

DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE FLUORUROS EN BEBIDAS VEGETALES. EVALUACIÓN DEL RIESGO TÓXICO.

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO: Farmacia

CURSO: 2021-2022

ÁREA DE CONOCIMIENTO: Toxicología

AUTORA: María Dorta Fernández

TUTOR: Ángel José Gutiérrez Fernández

CO-TUTORA: Soraya Paz Montelongo

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
3.1. Muestras	8
3.2. Soluciones y equipos	9
3.3. Método de análisis	10
3.4. Análisis estadístico	10
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
4.1. Evaluación de la concentración de fluoruro	11
4.2. Ingesta dietética y evaluación del riesgo tóxico	13
4.3. Recomendaciones a los diferentes grupos poblacionales	19
5. CONCLUSIONES	20
6. BIBLIOGRAFÍA	22

RESUMEN

El flúor es el elemento químico más electronegativo y reactivo de la tabla periódica, además, sus características lo convierten en uno de los iones fisiológicos más activos. Las fuentes de exposición a fluoruros en la población general son el agua, los alimentos y los productos dentales que contienen flúor, siendo la principal vía de absorción a través del tracto gastrointestinal. La exposición de fluoruro elevada puede provocar fluorosis dental y fluorosis ósea, además de otros daños tales como lesiones neurológicas, anemia, molestias gastrointestinales, insuficiencia renal, trastornos endocrinos, alteraciones en la actividad de enzimas proteolíticas y glucolíticas, etc. Se ha determinado el contenido de fluoruro en 80 muestras de bebidas vegetales de avena y soja de diferentes marcas y producción (ecológica vs. convencional) mediante electrodo de ion selectivo de fluoruro. Las bebidas de avena ($5,504 \pm 8,879$ mg/L) registran la mayor concentración media de fluoruro. Mientras que, por tipo de producción, destaca el contenido de fluoruro ($6,005 \pm 9,233$ mg/L) en las bebidas ecológicas. La evaluación de la ingesta de fluoruro pone de manifiesto la necesidad de reducir el consumo de algunas de estas bebidas, especialmente, por la elevada exposición a fluoruro en niños y adolescentes. Se recomienda reducir el consumo de bebidas de avena de algunas de las marcas estudiadas y se considera la necesidad de establecer límites legales y recomendaciones para disminuir la exposición a fluoruro derivado del consumo de estos productos.

PALABRAS CLAVE

Fluoruro, bebidas vegetales, avena, soja, evaluación del riesgo, toxicología.

ABSTRACT

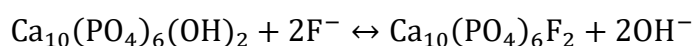
Fluorine is the most electronegative and reactive chemical element in the periodic table, in addition, its characteristics make it one of the most active physiological ions. The sources of exposure to fluoride in the general population are water, food and dental products that contain fluoride, being the main route of absorption through the gastrointestinal tract. High fluoride exposure can cause dental fluorosis and bone fluorosis, in addition to other damage such as neurological damage, anemia, gastrointestinal discomfort, kidney failure, endocrine disorders, alterations in the activity of proteolytic and glycolytic enzymes, etc. The fluoride content in 80 samples of oat milk and soya milk of different brands and production (ecological vs. conventional) was determined by fluoride ion selective electrode. Oat drinks ($5,504 \pm 8,879$ mg/L) recorded the highest average concentration of fluoride. While, by type of production, the fluoride content ($6,005 \pm 9,233$ mg/L) in organic drinks stands out. The evaluation of fluoride intake highlights the need to reduce the consumption of some of these beverages, especially due to the high exposure to fluoride in children and adolescents. It is recommended to reduce the consumption of oat milk of some of the brands studied and the need to establish legal limits and recommendations to reduce exposure to fluoride derived from the consumption of these products is considered.

KEYWORDS

Fluoride, plant-based milks, oats, soy, risk assessment, toxicology.

1. INTRODUCCIÓN

El flúor es el elemento químico más electronegativo y reactivo de la tabla periódica. Además, sus características lo convierten en uno de los iones fisiológicos más activos. Las fuentes de exposición a fluoruros en la población general son el agua, los alimentos y los productos dentales que contienen flúor, siendo la principal vía de absorción a través del tracto gastrointestinal. Tras su absorción se distribuye de forma rápida por todo el organismo y se deposita principalmente en huesos y dientes debido a que estos tejidos están formados por compuestos cálcicos, como la hidroxiapatita, que en presencia de fluoruros da lugar a la formación de fluorapatita (1-3):



La formación de fluorapatita en el esmalte dental proporciona mayor dureza y protección frente a las caries, reduciendo su prevalencia en más del 50%. La ingesta excesiva de flúor puede provocar fluorosis dental, conocida comúnmente como “dientes moteados”. Asimismo, los fluoruros también pueden afectar a tejidos blandos como hígado, cerebro, páncreas, glándula pituitaria y aorta (1,4). Antiguamente se consideraba una hormetina, es decir un elemento esencial. En la actualidad organizaciones como la EFSA (European Food Safety Authority) establecen que no es un elemento esencial para el ser humano. A pesar de no ser esencial para el crecimiento y desarrollo humano, resulta beneficioso por vía tópica para prevenir la caries dental, pero puede producir efectos tóxicos cuando su ingesta es excesiva (3,5). Debido a su toxicidad, la EFSA ha establecido unos valores de ingesta máxima tolerable (UL, upper level) para el fluoruro dependiendo de la edad (Tabla 1) (6).

Tabla 1. Valores de ingesta máxima tolerable de fluoruros (6)

	Edad	UL mg F/día
Niños y adolescentes	1-3 años	1,5
	4-8 años	2,5
	9-14 años	5
	15-17 años	7
Adultos	≥ 18 años	7
Embarazo	≥ 18 años	7
Lactancia	≥ 18 años	7

Cuando se superan estos valores, además de la fluorosis dental, se pueden producir otras patologías como fluorosis ósea por acumulación progresiva de fluoruro en los

huesos pudiendo generar lesiones neurológicas como radiculitis por compresión. Además, se puede originar anemia, molestias gastrointestinales, insuficiencia renal, trastornos endocrinos, alteraciones en la actividad de enzimas proteolíticas y glucolíticas, etc. (3,7,8).

