cianidina, pelargonidina y proantocianidinas (289,20 mg / 100 g de contenido fenólico total); también poseen vitamina C, por lo que es un potente eliminador de radicales libres evitando que dañen ADN, los tejidos y las membranas celulares, ácido gálico, flavonoides entre otros. Entre sus capacidades cabe destacar la mejora de la función neuronal y la cognición.(Meccariello & D'Angelo, 2021)

Una de las mayores fuentes alimentarias de polifenoles y antioxidantes son las **manzanas**. Es una fruta rica en polifenoles sobre todo ácido clorogénico, epicatequina, catequina y proantocianidina. Numerosas investigaciones diversas han observado que la manzana actúa retardando la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Los compuestos polifenólicos de la manzana mejoraron la vida útil de las moscas de la fruta en un 10%. Además, se detectó sobrerregulación del gen CAT y SOD.(Meccariello & D'Angelo, 2021)

Los polifenoles presentes en el **té** difieren según el tipo de fermentación realizada; el té verde se compone principalmente de catequinas; El té negro contiene una gran cantidad de taninos.(Meccariello & D'Angelo, 2021) Las catequinas del té influyen en los niveles de las enzimas antioxidantes y previenen el estrés oxidativo causado por infecciones bacterianas y daño intestinal. (Yan et al., 2020)

El **aceite de oliva virgen extra** es otro alimento que se ha observado una ralentización en los cambios relacionados con el envejecimiento. Estos beneficios se han asociado con la presencia de moléculas altamente bioactivas en el aceite de oliva, incluidos numerosos polifenoles como tirosol, hidroxitirosol, oleuropeína, aglicona, ácido cafeico y oleocantal. (Meccariello & D'Angelo, 2021)

La cebolla y otras especies del género *Allium* son alimentos con elevados contenidos de flavonoles como son la quercetina y sus glucósidos y kampferol en menor medida isorhamnetina, miricetina, fisetina y morina. Estos compuestos antioxidantes son los responsables de la reducción de estrés oxidativo y por tanto también una reducción de la aparición de enfermedades crónicas. (Kothari et al., 2020) No solo la concentración de compuestos fenólicos tiene un efecto sobre la salud humana, sino también su metabolismo y biodisponibilidad

En el caso de las bayas como los arándanos las antocianinas constituyen el 70% de todos los compuestos fenólicos; Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de antocianinas suelen ser bastante bajas debido a su perfil de absorbancia deficiente (<1%); otros estudios sugieren que la aparente baja biodisponibilidad de algunas antocianinas puede deberse a un extenso metabolismo presistémico más

que a una mala absorción. Los estudios han demostrado que la biodisponibilidad de los compuestos fenólicos puede verse afectado por el método de procesamiento como los tratamientos a altas temperaturas o el secado. (Olas, 2018)

### Suplementación con antioxidantes

El envejecimiento de la población en las últimas décadas ha llevado a una mayor preocupación por el envejecimiento y sobre cómo retrasarlo. Se ha reconocido que la nutrición tiene un impacto importante en la mortalidad y su papel sobre la longevidad ha sido objeto de una amplia investigación científica. La suplementación dietética con antioxidantes ha ido avanzando como una opción cada vez más popular; aunque sus mecanismos bioquímicos de protección contra el estrés oxidativo y el envejecimiento no se comprenden por completo. (Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014a)

Muchos estudios han abordado la cuestión de la suplementación con vitaminas antioxidantes, especialmente vitaminas C y E, y los compuestos sintéticos pueden prolongar la vida útil de los animales modelo. Los resultados de los estudios sobre la suplementación de organismos modelo con vitaminas antioxidantes y otros antioxidantes son divergentes. Un estudio llevado a cabo en 2010 concluyó que la suplementación del medio de crecimiento de *S. cerevisiae* con los antioxidantes lipofílicos  $\alpha$ -tocoferol y CoQ solos, o en combinación con  $\alpha$ -tocoferol, aumentó el estrés oxidativo y disminuyó la vida útil celular. Sin embargo, debe recordarse que dicha especie no puede producir ácidos grasos poliinsaturados, por lo que el daño oxidativo de los lípidos puede ser de menor importancia. Si bien la mayoría de los estudios sobre mamíferos se han realizado en ratones, existen estudios interesantes que han abordado el efecto de la suplementación dietética con vitamina E o vitamina C (ácido ascórbico) en un animal de origen silvestre, el campañol de cola corta (*Microtus agrestis*). La suplementación con antioxidantes durante nueve meses redujo la peroxidación de lípidos hepáticos, pero el daño oxidativo del ADN a los hepatocitos y linfocitos no se vio afectado. (Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014b)

La suplementación con minerales es otro punto interesante a la hora de combatir el estrés oxidativo. El Zn, un mineral esencial para la salud humana, participa en numerosas funciones biológicas. La administración de Zn podría tener efectos beneficiosos sobre el estado glucémico, la presión arterial sistólica, además, fortalecer el sistema de defensa antioxidante proporcionando estabilidad estructural a las membranas celulares. A través de este estudio se puede concluir que la suplementación con Zn tiene mayores efectos en los niveles de GSH y la capacidad antioxidante total a corto plazo ( $\leq 8$  semanas) y en individuos mayores de 40 años; mientras que en periodos más prolongados podría resultar una disminución de la eficacia. (Faghfour et al., 2021)

### Relación entre antioxidantes y el proceso de envejecimiento

Los estresores son componentes químicos que generan estrés celular y pueden ser producidos por desechos moleculares o restos químicos de la maquinaria metabólica del individuo o la dieta. (Bjørklund & Chirumbolo, 2017)

En la teoría del estrés oxidativo, es posible verificar que las células están constantemente expuestas a posibles daños causados por las ROS: peroxidación lipídica, desequilibrio de la homeostasis celular, formación de residuos químicos, mutaciones de genes en el ADN disfunción de ciertos orgánulos, pueden aparecer enfermedades debido a lesión y / o muerte celular. (Oliveira & Schoffen, 2010)

