

Efecto de la suplementación oral con cobre en el perfil lipídico de pacientes venezolanos hiperlipémicos

Alarcón-Corredor OM, Guerrero Y, Ramírez de Fernández M, D'Jesús I, Burguera M, Burguera JL, Di Bernardo ML, García MY y Alarcón AO

IVAIQUIM (Instituto Venezolano-Andino para Investigaciones Químicas), Facultad de Ciencias, Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela

RESUMEN. Se considera que la mayoría de las dietas occidentales satisfacen los requerimientos diarios de cobre debido a su presencia ubicua en los alimentos. Estudios recientes han demostrado que el cobre alimentario se encuentra a menudo por debajo de sus requerimientos diarios, lo que puede determinar una carencia de este elemento. Esta carencia está asociada con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, tanto en humanos como en animales experimentales. En el presente estudio de intervención se examinó el efecto de la administración de 5 mg de Cu/día, en 73 pacientes (grupo tratado), de ambos géneros, con edades entre 26 y 48 años, con niveles séricos elevados de colesterol total y de triglicéridos sin tratamiento con drogas hipolipémicas y se comparó con 73 pacientes hiperlipémicos no sometidos a tratamiento con Cu (grupo control), quienes fueron agrupados por género, edad, peso corporal, consumo de cigarrillos, ingesta de calorías y grasas y actividad física. Antes de administrar el cobre, se extrajo una muestra de sangre para las determinaciones de cobre, cinc y lípidos séricos. Al final del periodo experimental (45 días), se obtuvo una nueva muestra de sangre para las determinaciones correspondientes. Los resultados sugieren la existencia de una carencia marginal del elemento traza en el 38% de los sujetos y demuestran que el cobre disminuye significativamente ($p < 0.05$) los niveles séricos de colesterol total ($r = -0.976$), de triglicéridos ($r = -0.972$), de LDL-colesterol ($r = -0.961$) y de cinc ($r = -0.980$) con un ligero incremento ($r = 0.894$) del HDL-colesterol. Estos hallazgos demuestran que el cobre se puede emplear en el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia; aunque los mecanismos, que explican como el cobre determina estos cambios, no se conocen exactamente.

Palabras clave: Perfil lipídico, colesterol, triglicéridos, suplemento de cobre, hiperlipidemia, cinc sérico.

INTRODUCCION

El cobre (Cu) es un elemento traza esencial necesario para el desarrollo y el mantenimiento de la integridad cardiovascular y ósea, la estructura y función del sistema nervioso central, (incluyendo el desarrollo y la función del cerebro), la función eritropoyética, el crecimiento corporal, los mecanismos de defensa del huésped, la maduración de las células sanguíneas blancas y rojas, el transporte del hierro, el metabolismo del colesterol y de la glucosa y la contractilidad

SUMMARY. Effect of copper supplementation on lipid profile of Venezuelan hyperlipemic patients. It has been assumed that most Western diets satisfy the requirement of copper/day because of ubiquitous presence of this element in most foods. Recent studies have shown that dietary copper (Cu) may often fall below the estimated daily requirements, what could determine a deficiency of this trace element. This deficiency is associated with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, both in human and experimental animals. In the present intervention study was examined the effect of the administration of 5 mg of Cu/day in 73 patients (treated group), of both genders, with ages between 26 and 48 years, with high serum levels of total cholesterol and triglycerides without pharmacological treatment and compared with 73 hyperlipemic subjects non-treated with copper (control group) who were matched by gender, age, body weight, smoking habits, calories and fat intake, and physical activity. Before copper administration, a sample of blood was obtained for serum determinations of copper, zinc and lipids. At the end of the experimental period (45 days), a new sample of blood was taken for the corresponding determinations. The results suggest the existence of a marginal deficiency of the trace element in 38% of the subjects and demonstrate that copper supplementation decreases ($p < 0.05$) serum levels of total cholesterol ($r = -0.976$), triglycerides ($r = -0.972$), LDL-cholesterol ($r = -0.961$) and zinc ($r = -0.980$) with a slight increment ($r = 0.894$) of HDL-cholesterol. These findings demonstrate that copper can be used in the treatment of the patients with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. The mechanisms by which Cu determines these changes are not known.