Por otro lado, se ha observado retraso en el crecimiento debido a la exposición a fluoruros durante las etapas sensibles del desarrollo, particularmente el período de ontogénesis pre- y postnatal, el primer año de vida y la adolescencia (9). Otros estudios sugieren que la exposición al fluoruro durante el embarazo se relaciona con puntuaciones de coeficiente intelectual más bajas, dada la capacidad de este elemento para atravesar la barrera hematoencefálica. Esto provoca cambios bioquímicos y funcionales en el sistema nervioso, especialmente en áreas cerebrales implicadas en la memoria y el aprendizaje. Además, la exposición a fluoruros se ha relacionado con la enfermedad de Alzheimer, pues esta enfermedad es más común en regiones con altos niveles de flúor (10-12).

Dado que la ingesta de flúor a través de la dieta provoca daños en la salud, es necesario tener en cuenta la contribución de los alimentos, tanto líquidos como sólidos especialmente en los individuos en crecimiento pues son los más susceptibles a sufrir los efectos tóxicos del fluoruro.

El consumo de alimentos está cambiando hacia nuevos productos más saludables y respetuosos, tanto con el medio ambiente como con el bienestar animal, por lo que la demanda de alimentos ecológicos y alternativas vegetales se ha visto incrementada en los últimos años. Además, esta transformación en los hábitos alimentarios se ha acentuado por la pandemia de COVID-19 (13). Un estudio publicado por el proyecto europeo Smart Protein reveló que, en Europa, la demanda de productos de origen vegetal aumentó un 49% de 2018 a 2020, siendo las bebidas vegetales la categoría de alimentos que mostró un crecimiento más rápido en la mayoría de los países (14). España, país donde el volumen de ventas de productos vegetales creció un 20%, presentó el mayor consumo de estas bebidas de toda Europa siendo la bebida líder en ventas en el mercado general, y especialmente en el de supermercados conocidos como *discounters* (Lidl y Aldi), la bebida de avena seguida de la soja y almendra (15).

La alergia a la proteína de la leche de vaca, la intolerancia a la lactosa o las dietas veganas ha influenciado a los consumidores a elegir alternativas a la leche bovina. De hecho, se ha observado cómo el crecimiento de la industria de bebidas de origen vegetal

ha ido acompañado de una disminución en el consumo de leche per cápita (Figuras 1 y 2) (16,17). Esto es preocupante desde el punto de vista de la salud pública pues los consumidores, y especialmente la población pediátrica, podrían estar utilizando estas bebidas como sustitutos de la leche bovina sin otras modificaciones en la dieta que compensen las carencias nutricionales (16).

Figura 1. Consumo per cápita de leche líquida en España periodo 2010-2020 (18)

Consumo per cápita de leche en España	
Año	Litros
2010	76,79
2011	74,50
2012	73,89
2013	74,18
2014	73,33
2015	73,32
2016	72,86
2017	69,90
2018	70,06
2019	69,27
2020	73,99

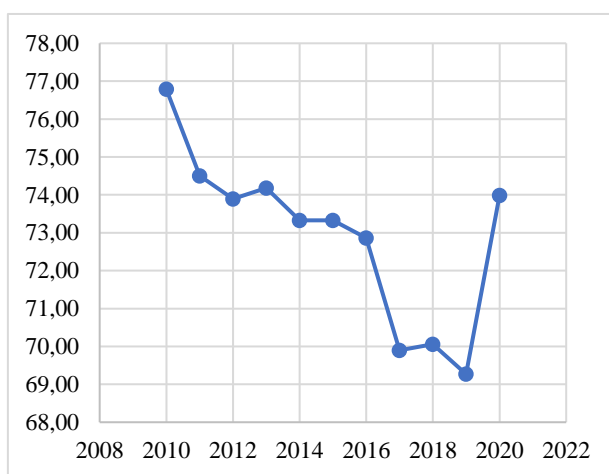
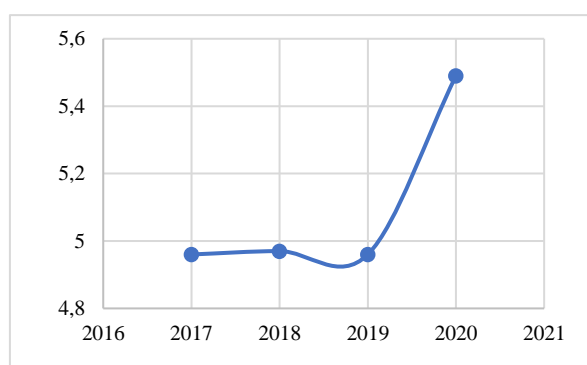


Figura 2. Consumo per cápita de bebidas vegetales en España periodo 2017-2020 (18)

Consumo per cápita de bebidas vegetales en España	
Año	Litros
2017	4,96
2018	4,97
2019	4,96
2020	5,49



Las bebidas de origen vegetal son extractos solubles en agua de legumbres, semillas oleaginosas, frutos secos, cereales o pseudocereales que se elaboran reduciendo el tamaño de la materia prima, extraída en agua y posteriormente se homogeniza para obtener un fluido que imita en apariencia y consistencia a la leche de vaca, pero su

composición nutricional es diferente (19). Por lo que, generalmente, es necesario realizar una fortificación del producto con proteínas, vitaminas y minerales esenciales (20). El ejemplo más típico es el calcio, esencial para el crecimiento y desarrollo pero que se encuentra en bajas concentraciones en cereales como la avena, por lo que es necesario añadir carbonato de calcio o fosfato tricálcico para asegurar a los consumidores el cumplimiento de los requerimientos nutricionales (19). En caso de bebidas ecológicas, dado que el carbonato cálcico no se puede utilizar para enriquecer en calcio estos productos, existen alternativas naturales como la adición del alga *Lithothamnium calcareum* (21,22).

A pesar estas limitaciones nutricionales, las alternativas vegetales también son un reclamo para el consumidor ya que cuentan con componentes funcionalmente activos que mejoran la salud y que no están presentes en la leche bovina (Tabla 2) (16,20). No obstante, al consumir bebidas vegetales también se ingieren sustancias que de forma natural se encuentran en los ingredientes utilizados para su elaboración. El agua, componente mayoritario en estas bebidas, puede ser la principal fuente de fluoruros, asimismo, los vegetales pueden absorber elementos tóxicos a través del suelo y el agua de riego. La actividad antropogénica, el uso de pesticidas, aguas residuales o los vertidos industriales también pueden aumentar las concentraciones de fluoruros en el medio ambiente (23).