Las pruebas realizadas con antioxidantes no enzimáticos y la restricción calórica y el ejercicio físico habían demostrado ser alternativas beneficiosas para reducir, proteger y prevenir la expansión de biomoléculas, daños oxidativos y envejecimiento celular. Sin embargo, se encuentra muy poco sobre el empleo de estos factores en el tratamiento de enfermedades desencadenadas y/o agravadas por la acción del estrés oxidativo.(Oliveira & Schoffen, 2010)

Una hipótesis interesante es que los fitoquímicos, como sustancias tóxicas, producidas por las plantas para protegerse a sí mismas son beneficiosas solo en un rango restringido de dosis. En esta perspectiva, existe evidencia interesante sobre el papel de dosis bajas de fitoquímicos, particularmente flavonoides, en la respuesta al estrés y la maquinaria de supervivencia celular. Muchos de estos compuestos actúan sobre las mitocondrias, regulando su participación en el estrés oxidativo y la apoptosis. (Bjørklund & Chirumbolo, 2017)

### **Mecanismos antienvjecimiento**

A este respecto es importante destacar que no existe una teoría unificada y válida por todos con respecto al proceso de envejecimiento. De hecho, existe una fuerte correlación entre la edad cronológica y los niveles de generación de ROS y daño oxidativo de los tejidos. (Si & Liu, 2014) En esta línea, varios estudios demostraron que la acción de las ROS inducía a la muerte celular apoptótica durante el proceso de envejecimiento, debido a que provocaban cambios en las proteínas, el ADN y los telómeros. La exposición a pequeñas dosis de peróxido de hidrógeno o la acumulación de ROS por la reducción de glutatión inducen a la apoptosis en hongos celulares no controlados, hecho que indica que los ROS son reguladores clave de la apoptosis en este organismo. (Oliveira & Schoffen, 2010)

La importancia de los fitoquímicos radica en que tienen actividad antioxidante capaz de eliminar ROS, una propiedad que puede atribuirse principalmente a la posición de sus grupos hidroxilo. Los fitoquímicos que presentan el grupo 3', 4'- *o*- dihidroxilo, un doble enlace 2,3 en la conjugación con un resto 4-ceto, o un grupo 3-hidroxilo se cree que poseen una alta actividad antioxidante celular. (Si & Liu, 2014)

Por otro lado, algunos estudios sugieren que algunos fitoquímicos promueven la producción de GSH, un cofactor esencial para las enzimas antioxidantes, atenuando así el aumento de la formación de radicales. Las células son un factor importante en el proceso de envejecimiento. Sin embargo, existe la posibilidad de que el mantenimiento de una mejor capacidad antioxidante por parte de estos fitoquímicos no sea una causa, sino una consecuencia de sus acciones antienvjecimiento.(Si & Liu, 2014)

La AMPK, una molécula que se reconoce cada vez más como un regulador maestro de la homeostasis energética de todo el cuerpo. A nivel de todo el cuerpo, AMPK integra respuestas de estrés, nutrientes y señales hormonales para el control de la ingesta de alimentos, el gasto de energía y la utilización de sustratos. Recientemente, varias líneas de investigación demuestran que la activación de AMPK aumenta la esperanza de vida y retrasa el deterioro funcional asociado con la edad en varias especies. Su activación inhibe muchos sustratos posteriores, incluidas las vías anabólicas y que consumen ATP, como la producción de ácidos grasos y colesterol, que no son necesarios para la supervivencia a corto plazo. (Maleki et al., 2020)

Numerosos estudios epidemiológicos han relacionado el proceso de envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad con la inflamación crónica de bajo grado. En consecuencia, el aumento de moléculas proinflamatorias perjudica la funcionalidad de varios tejidos y órganos y, por tanto, aceleran el envejecimiento. Algunos antioxidantes vegetales como EGCG y epicatequina disminuyen la adhesión de los monocitos a las células endoteliales vasculares, lo que se acompaña de una atenuación de quimiocinas proinflamatorias. (Si & Liu, 2014)

Una estrategia relativamente reciente en cuanto al envejecimiento se centra en los telómeros y la telomerasa. Los telómeros son estructuras especializadas encargadas de proteger la fusión y descomposición de los cromosomas y suprimir la activación de la respuesta al daño del ADN. La telomerasa protege los telómeros agregando ADN de secuencia específica en los extremos cromosómicos. ha informado que un compuesto vegetal natural llamado cicloastragenol o TA-65 aislado de las raíces de *Astragalus membranaceus* con potencial antienvjecimiento. (Martel et al., 2019) Esto es debido a que dicha molécula aumenta la longitud de los telómeros y disminuye el porcentaje de telómeros críticamente cortos, así como los focos de daño del ADN tanto *in vitro* como *in vivo*. Un estudio de voluntarios ancianos sanos que tomaban suplementos de TA-65 mostró una mejora significativa en el sistema cardiovascular, el metabolismo, la densidad mineral ósea y el sistema inmunológico. (Maleki et al., 2020)

Un mecanismo esencial en el ciclo vital celular es el mecanismo de la autofagia por el que se consigue eliminar proteínas dañinas y mitocondrias, por ello se considera un mecanismo de homeostasis celular esencial. El aumento de la autofagia conduce a la longevidad debido a una menor producción de ROS. Curiosamente la evidencia emergente demostró que *in vitro* moléculas como el resveratrol, quercetina y curcumina puede inducir autofagia en varios tipos de células bloqueando la actividad del regulador central de la autofagia; aunque *in vivo* se desconoce si estos compuestos pueden activar la autofagia. (Si & Liu, 2014)

#### Función de las vitaminas en el envejecimiento

Un estudio reciente indicó que la vitamina K tiene un papel importante en la mitigación del envejecimiento y la prevención de enfermedades relacionadas con la edad y presenta, además, el

potencial para mejorar la eficacia de algunos tratamientos médicos en adultos mayores de 50 años. El nuevo papel de vitamina K en el envejecimiento y las enfermedades asociadas a la edad se debe principalmente a sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios. (Popa et al., 2021)