Tabla 2. Componentes funcionales de las bebidas vegetales más consumidas y sus beneficios para la salud (20)

Tipo	Componente funcional	Beneficios de la salud
Bebida de soja	Isoflavonas	Efecto protector contra el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis.
	Fitoesteroles	Propiedades reductoras del colesterol
Bebida de avena	β -glucano	Aumenta la viscosidad de la solución y puede retrasar el tiempo de vaciado gástrico, aumenta el tiempo de tránsito gastrointestinal que se asocian con su nivel reducido de glucosa en sangre, efecto hipocolesterolémico al reducir el colesterol total y LDL

Por tanto, considerando que el agua y los diversos ingredientes presentes en estas bebidas pueden contener elevadas concentraciones de fluoruros, es necesario determinar su contenido para asegurar su inocuidad.

2. OBJETIVOS

Considerando el elevado consumo de estos productos, los objetivos de este trabajo han sido los siguientes:

1. Determinar el contenido de fluoruro en bebidas vegetales (soja y avena) de diferentes marcas y producción (ecológica vs. convencional) comercializadas en Tenerife.
2. Comparar el contenido de fluoruro considerando el tipo de sabor (soja vs. avena), marca comercial (Vemondo, Gerblé, Yosoy, Naturgreen) y tipo de producción (ecológica vs. convencional).
3. Evaluar la ingesta dietética de fluoruro procedente del consumo de estas bebidas teniendo en cuenta los diferentes grupos de edad de consumidor.
4. Establecer si existe un riesgo tóxico debido la ingesta de flúor por el consumo de las bebidas vegetales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Muestras

Se han analizado un total de 80 muestras de bebidas vegetales adquiridas entre febrero y marzo de 2022 en diferentes supermercados de Tenerife (Tabla 3 y Tabla 4).

Tabla 3. Marcas y muestras analizadas en bebidas vegetales convencionales

Marca	Sabor	Nº de muestras	Ingredientes
GERBLÉ	Avena	5	Agua, avena (14%), carbonato cálcico, colecalciferol.
	Soja	5	Agua, habas de soja descascarilladas (13%), azúcar integral de caña, carbonato de calcio, aroma natural, sal marina, estabilizantes (celulosa, goma guar), colecalciferol.
VEMONDO	Avena	5	Agua, avena (14%), sales cálcicas de ácido ortofosfórico, vitamina D, sal, estabilizante: goma gellan.
	Soja	5	Agua, 13% habas de soja, fructosa, sales cálcicas de ácido ortofosfórico, emulgente: goma gellan; sal, aroma, vitamina A y D
YOSOY	Avena calcio	5	Agua, avena (14%), carbonato cálcico, alga <i>Chondrus crispus</i> y vitamina D
	Avena	5	Agua, avena (15%)
	Soja	5	Agua, soja (13,5%) y sal marina

Tabla 4. Marcas y muestras analizadas en bebidas vegetales ecológicas

Marca	Sabor	Nº de muestras	Ingredientes
GERBLÉ	Avena	5	Agua, avena* (15%)
	Soja	5	Agua, habas de soja* descascarilladas (14%)
VEMONDO	Avena	5	Agua, avena* (14%), estabilizante: goma gellan; sal
	Soja	5	Agua, 14,5% habas de soja*
YOSOY	Avena calcio	10	Agua, avena* (14%), alga <i>Lithothamnium calcareum</i> y alga <i>Chondrus crispus</i> y vitamina D
	Avena	5	Agua, avena* (14%)
	Soja	5	Agua, soja*(13,5%) y sal marina
NATURGREEN	Avena	5	Agua, avena* (14%), aceite de girasol prensado en frío*, alga marina <i>Lithothamnium calcareum</i> (contiene calcio) (0,4%), aroma natural vainilla*, sal marina.

*Proviene de agricultura ecológica

3.2. Soluciones y equipos

Para la determinación de fluoruro en las muestras de bebidas vegetales analizadas se utilizaron las siguientes soluciones, reactivos y materiales (Tabla 5):

Tabla 5. Material utilizado

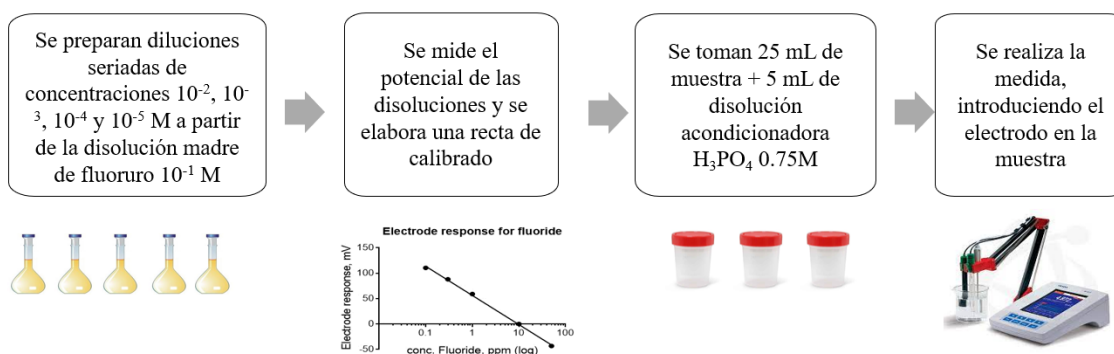
Instrumentos	
Balanza de precisión (METTLER TOLEDO, España).	
Medidor de pH (CRISON GLP 22) con electrodo de alta alcalinidad (CRISON 5204, España)	
Potenciómetro con electrodo de ion selectivo de fluoruro (HACH LZ55C.97.002F, Alemania)	
Aparatos	
Estufa (Nabertherm, España).	Agitador magnético (SELECTA, España)
Reactivos y disoluciones	
Solución tampón de ácido ortofosfórico (H ₃ PO ₄) 0.75M	Ácido ortofosfórico al 85% (Sigma Aldrich, Alemania)
Fluoruro sódico (NaF Sigma Aldrich, Alemania)	Agua destilada
Material	
Matraces, vasos y jeringas de polietileno	
Programas informáticos	
GraphPad Prism 8.0.1	

3.3. Método de análisis

La determinación de fluoruro en las muestras se realizó mediante determinación potenciométrica utilizando un electrodo selectivo de fluoruro (3,24). Se utiliza ácido ortofosfórico 0,75M como solución amortiguadora ya que regula y mantiene el pH y elimina las interferencias (4,25).