Los alimentos, incluidas las verduras de hoja verde, las bayas o los frutos secos, con alto contenido de vitamina K y otras vitaminas, minerales y polifenoles con potentes propiedades antioxidantes, deben fomentarse en los adultos mayores para la prevención o el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad. (Popa et al., 2021)

Otra de las vitaminas ampliamente investigadas es la vitamina D. Muchas de las ventajas en términos de salud conferidas por la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> están relacionadas con su inducción de  $\alpha$ -klotho, una hormona renal que es una enzima antienvjecimiento que protege contra la atrofia de la piel, osteopenia, hiperfosfatemia, disfunción endotelial, defectos cognitivos, trastornos neurodegenerativos y problemas de audición. Juntos, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y  $\alpha$ -klotho mantienen los sistemas de señalización molecular que promueven el crecimiento, el desarrollo, la antioxidación (Nrf2) y la homeostasis en tejidos cruciales para fisiología normal. (Gil et al., 2018)

## **7. Conclusiones**

1. Las propiedades antienvjecimiento que se derivan de los compuestos fenólicos se deben a su gran cantidad de grupos hidroxilo (-OH) y a su posición.
2. Algunos alimentos como los arándanos, las fresas, las manzanas, el té o la cebolla son alimentos que contienen una cantidad superior de antioxidantes en comparación con el resto de los alimentos de origen vegetal.
3. La quercetina, presente en alimentos como la cebolla, es el eliminador de ROS más potente de la familia de los flavonoides.
4. El efecto antienvjecimiento del extracto de té verde y epigallocatequina-3-galato depende de los antecedentes genéticos y/o de factores ambientales como el estrés nutricional
5. No sólo la concentración de compuestos fenólicos tiene efecto sobre la salud, sino que también influye su metabolismo y biodisponibilidad.
6. Los resultados de los estudios sobre la suplementación de organismos modelo con vitaminas antioxidantes y otros antioxidantes son muy diversos. La suplementación Zn, a corto plazo ( $\leq 8$  semanas), tiene mayores efectos sobre la capacidad antioxidante; pero la suplementación durante un período superior no afecta a la reducción del daño oxidativo del ADN
7. No existe una teoría unificada y válida por todos con respecto al proceso de envejecimiento. Sin embargo, los mecanismos antienvjecimiento más aceptados son: la eliminación de ROS, la activación del AMPK, los efectos de los antioxidantes sobre los telómeros, y los efectos antiinflamatorios de algunos antioxidantes.

8. La vitamina K posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias por lo que tiene un papel importante en el proceso de envejecimiento y el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad

A pesar de esta revisión bibliográfica, es necesario seguir desarrollando estudios sobre los antioxidantes y sus beneficios sobre la salud ya que sólo se ha abarcado una pequeña parte y es importante confirmar los mecanismos de actuación a nivel celular de muchos de ellos y explicar su potencial sobre el envejecimiento.

### **8. Valoración personal**

He querido realizar este Trabajo Fin de Grado debido a que considero el tema del envejecimiento y la nutrición un tema en expansión en los últimos años, por lo que desde el primer momento lo consideré un tema muy interesante y con muchas posibilidades de ampliar mis conocimientos en ámbito de la nutrición.

Como ya he comentado, gracias a este trabajo he podido investigar un tema importante con perspectivas futuras en el mundo laboral y aumentar mis habilidades a la hora de manejar diferentes bases de datos. Además, la experiencia que proporciona realizar un trabajo de estas características me ha permitido conocer las dificultades que se presentan y cómo resolverlas, en el caso de que en mi futuro sea necesario realizar un trabajo con características similares.

Por último, me gustaría dar las gracias a la profesora Esther Arias Álvarez por su apoyo en todo momento y su gran ayuda, ya que sin ella no habría sido posible la realización de este Trabajo Fin de Grado.

### **9. Bibliografía**

Alkholy, U. M., Abdalmonem, N., Zaki, A., Elkoumi, M. A., Hashim, M. I. A., Basset, M. A. A., & Salah, H. E.. The antioxidant status of coenzyme Q10 and vitamin E in children with type 1 diabetes. *Jornal de Pediatria*, 2019 (95); 224-230.

Antioxidantes y prevención del cáncer—Instituto Nacional del Cáncer (nciglobal,ncienterprise). (2018, marzo 22).

Azcona, ÁC Manual de Nutrición y Dietética. 367. Universidad Complutense de Madrid; 2013

Bagherniya, M., Butler, A. E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Research Reviews*. 2018; (47); 183-197.

Banez, M. J., Geluz, M. I., Chandra, A., Hamdan, T., Biswas, O. S., Bryan, N. S., & Von Schwarz, E. R. A Systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin, and

dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. *Nutrition Research*. 2020; 78; 11-26.

Bjørklund, G., & Chirumbolo, S. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health. *Nutrition*. 2017; 33; 311-321.

Bodega, G., Alique, M., Puebla, L., Carracedo, J., & Ramírez, R. M. Microvesicles: ROS scavengers and ROS producers. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019; 8(1), 1626654.

Borràs Ferrer, J. *Hacia una dieta sostenible. Evaluación nutricional y ambiental del patrón de consumo de alimentos en España* [Proyecto/Trabajo fin de carrera/grado, Universitat Politècnica de València]. 2019

Carr, A. C., & Maggini, S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017; 9(11), 1211.

Casas, M. R., Chaire, A. A., Navarro, A. P., & Aguilera, K. G. C. Papel inmunomodulador y antioxidante del zinc y el selenio en el tratamiento coadyuvante de infecciones respiratorias graves. *Revista de Educación Bioquímica*. 2017; 35(1), 3-10.