Se prepararon diluciones seriadas de concentraciones de 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} y 10^{-5} M a partir de la disolución madre de fluoruro 10^{-1} M y se midió su potencial (3). Se tomaron 25 mL de alícuota en un recipiente plástico a la que se añadió 5 mL de disolución acondicionadora H_3PO_4 0,75M. Las mediciones se realizaron en agitación constante con un agitador magnético para homogenizar la disolución (Figura 3).

Figura 3. Preparación de muestra y método analítico



3.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado usando el software informático Graph Pad Prism 8.0.1. para Windows™. Se ha estudiado la existencia de diferencias significativas ($p < 0.05$) en el contenido de fluoruro entre sabores (avena vs. soja), marcas (Gerblé, Vemondo, Yosoy, Naturgreen) y tipo de producción (ecológica vs. convencional).

Se han aplicado test de normalidad (Anderson-Darling, D'Agostino & Pearson y Shapiro-Wilk test). Dado que los resultados no seguían una distribución normal, se emplearon test no paramétricos (Kolmogorov-Smirnov test) (26).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Evaluación de la concentración de fluoruro

Tabla 6. Concentraciones medias de fluoruro en bebidas vegetales convencionales

Marca	[F ⁻] (mg/L)			
	Sabor	Media	Máximo	Mínimo
GERBLÉ	Avena	0,82	1,09	0,60
	Soja	0,54	0,68	0,30
VEMONDO	Avena	0,53	0,68	0,46
	Soja	1,12	1,47	0,71
YOSOY	Avena Calcio	1,01	1,63	0,59
	Avena	0,31	0,34	0,24
	Soja	1,03	1,14	0,94

La bebida vegetal que presenta una mayor concentración de fluoruro (1,12 mg/L) es la bebida de soja VEMONDO. Mientras que la bebida de avena YOSOY es la que contiene la menor concentración de fluoruro (0,31 mg/L) (Tabla 6).

Tabla 7. Concentraciones medias de fluoruro en bebidas vegetales ecológicas

Marca	[F ⁻] (mg/L)			
	Sabor	Media	Máximo	Mínimo
GERBLÉ	Avena	1,15	1,59	0,97
	Soja	0,23	0,26	0,21
VEMONDO	Avena	0,23	0,39	0,10
	Soja	0,29	0,38	0,22
YOSOY	Avena Calcio	15,03	29,57	5,13
	Avena	0,33	0,40	0,25
	Soja	1,14	1,44	0,96
NATURGREEN	Avena	20,62	28,48	13,02

En cuanto a las bebidas vegetales ecológicas, la bebida que presenta una mayor concentración de fluoruro (20,62 mg/L) es la de avena NATURGREEN. Las bebidas que presentan los niveles más bajos son la bebida de soja GERBLÉ y la bebida de avena VEMONDO, con una concentración de fluoruros (0,23 mg/L) (Tabla 7).

El fluoruro determinado en las bebidas vegetales es aportado, mayoritariamente, por el agua utilizada para su elaboración. Se debe tener en cuenta que, en España, el Real Decreto 140/2003 establece que el contenido de fluoruro en el agua de consumo no debe superar el valor paramétrico de 1,5 mg/L. Este valor también ha sido recomendado por la Organización Mundial de la Salud (27,28). Sin embargo, otras bebidas muy consumidas no tienen reglamentación.

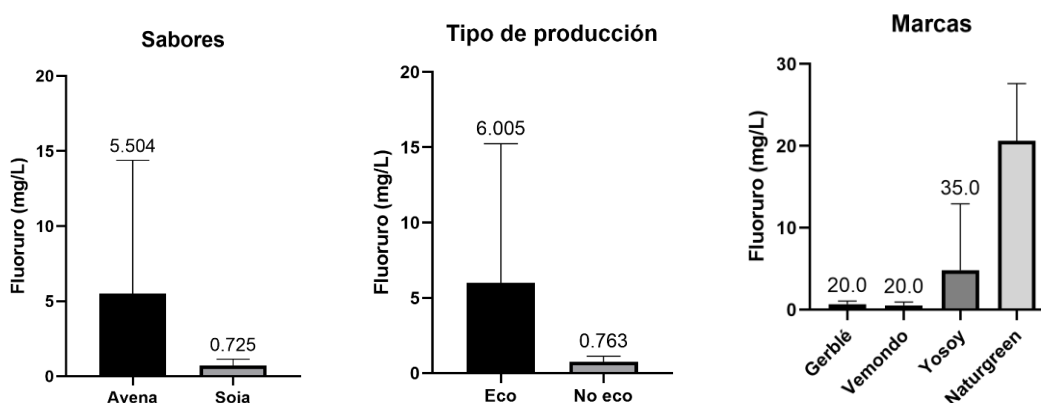
La figura 4 compara el contenido de fluoruros entre sabores, tipo de producción y marcas. En el estudio estadístico por sabores (avena vs. soja) se demuestra la existencia de diferencias significativas ($p = 0.02$) en el contenido de fluoruro entre la avena y soja. Esto se debe a que los vegetales pueden absorber diferentes elementos en función de sus niveles en suelo y agua de riego, así como de la especie de la planta (29). En el caso de los fluoruros, estos pueden acumularse progresivamente en el terreno a partir de la desmineralización, las erupciones volcánicas y los productos derivados de la actividad industrial (30). Por tanto, dado que la avena y la soja tienen diferentes absorciones y requerimientos de agua, acumularán diferentes concentraciones de fluoruro. Existen evidencias de la presencia de flúor en regiones como el sureste de África, Estados Unidos, América del Sur y países asiáticos, siendo China e India los países más afectados (31). Los principales países productores de soja son Estados Unidos, Brasil, Argentina, China e India mientras que la avena se cosecha en la Unión Europea, Rusia, Canadá, Australia y Reino Unido (32).

En el estudio estadístico por tipo de producción (ecológica vs. no ecológica), se demuestra la existencia de diferencias significativas ($p = 0.02$) entre la producción ecológica y la no ecológica. Esto puede deberse a que en los cultivos ecológicos se utilizan abonos orgánicos que, al no ser homogéneos, hacen que las concentraciones de diferentes elementos puedan variar. Esto no ocurre con los abonos químicos.