Chrysohoou, C., & Stefanadis, C. Longevity and diet. Myth or pragmatism? *Maturitas*. 2013; 76(4), 303-307.

Cimmino, L., Neel, B. G., & Aifantis, I. Vitamin C in Stem Cell Reprogramming and Cancer. *Trends in cell biology*. 2018; 28(9), 698-708.

Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Runcan, O., Vesa, Ștefan C., Răchișan, A. L., Negrean, V., Perné, M.-G., Donca, V. I., Alexescu, T.-G., Para, I., & Dogaru, G. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2020; 25(18), 4320.

Coronado H, M., Vega y León, S., Gutiérrez T, R., Vázquez F, M., & Radilla V, C. Antioxidantes: Perspectiva actual para la salud humana. *Revista chilena de nutrición*. 2015; 42(2), 206-212.

Craig, W. J. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010; 25(6), 613-620.

de Cabo, R., Carmona-Gutierrez, D., Bernier, M., Hall, M. N., & Madeo, F. The search for anti-aging interventions: From elixirs to fasting regimens. 2014; 157(7), 1515-1526.

Dhalaria, R., Verma, R., Kumar, D., Puri, S., Tapwal, A., Kumar, V., Nepovimova, E., & Kuca, K. Bioactive Compounds of Edible Fruits with Their Anti-Aging Properties: A Comprehensive Review to Prolong Human Life. *Antioxidants*. 2020; 9(11), 1123.

Dhanjal, D. S., Bhardwaj, S., Sharma, R., Bhardwaj, K., Kumar, D., Chopra, C., Nepovimova, E., Singh, R., & Kuca, K. Plant Fortification of the Diet for Anti-Ageing Effects: A Review. *Nutrients*. 2020; 12(10), 3008.

Díaz-Hung, M. L., & González Fraguera, M. E. El estrés oxidativo en las enfermedades neurológicas: ¿causa o consecuencia? *Neurología*. 2014; 29(8), 451-452.

Muntané M.D. *Dietética antiaging y anticancer*. Ediciones Díaz de Santos; 2020

Faghfour, A. H., Zarezadeh, M., Aghapour, B., Izadi, A., Rostamkhani, H., Majnoui, A., Abu-Zaid, A., Kord Varkaneh, H., Ghoreishi, Z., & Ostadrahimi, A. Clinical efficacy of zinc supplementation in improving antioxidant defense system: A comprehensive systematic review and time-response meta-analysis of controlled clinical trials. *European Journal of Pharmacology*. 2021; 907, 174243.

Farmer, B., Larson, B. T., Fulgoni, V. L., Rainville, A. J., & Liepa, G. U. A vegetarian dietary pattern as a nutrient-dense approach to weight management: An analysis of the national health and nutrition examination survey 1999-2004. *Journal of the American Dietetic Association*. 2011; 111(6), 819-827.

García-Casal, M. N. La alimentación del futuro: Nuevas tecnologías y su importancia en la nutrición de la población. *Anales Venezolanos de Nutrición*. 2007; 20(2), 108-114.

Gil, A., Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2018; 72(2), 87-95. Scopus.

Gulcin, İ. Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of Toxicology*. 2020; 94(3), 651-715.

Gutiérrez, V. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2002; 31(2), 126-133.

Salas-Salvadó, J y Mena-Sánchez, G. El gran ensayo de campo nutricional PREDIMED. *NUTRICION CLINICA EN MEDICINA*. 2017; 1, 1-8.

Kielczykowska, M., Kocot, J., Paździor, M., & Musik, I. Selenium—A fascinating antioxidant of protective properties. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*. 2018; 27(2), 245-255.

Kothari, D., Lee, W.-D., & Kim, S.-K. Allium Flavonols: Health Benefits, Molecular Targets, and Bioavailability. *Antioxidants*. 2020; 9(9), 888.

León Regal, M., Cedeño Morales, R., Rivero Morey, R., Rivero Morey, J., García Pérez, D., & Bordón González, L. La teoría del estrés oxidativo como causa directa del envejecimiento celular. 2018; 16(5), 699-710.

Maleki, M., Khelghati, N., Alemi, F., Bazdar, M., Asemi, Z., Majidinia, M., Sadeghpour, A., Mahmoodpour, A., Jadidi-Niaragh, F., Targhazeh, N., & Yousefi, B. Stabilization of telomere by the antioxidant property of polyphenols: Anti-aging potential. *Life Sciences*. 2020; 259

Martel, J., Ojcius, D. M., Ko, Y.-F., Chang, C.-J., & Young, J. D. Antiaging effects of bioactive molecules isolated from plants and fungi. *Medicinal Research Reviews*. 2019; 39(5), 1515-1552. Scopus.

Martínez Álvarez, J. R., Marrodán Serrano, M. D., Villarino Marín, A., Calderón García, A., Martínez Álvarez, J. R., Marrodán Serrano, M. D., Villarino Marín, A., & Calderón García, A. *Alimentación sostenible, nutrición saludable*. 2018, junio 19

Martínez-González, M. A., Gea, A., & Ruiz-Canela, M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circulation Research*. 2019; 124(5), 779-798.

Martorell Pons, M. Acción de alimentos funcionales ricos en ácidos grasos esenciales sobre el estrés oxidativo [Ph.D. Thesis, Universitat de les Illes Balears]. En *TDX (Tesis Doctorals en Xarxa)*. 2013

Meccariello, R., & D'Angelo, S. Impact of polyphenolic-food on longevity: An elixir of life. An overview. *Antioxidants*. 2021; 10(4). Scopus.

Milani, A., Basirnejad, M., Shahbazi, S., & Bolhassani, A. Carotenoids: Biochemistry, pharmacology and treatment. *British Journal of Pharmacology*. 2017; 174(11), 1290-1324.

Miyazawa, T., Burdeos, G. C., Itaya, M., Nakagawa, K., & Miyazawa, T. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *IUBMB Life*. 2019; 71(4), 430-441.

Neha, K., Haider, M. R., Pathak, A., & Yar, M. S. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 178, 687-704.

Njus, D., Kelley, P. M., Tu, Y.-J., & Schlegel, H. B. Ascorbic acid: The chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020; 159, 37-43.

Olas, B. Berry Phenolic Antioxidants – Implications for Human Health? *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9, 78.

Oliveira, M. C. de, & Schoffen, J. P. F. Oxidative stress action in cellular aging. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2010; 53, 1333-1342.

Paredes Salido, F., & Roca Fernández, J. J. Influencia de los radicales libres en el envejecimiento celular. *Offarm*. 2002; 21(7), 96-100.

Poblete-Aro, C., Russell-Guzmán, J., Parra, P., Soto-Muñoz, M., Villegas-González, B., Cofré-Bola-Dos, C., Herrera-Valenzuela, T., Poblete-Aro, C., Russell-Guzmán, J., Parra, P., Soto-Muñoz, M., Villegas-González, B., Cofré-Bola-Dos, C., & Herrera-Valenzuela, T. Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Revista médica de Chile*. 2018; 146(3), 362-372.

Popa, D.-S., Bigman, G., & Rusu, M. E. The role of vitamin k in humans: Implication in aging and age-associated diseases. *Antioxidants*. 2021; 10(4). Scopus.

Porrata Maury, C., Hernández Triana, M., Abuín Landín, A., Campa Huergo, C., & Pianesi, M. Caracterización y evaluación nutricional de las dietas macrobióticas Ma-Pi. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2008; 27(3-4), 0-0.

Rodríguez Perón, J. M., Menéndez López, J. R., & Trujillo López, Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2001; 30(1), 15-20.

Ros, M., & Carrascosa, J. M. Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020; 1866(3), 165612.

Sadowska-Bartosz, I. & Bartosz, G. Effect of Antioxidants Supplementation on Aging and Longevity. *BioMed Research International*. 2014, 404680.

Santeramo, F. G., Carlucci, D., De Devitiis, B., Seccia, A., Stasi, A., Viscecchia, R., & Nardone, G. Emerging trends in European food, diets and food industry. *Food Research International*. 2018; 104, 39-47.

Si, H., & Liu, D. Dietary antiaging phytochemicals and mechanisms associated with prolonged survival. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014; 25(6), 581-591.

Steinbrenner, H., & Klotz, L.-O. Selen und Zink: „Antioxidanzien“ für ein gesundes Altern? *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2020; 53(4), 295-302.

van de Kamp, M. E., van Dooren, C., Hollander, A., Geurts, M., Brink, E. J., van Rossum, C., Biesbroek, S., de Valk, E., Toxopeus, I. B., & Temme, E. H. M. Healthy diets with reduced environmental impact? – The greenhouse gas emissions of various diets adhering to the Dutch food based dietary guidelines. *Food Research International*. 2018; 104, 14-24.

Viada Pupo, E., Gómez Robles, L., & Campaña Marrero, I. R. Estrés oxidativo. *Correo Científico Médico*. 2017; 21(1), 171-186.

Yan, Z., Zhong, Y., Duan, Y., Chen, Q., & Li, F. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. *Animal Nutrition*. 2020; 6(2), 115-123.

## **10. Anexos**

### **Anexo 1. Resúmenes de los estudios incluidos en la revisión**

#### **Polifenoles con función antioxidante**

1) **Bjorklund & Chirumbolo, 2017** El objetivo de esta revisión es dilucidar la forma en que podría actuar los polifenoles vegetales sobre el sistema desintoxicante al eliminar las especies reactivas del oxígeno, presentar el estado del arte con respecto al papel de las especies reactivas en la señalización celular y la función del metabolismo y la supervivencia, y reevaluar el papel de los productos químicos derivados de plantas.

2) **J.Banez et al., 2020** Los beneficios potenciales de los nutrientes suplementarios y las intervenciones dietéticas contra la morbilidad y mortalidad cardiovascular se han investigado ampliamente a lo largo de los años. En este estudio se ha estudiado los posibles efectos cardioprotectores del resveratrol, curcumina y óxido nítrico. Los efectos de estos suplementos dietéticos tanto en modelos animales como en humanos se han explorado con mecanismos de acción propuestos atribuidos principalmente a propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.

3) **Yan et al., 2020** Los polifenoles del té son un término general para los compuestos polifenólicos del té y se ha demostrado que tienen buenos efectos sobre los antioxidantes, antiinflamatorios, prevención del cáncer y regulación del metabolismo de los lípidos. Los polifenoles del té se han utilizado ampliamente como antioxidantes en el tratamiento de enfermedades y la cría de animales, pero su mecanismo de acción específico debe aclararse y revelarse más. Esta revisión se centra en la definición, clasificación, actividad antioxidante y la regulación de las vías de señalización de los polifenoles del

té. Este documento también tiene como objetivo examinar la aplicación de polifenoles del té en la salud humana.

4) **Si & Liu, 2014** Los mecanismos exactos que subyacen al proceso de envejecimiento todavía no se comprende bien. La creciente evidencia muestra que el envejecimiento está altamente relacionado con el aumento crónico de las especies reactivas del oxígeno. Estudios recientes muestran que pequeñas moléculas derivadas de algunos alimentos, los fitoquímicos, pueden prolongar la vida útil en varias especies animales.

5) **Meccariello & D'Angelo, 2021** El envejecimiento se asocia con disfunción tisular y daño macromolecular, algunos de los cuales pueden atribuirse a la acumulación de daño oxidativo. Recientemente, ha surgido un interés creciente en los efectos beneficiosos de las dietas a base de plantas para la prevención de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. En este artículo, se revisan y resumen los efectos de algunos fitoquímicos de acuerdo con las vías de señalización celular afectadas. Por último, se discute la efectividad de la acción preventiva anti-envejecimiento de las intervenciones nutricionales basadas en dietas ricas en alimentos polifenólicos, como las dietas de las zonas azules.