El análisis estadístico de marcas (Gerblé, Vemondo, Yosoy, Naturgreen), se estudia la normalidad de los datos, se demuestra la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el contenido de fluoruro entre las marcas Gerblé vs. Yosoy ($p = 0.029$), Gerblé vs. Naturgreen ($p < 0.0001$), Vemondo vs. Yosoy ($p = 0.0098$), Vemondo vs. Naturgreen ($p < 0.0001$), Yosoy vs. Naturgreen ($p = 0.0032$). Esto se debe a los diferentes ingredientes que utiliza cada marca. El agua, por ejemplo, cuyo contenido de fluoruros será diferente en función de su procedencia. Por otro lado, los ingredientes de origen marino pueden acumular fluoruro. Las concentraciones de fluoruro libre en el océano oscilan entre 1,2 a 1,4 mg/L (30). Esto hace que las marcas que contienen algas entre sus ingredientes presenten mayores concentraciones de fluoruros. Dentro de las bebidas de avena de producción ecológicas, las marcas NATURGREEN y YOSOY CALCIO contienen *Lithothamnium calcareum*, un alga roja de la familia Corallinacea que se encuentra en las aguas del Atlántico frente a la costa suroeste de Irlanda y la costa noroeste de Islandia. Estas algas se caracterizan por acumular minerales del agua de mar,

incluyendo fluoruro (7,28 $\mu\text{g/g}$), por lo que esto podría explicar el hecho de que las bebidas vegetales que contienen esta alga tengan la mayor concentración de este elemento (33,34).

Figura 4. Comparación del contenido de fluoruro entre sabores, tipos de producción y marcas



4.2. Ingesta dietética y evaluación del riesgo tóxico

No existen referencias sobre el consumo diario de bebidas vegetales, sin embargo, dado que estos productos se consumen como sustituto de la leche, se han tomado como referencia los datos sobre el consumo de leche y productos lácteos recomendados por La Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) (Tabla 8) (35).

Tabla 8. Recomendaciones de consumo de leche y productos lácteos (35)

Grupo poblacional	Raciones diarias
Adultos	2-3
Escolares	2-3
Adolescentes	3-4
Mujeres en embarazo, lactancia o menopausia	3-4
Personas mayores	2-4

Se calculó la ingesta diaria estimada de fluoruro derivada del consumo de 1 a 4 raciones de 200 mL al día (Tabla 9). A partir de estos datos se puede evaluar el riesgo por exposición dietética a fluoruros derivado del consumo de bebidas vegetales de avena y soja, tanto convencional como ecológica. Para ello se ha estimado los valores de ingesta máxima tolerable (Tablas 10, 11, 12 y 13).

Tabla 9. IDE de fluoruros en función de las raciones ingeridas de bebidas vegetales según tipo de producción

			IDE (mg/día)				
TIPO DE PRODUCCIÓN	Marca	Sabor	NÚMERO DE RACIONES				
			1	2	3	4	
Convencional	Gerblé	Avena	0,16	0,33	0,49	0,66	
		Soja	0,11	0,22	0,32	0,43	
	Vemondo	Avena	0,11	0,21	0,32	0,42	
		Soja	0,22	0,45	0,67	0,90	
	Yosoy	Avena Calcio	0,20	0,40	0,61	0,81	
		Avena	0,06	0,12	0,19	0,25	
		Soja	0,21	0,41	0,62	0,82	
	Ecológica	Gerblé	Avena	0,23	0,46	0,69	0,92
			Soja	0,05	0,09	0,14	0,18
Vemondo		Avena	0,05	0,09	0,14	0,18	
		Soja	0,06	0,12	0,17	0,23	
Yosoy		Avena Calcio	3,01	6,01	9,02	12,02	
		Avena	0,07	0,13	0,20	0,26	
		Soja	0,23	0,46	0,68	0,91	
Naturgreen		Avena	4,12	8,25	12,37	16,50	

Tabla 10. Porcentaje contribución al UL de fluoruros en las bebidas de avena de producción convencional

	Edad (años)	UL (mg/día)	PORCENTAJE DE CONTRIBUCIÓN (%)							
			1 RACIÓN				2 RACIONES			
			GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO	GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO
Niños y adolescentes	1-3	1.5	10,67	7,33	4	13,33	22	14	8	26,67
	4-8	2.5	6,40	4,4	2,4	8	13,2	8,4	4,8	16
	9-14	5	3,2	2,2	1,2	4	6,6	4,2	2,4	8
	15-17	7	2,29	1,57	0,86	2,86	4,71	3	1,71	5,71
Adultos	≥ 18	7	2,29	1,57	0,86	2,86	4,71	3	1,71	5,71
Embarazo	≥ 18	7	2,29	1,57	0,86	2,86	4,71	3	1,71	5,71
Lactancia	≥ 18	7	2,29	1,57	0,86	2,86	4,71	3	1,71	5,71
	Edad (años)	UL (mg/día)	3 RACIONES				4 RACIONES			
			GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO	GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO
			Niños y adolescentes	1-3	1.5	32,67	21,33	12,67	40,67	44
4-8	2.5	19,6		12,8	7,6	24,4	26,4	16,8	10	32,4
9-14	5	9,8		6,4	3,8	12,2	13,2	8,4	5	16,2
15-17	7	7		4,57	2,71	8,71	9,43	6	3,57	11,57
Adultos	≥ 18	7	7	4,57	2,71	8,71	9,43	6	3,57	11,57
Embarazo	≥ 18	7	7	4,57	2,71	8,71	9,43	6	3,57	11,57
Lactancia	≥ 18	7	7	4,57	2,71	8,71	9,43	6	3,57	11,57

Tabla 11. Porcentaje contribución al UL de fluoruros en las bebidas de avena de producción ecológica

	Edad (años)	UL (mg/día)	PORCENTAJE DE CONTRIBUCIÓN (%)									
			1 RACIÓN					2 RACIONES				
			GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO	NATURGREEN	GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO	NATURGREEN
Niños y adolescentes	1-3	1.5	15,33	3,33	4,67	200,67	274,67	30,67	6	8,67	400,67	550
	4-8	2.5	9,2	2	2,8	120,4	164,8	18,4	3,6	5,2	240,4	330
	9-14	5	4,6	1	1,4	60,2	82,4	9,2	1,8	2,6	120,2	165
	15-17	7	3,29	0,71	1	43	58,86	6,57	1,29	1,86	85,86	117,86
Adultos	≥ 18	7	3,29	0,71	1	43	58,86	6,57	1,29	1,86	85,86	117,86
Embarazo	≥ 18	7	3,29	0,71	1	43	58,86	6,57	1,29	1,86	85,86	117,86
Lactancia	≥ 18	7	3,29	0,71	1	43	58,86	6,57	1,29	1,86	85,86	117,86
	Edad (años)	UL (mg/día)	3 RACIONES					4 RACIONES				
			GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO	NATURGREEN	GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO	NATURGREEN
			GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO	NATURGREEN	GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	YOSOY CALCIO	NATURGREEN
Niños y adolescentes	1-3	1.5	46	9,33	13,33	601,33	824,67	61,33	12	17,33	801,33	1100
	4-8	2.5	27,6	5,6	8	360,8	494,8	36,8	7,2	10,4	480,8	660
	9-14	5	13,8	2,8	4	180,4	247,4	18,4	3,6	5,2	240,4	330
	15-17	7	9,86	2	2,86	128,86	176,71	13,14	2,57	3,71	171,71	235,71
Adultos	≥ 18	7	9,86	2	2,86	128,86	176,71	13,14	2,57	3,71	171,71	235,71
Embarazo	≥ 18	7	9,86	2	2,86	128,86	176,71	13,14	2,57	3,71	171,71	235,71
Lactancia	≥ 18	7	9,86	2	2,86	128,86	176,71	13,14	2,57	3,71	171,71	235,71

Tabla 12. Porcentaje contribución al UL de fluoruros en las bebidas de soja de producción convencional

	Edad (años)	UL (mg/día)	PORCENTAJE DE CONTRIBUCIÓN (%)					
			1 RACIÓN			2 RACIONES		
			GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY
Niños y adolescentes	1-3	1.5	7,33	14,57	14	14,67	30	27,33
	4-8	2.5	4,4	8,8	8,4	8,8	18	16,4
	9-14	5	2,2	4,4	4,2	4,4	9	8,2
	15-17	7	1,57	3,14	3	3,14	6,43	5,86
Adultos	≥ 18	7	1,57	3,14	3	3,14	6,43	5,86
Embarazo	≥ 18	7	1,57	3,14	3	3,14	6,43	5,86
Lactancia	≥ 18	7	1,57	3,14	3	3,14	6,43	5,86
	Edad (años)	UL (mg/día)	3 RACIONES			4 RACIONES		
			GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY
Niños y adolescentes	1-3	1.5	21,33	44,67	41,33	28,67	60	54,67
	4-8	2.5	12,8	26,8	24,8	17,2	36	32,8
	9-14	5	6,4	13,4	12,4	8,6	18	16,4
	15-17	7	4,57	9,57	8,86	6,14	12,86	11,71
Adultos	≥ 18	7	4,57	9,57	8,86	6,14	12,86	11,71
Embarazo	≥ 18	7	4,57	9,57	8,86	6,14	12,86	11,71
Lactancia	≥ 18	7	4,57	9,57	8,86	6,14	12,86	11,71

Tabla 13. Porcentaje contribución al UL de fluoruros en las bebidas de soja de producción ecológica

	Edad (años)	UL (mg/día)	PORCENTAJE DE CONTRIBUCIÓN (%)					
			1 RACIÓN			2 RACIONES		
			GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY
Niños y adolescentes	1-3	1.5	3,33	4	15,33	6	8	30,67
	4-8	2.5	2	2,4	9,2	3,6	4,8	18,4
	9-14	5	1	1,2	4,6	1,8	2,4	9,2
	15-17	7	0,71	0,86	3,29	1,29	1,71	6,57
Adultos	≥ 18	7	0,71	0,86	3,29	1,29	1,71	6,57
Embarazo	≥ 18	7	0,71	0,86	3,29	1,29	1,71	6,57
Lactancia	≥ 18	7	0,71	0,86	3,29	1,29	1,71	6,57
	Edad (años)	UL (mg/día)	3 RACIONES			4 RACIONES		
			GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY	GERBLÉ	VEMONDO	YOSOY
			Niños y adolescentes	1-3	1.5	9,33	11,33	45,33
4-8	2.5	5,6		6,8	27,2	7,2	9,2	36,4
9-14	5	2,8		3,4	13,6	3,6	4,6	18,2
15-17	7	2		2,43	9,71	2,57	3,29	13
Adultos	≥ 18	7	2	2,43	9,71	2,57	3,29	13
Embarazo	≥ 18	7	2	2,43	9,71	2,57	3,29	13
Lactancia	≥ 18	7	2	2,43	9,71	2,57	3,29	13

En relación con las bebidas de avena convencionales, los niños de 1 a 3 años, cuya ingesta máxima tolerable (UL) es de 1,5 mg/día, deben tener precaución si consumen 3 raciones de la bebida YOSOY CALCIO, pues el aporte de fluoruros es de un 40,67%. Lo mismo ocurre si se ingieren 4 raciones de la marca GERBLÉ, que aportan un 44% de fluoruros. En estos casos, si se consideran otras fuentes dietéticas de este elemento, pueden sobrepasar la ingesta máxima tolerable. El consumo de 4 raciones de la bebida YOSOY CALCIO, aporta un 54% de fluoruro por lo que puede estar en riesgo. En el resto de los grupos no supondría un riesgo con los consumos referidos.

En cuanto a las bebidas de avena ecológicas, los niños de 1 a 3 años superan las ingestas máximas tolerables cuando consumen 1 ración de la marca NATURGREEN (274,67%). Lo mismo ocurre en niños de 4 a 8 años (164,8%). En el caso de la marca YOSOY CALCIO, la ingesta de 1 ración en niños de 1 a 3 años supera la ingesta máxima tolerable (200,67%) así como en niños de 4 a 8 años (120,4%). Si se consumen 2 o más raciones todos los grupos de edad sobrepasan las ingestas máximas tolerables. Por último, en niños de 1 a 3 años, el consumo de 3 o más raciones de la marca GERBLÉ también se alcanzan porcentajes elevados de contribución. Las marcas YOSOY y VEMONDO no supondrían ningún riesgo, independientemente del grupo de edad y las raciones consumidas.

Para las bebidas de soja convencionales, los niños de 1 a 3 años pueden presentar problemas tras consumir 3 raciones la bebida VEMONDO, cuyo aporte de fluoruro es de un 44,67%, pues está próximo a superar las ingestas máximas tolerables. En caso de consumir 4 raciones, el riesgo es elevado pues ascendería a un 60%. Si se consumen 4 raciones de la bebida YOSOY aportaría un 54,67% de fluoruro, nuevamente se encuentra en riesgo.