6) **Meleki M. et al., 2020** El envejecimiento es una forma de pérdida gradual de la integridad fisiológica que da como resultado una función celular deteriorada. Varios mecanismos contribuyen al envejecimiento, sobre todo el acortamiento progresivo de los telómeros, que puede ser contrarrestado por la actividad de la enzima telomerasa y el aumento de esta actividad enzimática asociado con un retraso parcial del inicio del envejecimiento. Los hábitos alimenticios saludables, incluida la ingesta de antioxidantes, como los polifenoles, pueden tener un efecto positivo en la longitud de los telómeros mediante este mecanismo.

### **Fuentes de antioxidantes con función anti-envejecimiento**

1) **Kothari, D et al., 2020** Este artículo se centró en los perfiles de flavonoles de diferentes especies de *Allium*, sobre la salud, los mecanismos moleculares subyacentes y la biodisponibilidad. Curiosamente, los efectos funcionales sobre la salud de los flavonoles se atribuyeron principalmente a sus actividades antioxidantes y antiinflamatorias que implican una cascada de múltiples vías de señalización. Aunque los flavonoles derivados de *Allium* ofrecen un enorme potencial para prevenir los riesgos de enfermedades crónicas, se necesitan estudios en profundidad para traducir su aplicación clínica.

2) **Dhalaria, R et al., 2020** Muchos alimentos saludables, como las frutas, son una buena fuente de nutrientes dietéticos y compuestos bioactivos naturales que tienen propiedades antioxidantes y están involucrados en la prevención del envejecimiento y otros trastornos relacionados con la edad. Este

manuscrito proporciona un resumen de varios componentes bioactivos presentes en las frutas junto con sus propiedades antienvjecimiento y promotoras de la salud.

3) **Olas, 2018** Las bayas contienen una variedad de compuestos químicos con propiedades antioxidantes, incluidos los compuestos fenólicos. El objetivo de este artículo de revisión es proporcionar una descripción general del conocimiento actual de dichos antioxidantes fenólicos y discutir si estos compuestos siempre pueden ser un regalo natural para la salud humana, tanto *in vitro* como *in vivo*. Describe las propiedades antioxidantes de las bayas frescas y sus diversos productos, especialmente jugos y vinos.

### **Suplementación de antioxidantes**

1) **Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014** Este artículo revisa datos sobre organismos modelo relacionados con los efectos de los antioxidantes exógenos en la vida útil de los organismos modelo. Se discuten los mecanismos de los efectos de los antioxidantes, a menudo debidos a una acción antioxidante indirecta o a una acción no relacionada con las propiedades antioxidantes de los compuestos administrados. Se considera la legitimidad de la suplementación con antioxidantes en humanos.

2) **Faghfouri, 2021** El estrés oxidativo es un factor que contribuye a muchas enfermedades crónicas. Se ha investigado que el zinc (Zn) puede mejorar la defensa antioxidante. El metaanálisis actual dosis-respuesta y tiempo-respuesta tiene como objetivo determinar la eficacia de la suplementación con Zn para mejorar la defensa antioxidante.

### **Relación de antioxidantes y el proceso de envejecimiento**

1) **Oliveira & Schoffen, 2010** Esta revisión describe la acción del estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento celular, destacando factores como el daño oxidativo celular, sus consecuencias y las principales medidas de protección que se toman para prevenir o retrasar este proceso. Pruebas con antioxidantes: vitaminas A, E y C, flavonoides, carotenoides y minerales y ejercicio físico, buscando los efectos beneficiosos sobre la salud humana, aumentando la longevidad.

2) **Martel J. et al 2019** En este artículo se revisan los mecanismos de acción de las moléculas vegetales y fúngicas que poseen propiedades antienvjecimiento y discutimos las posibilidades y desafíos asociados con el desarrollo de compuestos antienvjecimiento aislados de productos naturales.

### **Importancia de las vitaminas en la dieta antienvjecimiento**

1) **Popa D.-S. et al., 2021** La revisión tuvo como objetivo presentar la evidencia científica más reciente sobre la vitamina K y su papel en la prevención de enfermedades asociadas a la edad y / o en la mejora de la efectividad de los tratamientos médicos en adultos maduros > 50 años

2) **Dhanjal DS. et al., 2020** El envejecimiento se ha relacionado de manera notoria con los hábitos alimentarios, por lo que las restricciones dietéticas y los antioxidantes desempeñan un papel importante

en la desaceleración del proceso de envejecimiento Esta revisión destaca las manifestaciones del envejecimiento, las teorías asociadas con el envejecimiento y la importancia del manejo de la dieta en el envejecimiento. También analiza los alimentos funcionales disponibles, así como los nutraceuticos con potencial anti-envejecimiento.

3) **Gil A. et al., 2018** En las últimas 2 décadas se han descubierto nuevas acciones de la vitamina D. El presente informe resume las acciones clásicas y nuevas de la vitamina D. El calcitriol regula no solo la homeostasis del calcio y el fosfato, sino también la proliferación y diferenciación celular, y tiene un papel clave que desempeñar en las respuestas de los sistemas inmunológico y nervioso. Los efectos actuales de la vitamina D incluyen desintoxicación xenobiótica, reducción del estrés oxidativo, funciones neuroprotectoras, defensa antimicrobiana, inmunorregulación, acciones antiinflamatorias / anticancerígenas y beneficios cardiovasculares.