Finalmente, con el consumo de 3 o más raciones de la bebida ecológica de soja marca YOSOY se alcanzan porcentajes elevados en niños de 1 a 3 años. El resto de las marcas no supondrían ningún riesgo.

4.3. Recomendaciones a los diferentes grupos poblacionales

Los niños de 1 a 3 años representan el grupo de edad más susceptible de superar o alcanzar niveles próximos a la ingesta máxima tolerable de fluoruros tras el consumo de

bebidas vegetales, sobre todo cuando consumen más de 3 raciones. En el caso de las bebidas de avena de producción convencional, no se recomienda consumir más de 2 raciones de las marcas YOSOY CALCIO y GERBLÉ, dado el alto aporte de fluoruros. Como alternativa se podría sustituir el consumo de estas marcas por otras con menores niveles de fluoruro como YOSOY. Igual ocurre con las bebidas convencionales de soja, en este caso los niños de 1-3 años siguen siendo el grupo poblacional con mayor probabilidad de sobrepasar la ingesta máxima tolerable tras el consumo de las marcas VEMONDO y YOSOY por lo que se podría recomendar el consumo de la marca GERBLÉ.

En cuanto a las bebidas de avena ecológica los niños y adolescentes de 1 a 14 años sobrepasan las ingestas máximas tolerables tras el consumo de 1 ración de la marca YOSOY CALCIO, por lo tanto, se desaconseja su consumo. Lo mismo sucede con la marca NATURGREEN. Es recomendable consumir la marca VEMONDO por su bajo contenido de fluoruros.

Por último, respecto a las bebidas de soja de producción ecológica, en niños de 1 a 3 años se desaconseja consumir 3 o más raciones de la marca YOSOY pues alcanzan valores próximos a la ingesta máxima tolerable. En estos casos se recomienda la ingesta de la marca GERBLÉ.

Es importante tener en cuenta que para la evaluación del riesgo únicamente se ha considerado el aporte de fluoruro derivado de la ingesta de bebidas vegetales de avena y soja, pero para calcular la IDE de una persona se deben sumar los aportes de fluoruro del resto de los alimentos que el individuo consume. Por tanto, la población infantil podría superar la ingesta máxima tolerable por un consumo excesivo de alimentos ricos en fluoruro, con el consiguiente riesgo de aparición no solo de fluorosis dental sino de otro tipo de patologías como la fluorosis ósea (26).

5. CONCLUSIONES

1. Se ha determinado el contenido de fluoruros en bebidas vegetales de soja y avena.
2. Las bebidas de soja son las que registran la menor concentración media de fluoruro.

3. Las bebidas de avena son las que registran la mayor concentración media de fluoruro.
4. El contenido de fluoruro en las bebidas de producción ecológica es más elevado ($6,005 \pm 9,233$ mg/L) que las bebidas de producción no ecológica ($0,763 \pm 0,361$ mg/L).
5. En cuanto al contenido de fluoruro por marcas, se demuestra la influencia de los ingredientes de origen marino, como las algas, las cuales elevan considerablemente el contenido de fluoruro.
6. La evaluación del riesgo por ingesta de fluoruro demuestra que la ingesta en niños y adolescentes puede suponer un riesgo para su salud por valores que sobrepasen el 50% de la ingesta diaria admisible.
7. Se considera oportuno una regulación del contenido de fluoruro en alimentos como las bebidas vegetales.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hardisson A, Rodríguez MI, Burgos A. Fluoride. In: Trugo L, Finglas PM, editores. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. 2 ed. Oxford: Academic Press; 2003. p. 2555-2559.
- (2) Liu J, Goyer RA, Waalkes MP. Toxic Effects of Metals. In: Klaassen CD, editor. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 7 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2008. p. 931-979
- (3) Jáudenes Marrero JR, Hardisson de la Torre A, Gutiérrez Fernández AJ, Rubio Armendáriz C, Revert Gironés C. Evaluación del riesgo tóxico por la presencia de fluoruro en aguas de bebida envasada consumidas en Canarias. *Nutr Hosp*. 2015 Nov 1;32(5):2261-2268.
- (4) Rodríguez I, Jaudenes JR, Hardisson A, Paz S, Rubio C, Gutiérrez AJ et al. Potentiometric Determination of Fluoride Concentration in Beers. *Biol Trace Elem Res*. 2018;181(1):178-183
- (5) EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fluoride. *EFSA J* [Internet] 2013 Aug [consultado 23 febrero de 2022];11(8):3332. Disponible en: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3332>
- (6) EFSA (European Food Safety Authority). Opinion of the Scientific Panel Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Fluoride. *EFSA J* [Internet] 2005 [consultado 23 febrero de 2022];192:1-65. Disponible en: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2005.192>
- (7) Waugh DT. Fluoride Exposure Induces Inhibition of Sodium/Iodide Symporter (NIS) Contributing to Impaired Iodine Absorption and Iodine Deficiency: Molecular Mechanisms of Inhibition and Implications for Public Health. *Int J Environ Res Public Health* [Internet] 2019 Mar 26 [consultado 23 febrero de 2022];16(6):1086. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/6/1086>
- (8) World Health Organization. Preventing disease through healthy environments, inadequate or excess fluoride: a major public health concern. World Health Organization

[Internet] 2019 [consultado 15 marzo de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329484>

(9) Fordyce FM, Vrana K, Zhovinsky E, Povoroznuk V, Toth G, Hope B et al. A health risk assessment for fluoride in Central Europe. *Environ Geochem Health* [Internet] 2007 [consultado 15 marzo de 2022];29(2):83-102. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10653-006-9076-7>

(10) Green R, Lanphear B, Hornung R, Flora D, Martinez-Mier EA, Neufeld R et al. Association Between Maternal Fluoride Exposure During Pregnancy and IQ Scores in Offspring in Canada. *JAMA Pediatr* [Internet] 2019 Oct 1 [consultado 3 abril de 2022];173(10):940-948. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1729>

(11) Valdez-Jiménez L, Soria Fregozo C, Miranda Beltrán ML, Gutiérrez Coronado O, Pérez Vega MI. Efectos del flúor sobre el sistema nervioso central. *Neurología* [Internet] 2011 Jun 1 [consultado 3 abril de 2022];26(5):297-300. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-efectos-del-fluor-sobre-el-S0213485310003191>