## Anexo II. Artículos excluidos de la revisión y motivos de exclusión

Autor	Motivo de la exclusión	Referencia bibliográfica
(Alonso & Yilmaz, 2018)	No relevante por título y contenido	Alonso, S., & Yilmaz, O. H. Nutritional Regulation of Intestinal Stem Cells. En P. J. Stover & R. Balling (Eds.), <i>Annual Review of Nutrition, Vol 38</i> (Vol. 38, pp. 273-301). 2018 Annual Reviews.
(Draelos, 2012)	No relevante por título y contenido	Draelos, Z. D. Cosmetics, diet, and the future. <i>Dermatologic Therapy</i> . 2012; 25(3), 267-272.
(Ye et al., 2020)	No relevante por título y contenido	Ye, Y., Gu, Q., & Sun, X. Potential of <i>Caenorhabditis elegans</i> as an antiaging evaluation model for dietary phytochemicals: A review. <i>Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety</i> . 2020; 19(6), 3084-3105.
(P. Sharma et al., 2019)	No relevante por título y contenido	Sharma, P., Gaur, V. K., & Srivastava, J. K. Diet and Nutrition in Alzheimer's Disease and Healthy Aging. En G. M. Ashraf & A. Alexiou (Eds.), <i>Biological, Diagnostic and Therapeutic Advances in Alzheimer's Disease: Non-Pharmacological Therapies for Alzheimer's Disease</i> (pp. 183-208). 2019. Springer-Verlag Singapore Pte Ltd.
(Chen et al., 2019)	No relevante por título y contenido	Chen, L., Yang, R., Qiao, W., Zhang, W., Chen, J., Mao, L., Goltzman, D., & Miao, D. 1,25-Dihydroxyvitamin D exerts an antiaging role by activation of Nrf2-

		antioxidant signaling and inactivation of p16/p53-senescence signaling. <i>Aging Cell</i> . 2019; 18(3), e12951.
(Giampapa, 2012)	No relevante por título y contenido	Giampapa, V. C. Diet and Aging. En <i>Principles and Practice of Antiaging Medicine for the Clinical Physician</i> (pp. 63-92). 2012. River Publishers.
(Kubo & Nihei, 2015)	No relevante por título y contenido	Kubo, A., & Nihei, F. Clinical Application of Antiaging Food Factors in Functional Foods. En D. Ghosh, D. Bagchi, & T. Konishi (Eds.), <i>Clinical Aspects of Functional Foods and Nutraceuticals</i> (pp. 137-144). 2015. Crc Press-Taylor & Francis Group.
(Lim et al., 2019)	No relevante por título y contenido	Lim, J., Lim, C. J., Kim, S., Nam, G., Chang, M., Park, K., Park, K., Kim, H. J., Ahn, J. K., & Jeong, S. Antiaging and antioxidant effects of topical autophagy activator: A randomized, placebo-controlled, double-blinded study. <i>Journal of Cosmetic Dermatology</i> . 2019; 18(1), 197-203.
(Xiang & He, 2011)	No relevante por título y contenido	Xiang, L., & He, G. Caloric Restriction and Antiaging Effects. <i>Annals of Nutrition and Metabolism</i> 2011; 58(1), 42-48.
(Obrenovich et al., 2010)	No relevante por título y contenido	Obrenovich, M. E., Nair, N. G., Beyaz, A., Aliev, G., & Reddy, V. P. The Role of Polyphenolic Antioxidants in Health, Disease, and Aging. <i>Rejuvenation Research</i> , 2010; 13(6), 631-643.
Fernandez-Mar et al., 2012	No relevante por título y contenido	Fernandez-Mar, M. I., Mateos, R., Garcia-Parrilla, M. C., Puertas, B., & Cantos-Villar, E. (2012). Bioactive compounds in wine: Resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin: A review. <i>Food Chemistry</i> . 2012; 130(4), 797-813.
(Grinan-Ferre et al., 2021)	No relevante por título y contenido	Grinan-Ferre, C., Bellver-Sanchis, A., Izquierdo, V., Corpas, R., Roig-Soriano, J., Chillón, M., Andrés-Lacueva, C., Somogyvari, M., Soti, C., Sanfeliu, C., & Pallas, M. (2021). The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology:

		From antioxidant to epigenetic therapy. <i>Ageing Research Reviews</i> . 2021; 67, 101271.
(Arrigoni & De Tullio, 2002)	No relevante por título y contenido	Arrigoni, O., & De Tullio, M. C. Ascorbic acid: Much more than just an antioxidant. <i>Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects</i> . 2002; 1569(1-3), 1-9.
(Aversa et al., 2016)	No relevante por título y contenido	Aversa, R., Petrescu, R. V. V., Apicella, A., & Petrescu, F. I. T. One Can Slow Down the Aging through Antioxidants. <i>American Journal of Engineering and Applied Sciences</i> . 2016; 9(4), 1112-1126.
(Bhat et al., 2015)	No relevante por título y contenido	Bhat, A. H., Dar, K. B., Anees, S., Zargar, M. A., Masood, A., Sofi, M. A., & Ganie, S. A. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. <i>Biomedicine &amp; Pharmacotherapy</i> . 2015; 74, 101-110.
(Guo et al., 2020)	No relevante por título y contenido	Guo, J., Zheng, H. J., Zhang, W., Lou, W., Xia, C., Han, X. T., Huang, W. J., Zhang, F., Wang, Y., & Liu, W. J. Accelerated Kidney Aging in Diabetes Mellitus. <i>Oxidative Medicine and Cellular Longevity</i> , 2020, 1234059.
(H. Wang et al., 2017)	No relevante por título y contenido	Wang, H., Sun, Z., Rehman, R., Wang, H., Wang, Y., & Wang, H. Rosemary Extract-Mediated Lifespan Extension and Attenuated Oxidative Damage in <i>Drosophila melanogaster</i> Fed on High-Fat Diet. <i>Journal of Food Science</i> . 2017; 82(4), 1006-1011.
(S. Sharma et al., 2021)	No relevante por título y contenido	Sharma, S., Katoch, V., Kumar, S., & Chatterjee, S. Functional relationship of vegetable colors and bioactive compounds: Implications in human health. <i>Journal of Nutritional Biochemistry</i> . 2021; 92, 108615.
(Corpas et al., 2019)	No relevante por título y contenido	Corpas, R., Grinan-Ferre, C., Rodriguez-Farre, E., Pallas, M., & Sanfeliu, C. Resveratrol Induces Brain Resilience Against Alzheimer Neurodegeneration Through Proteostasis Enhancement. <i>Molecular Neurobiology</i> . 2019; 56(2), 1502-1516.