(12) Perumal E, Paul V, Govindarajan V, Panneerselvam L. A brief review on experimental fluorosis. *Toxicol Lett* [Internet] 2013 Nov 25 [consultado 3 abril de 2022];223(2):236-251. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050947/>

(13) Martínez Álvarez Ó, Iriondo-DeHond A, Gómez-Estaca J, Castillo MD. Nuevas tendencias en la producción y consumo alimentario. *Distribución y consumo* [Internet] 2021 [consultado 23 febrero de 2022];1:51-61. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/253463>

(14) CORDIS Resultados de investigaciones de la UE. La industria europea de alimentos de origen vegetal registra un nivel de crecimiento récord [Internet]. 2021 [Consultado 26 febrero de 2022]. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/article/id/429495-europe-s-plant-based-food-industry-shows-record-level-growth/es>

(15) Smart Protein Project. Plant-based foods in Europe: How big is the market? Smart Protein Plant-based Food Sector Report by Smart Protein Project, European Union's

Horizon 2020 research and innovation programme [Internet]. 2021 [Consultado 26 febrero]

(16) Chalupa-Krebzdak S, Long CJ, Bohrer BM. Nutrient density and nutritional value of milk and plant-based milk alternatives. *Int Dairy J* [Internet] 2018 Dec 1 [consultado 10 marzo de 2022];87:84-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0958694618301900?via%3Dihub>

(17) Fuentes Cuiñas AA. Cambios en el consumo y percepciones en torno a la alimentación saludable de la leche tradicional y bebidas de origen vegetal. *RIVAR* [Internet] 2019 May [consultado 10 marzo de 2022];6(17):1-14. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-49942019000200001

(18) Panel de consumo alimentario: Series Anuales [Internet]. España: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación; c1999-2021 [consultado 26 marzo de 2022] Disponible en: <https://www.mapa.gob.es/es/alimentacion/temas/consumo-tendencias/panel-de-consumo-alimentario/series-anuales/default.aspx>.

(19) Silva ARA, Silva MMN, Ribeiro BD. Health issues and technological aspects of plant-based alternative milk. *Food Res Int* [Internet] 2020 May [consultado 10 marzo de 2022];13:108972. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996919308580>

(20) Sethi S, Tyagi SK, Anurag RK. Plant-based milk alternatives an emerging segment of functional beverages: a review. *J Food Sci Technol* [Internet] 2016 Sep [consultado 15 marzo de 2022];53(9):3408-3423. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069255/>

(21) Reglamento de Ejecución (UE) 2021/1165 de la Comisión, de 15 de julio de 2021, por el que se autoriza el uso de determinados productos y sustancias en la producción ecológica y se establecen sus listas. *Diario Oficial de la Unión Europea*, nº 253, 13 a 48 (16 de julio de 2021). Recuperado de: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX%3A32021R1165&qid=1653576303484>

- (22) Scholz-Ahrens KE, Ahrens F, Barth CA. Nutritional and health attributes of milk and milk imitations. *Eur J Nutr* [Internet] 2020 Feb [consultado 15 abril de 2022];59(1):19-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30937581/>
- (23) Jaudenes JR, Paz S, Rubio C, Hardisson A. Fluoride Risk Assessment from Consumption of Different Foods Commercialized in a European Region. *Applied sciences*. 2020 Jan 1;10(18):6582.
- (24) Paz S, Jaudenes JR, Gutiérrez AJ, Rubio C, Hardisson A, Revert C. Determination of Fluoride in Organic and Non-organic Wines. *Biol Trace Elem Res*. 2017;178(1):153-159.
- (25) Rodríguez Gómez M, Hardisson de La Torre, A, Burgos Ojeda A, Álvarez Marante R, Díaz-Flores L. Fluoride levels in wines of the Canary Islands (Spain). *Eur Food Res Technol*. 2003 Feb;216(2):145-149.
- (26) Razali NM WY. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *J Stat Model Anal* 2011;2(1):21-23.
- (27) Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. *Boletín Oficial del Estado*, nº 45, 7228 a 7245 (21 de febrero de 2003). Recuperado de: <https://www.boe.es/boe/dias/2003/02/21/pdfs/A07228-07245.pdf>
- (28) Organización Mundial de la Salud. Guías para la calidad del agua de consumo humano: cuarta edición. [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 [consultado 26 abril de 2022]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272403>
- (29) Kazi TG, Brahman KD, Baig JA, Afridi HI. Bioaccumulation of arsenic and fluoride in vegetables from growing media: health risk assessment among different age groups. *Environ Geochem Health* [Internet] 2018 Nov 3 [consultado 28 abril de 2022];41(3):1223-1234. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30392056/>

- (30) Johnston NR, Strobel SA. Principles of fluoride toxicity and the cellular response: a review. Arch Toxicol [Internet] 2020 Mar 9 [consultado 28 abril de 2022]; 94(4):1051-1069. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32152649/>
- (31) Jadhav SV, Bringas E, Yadav GD, Rathod VK, Ortiz I, Marathe KV. Arsenic and fluoride contaminated groundwaters: A review of current technologies for contaminants removal. J Environ Manage [Internet] 2015 Oct 1 [consultado 28 abril de 2022]; 162:306-325. Disponible en: <https://cutt.ly/ZJpdspl>
- (32) United States Department of Agriculture. World Agricultural Production. [Internet] 2022 May [consultado 30 abril de 2022]. Disponible en: <https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/production.pdf>
- (33) Aslam MN, Kreider JM, Paruchuri T, Bhagavathula N, DaSilva M, Zernicke RF et al. A mineral-rich extract from the red marine algae Lithothamnion calcareum preserves bone structure and function in female mice on a Western-style diet. Calcif Tissue Int [Internet] 2010 Apr [consultado 16 marzo de 2022];86(4):313-324. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20180099/>
- (34) Almeida F, Schiavo LV, Vieira AD, Araújo GL, Queiroz-Junior CM, Teixeira MM et al. Gastroprotective and toxicological evaluation of the Lithothamnion calcareum algae. Food Chem Toxicol [Internet] 2012 May [consultado 16 marzo de 2022];50(5):1399-1404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386818/>
- (35) Moreno Aznar LA, Cervera Ral P, Ortega Anta, Rosa M ^a, Díaz Martín JJ, Baladia E et al. Evidencia científica sobre el papel del yogur y otras leches fermentadas en la alimentación saludable de la población española. Nutr Hosp [Internet] 2013 [consultado 29 abril de 2022];28(6):2039-2089. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000600038