(Fusco et al., 2007)	No relevante por título y contenido	Fusco, D., Colloca, G., Lo Monaco, M. R., & Cesari, M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. <i>Clinical Interventions in Aging</i> . 2007; 2(3), 377-387.
(Ryan et al., 2010)	No relevante por título y contenido	Ryan, M. J., Dudash, H. J., Docherty, M., Geronilla, K. B., Baker, B. A., Haff, G. G., Cutlip, R. G., & Alway, S. E. Vitamin E and C supplementation reduces oxidative stress, improves antioxidant enzymes and positive muscle work in chronically loaded muscles of aged rats. <i>Experimental Gerontology</i> . 2010; 45(11), 882-895.
(Evans & Lawrenson, 2012)	No relevante por título y contenido	Evans, J. R., & Lawrenson, J. G. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2012; 11, CD000254.
(Joshi & Pratico, 2012)	No relevante por título y contenido	Joshi, Y. B., & Pratico, D. Vitamin E in aging, dementia, and Alzheimer's disease. <i>Biofactors</i> . 2012; 38(2), 90-97.
(Bouamama et al., 2017)	No relevante por título y contenido	Bouamama, S., Merzouk, H., Medjdoub, A., Merzouk-Saidi, A., & Merzouk, S. A. Effects of exogenous vitamins A, C, and E and NADH supplementation on proliferation, cytokines release, and cell redox status of lymphocytes from healthy aged subjects. <i>Applied Physiology Nutrition and Metabolism</i> . 2017; 42(6), 579-587.
(Coronado H et al., 2015)	No relevante por título y contenido	Coronado H, M., Vega y León, S., Gutiérrez T, R., Vázquez F, M., & Radilla V, C. Antioxidantes: Perspectiva actual para la salud humana. <i>Revista chilena de nutrición</i> . 2015; 42(2), 206-212.
(Yamada et al., 2020)	No relevante por título y contenido	Yamada, C., Kishimoto, N., Urata, N., Kimura, M., Toyoda, M., Masuda, Y., Takashimizu, S., Ishii, N., Kubo, A., & Nishizaki, Y. Relationship between serum antioxidative vitamin concentrations and type 2 diabetes in japanese subjects. <i>Journal of</i>

		<i>Nutritional Science and Vitaminology</i> . 2020; 66(4), 289-295. Scopus.
(Patel et al., 2014)	No relevante por título y contenido	Patel, M. K., Riley, M. A., Hobbs, S., Cortez-Cooper, M., & Robinson, V. J. B. (2014). Can $\alpha$ -lipoic acid mitigate progression of aging-related decline caused by oxidative stress? <i>Southern Medical Journal</i> . 2014; 107(12), 780-787. Scopus.
(Biris-Dorhoi et al., 2020)	No relevante por título y contenido	Biris-Dorhoi, E.-S., Michiu, D., Pop, C. R., Rotar, A. M., Tofana, M., Pop, O. L., Socaci, S. A., & Farcas, A. C. Macroalgae—A sustainable source of chemical compounds with biological activities. <i>Nutrients</i> . 2020; 12(10), 1-23. Scopus.
(Forman et al., 2020)	No relevante por título y contenido	Forman, K., Martínez, F., Cifuentes, M., Fernández, M., Bertinat, R., Torres, P., Salazar, K., Godoy, A., & Nualart, F. Dehydroascorbic acid, the oxidized form of vitamin C, improves renal histology and function in old mice. <i>Journal of Cellular Physiology</i> . 2020; 235(12), 9773-9784. Scopus.
(Loi & Paciolla, 2021)	No relevante por título y contenido	Loi, M., & Paciolla, C. (2021). Plant antioxidants for food safety and quality: Exploring new trends of research. <i>Antioxidants</i> . 2021; 10(6). Scopus.
(Chauhan et al., 2020)	No relevante por título y contenido	Chauhan, M., Garg, V., Zia, G., & Dutt, R. Potential role of phytochemicals of fruits and vegetables in human diet. <i>Research Journal of Pharmacy and Technology</i> . 2020; 13(3), 1587-1591. Scopus.
(Wong et al., 2020)	No relevante por título y contenido	Wong, F.-C., Xiao, J., Wang, S., Ee, K.-Y., & Chai, T.-T. Advances on the antioxidant peptides from edible plant sources. <i>Trends in Food Science &amp; Technology</i> . 2020; 99, 44-57.
(X. Wang et al., 2021)	No relevante por título y contenido	Wang, X., Zhang, Z., Zhang, S., Yang, F., Yang, M., Zhou, J., Hu, Z., Xu, X., Mao, G., Chen, G., Xiang, W., Sun, X., & Xu, N. Antiaging compounds from marine organisms. <i>Food Research International</i> . 2021; 143, 110313.
(Mehdi et al., 2021)	No relevante por título y contenido	Mehdi, M. M., Solanki, P., & Singh, P. Oxidative stress, antioxidants, hormesis and calorie restriction: The current perspective in the biology of

		aging. <i>Archives of Gerontology and Geriatrics</i> . 2021; 95, 104413.
(de Cabo et al., 2014)	No relevante por título y contenido	e Cabo, R., Carmona-Gutierrez, D., Bernier, M., Hall, M. N., & Madeo, F. The Search for Antiaging Interventions: From Elixirs to Fasting Regimens. <i>Cell</i> . 2014; 157(7), 1515-1526.
(Sabatini et al., 2018)	No relevante por título y contenido	Sabatini, N., Perri, E., & Rongai, D. Chapter 4—Olive Oil Antioxidants and Aging. En A. M. Holban & A. M. Grumezescu (Eds.), <i>Food Quality: Balancing Health and Disease</i> (pp. 145-157). 2018. Academic Press.