Key words: Lipid profile, cholesterol, triglycerides, copper supplement, hyperlipidemia, serum zinc.

miocárdica (1). Las manifestaciones clínicas más constantes de su carencia son anemia, neutropenia y lesiones óseas (2). Otras manifestaciones incluyen hipopigmentación del cabello, hipotonía, trastornos del crecimiento, incidencia elevada de infecciones y alteraciones de la capacidad fagocitaria de los neutrófilos (3). En el hombre y en los animales experimentales, la carencia del metal también determina trastornos del metabolismo de los lípidos con hiperlipemia que se acompaña de modificaciones en el perfil lipoproteico (4). En sujetos alimentados con una dieta experimental baja en cobre se

observa un incremento en la concentración sérica del colesterol total y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) y una concentración reducida del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol) (5). Sin embargo, otros experimentos no han reproducido estos cambios en el metabolismo del colesterol (6).

Experiencias realizadas en ratas muestran que el suplemento de cobre por vía oral disminuye ($p < 0.05$) el nivel sérico de colesterol y de triacilglicérols (triglicéridos) y el contenido hepático de cinc (Zn) (7). En pollos, la administración de dosis farmacológicas de Cu en la dieta (250 mg Cu/kg) disminuye las concentraciones plasmáticas y musculares de colesterol (8) y en novillos, Engle et al. (9) informaron que la suplementación con 20 a 40 mg de Cu/kg de dieta, disminuye significativamente ($p < 0.05$) la colesterolemia. Por su parte, Singh et al. (10) en personas con hiperlipidemia encontraron que la ingesta diaria de 0.5 a 1 kg./día de guayaba, que contiene altas cantidades de Cu (5.2 mg) se asocia con una disminución significativa en el colesterol sérico y en los triglicéridos. Es interesante señalar que las observaciones previas de Jones et al. (11) y de Medeiros et al. (12) concluyen que los efectos de la suplementación con Cu sobre el metabolismo lipídico requieren de una investigación más intensa.

A pesar de la extensa literatura que existe en relación al tema, son muy pocos los trabajos publicados respecto al efecto del cobre por vía oral sobre los niveles de lípidos sanguíneos en pacientes con hiperlipidemia. Por esta razón, el motivo de la presente investigación fue examinar el efecto de la suplementación con cobre sobre los niveles séricos del colesterol total, triglicéridos (triacilglicérols), HDL-colesterol y LDL-colesterol de pacientes, de ambos géneros, con hiperlipidemia. Simultáneamente se determinó la concentración sérica de Cu y de Zn, al inicio y al final del periodo experimental. El estudio pretende demostrar que una dieta suplementada con cobre disminuye los niveles de lípidos séricos en pacientes con hiperlipidemia, con mayor efectividad que una dieta balanceada adecuada. Esto pudiera ser de menor costo para una terapia efectiva contra la enfermedad.

MATERIALES Y METODOS

Selección de los sujetos

El presente estudio de intervención se realizó en la Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina (Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela) conjuntamente con el Ambulatorio Belén de la Ciudad de Mérida (Venezuela). Se seleccionaron al azar 200 pacientes, de ambos géneros, con edades comprendidas entre 26-48 años, que acudieron a la Consulta Externa del Ambulatorio Belén debido a una hiperlipidemia moderada, de los cuales 146 se incorporaron

al estudio, de acuerdo con nuestros criterios de inclusión. De cada uno de los participantes se obtuvo, mediante cuestionario, información sobre edad, género, existencia de enfermedades agudas o crónicas, consumo de cigarrillos y de alcohol, actividad física, hábitos alimentarios e historia familiar de cardiopatías. Todos los sujetos eran clínicamente sanos y, por lo general, tenían un estilo de vida sedentario y se encontraban en el mismo nivel socio-económico bajo. De acuerdo con los criterios de inclusión establecidos, sólo personas con LDL-colesterol mayor de 100 mg/dL; triglicéridos por debajo de 400 mg/dL y colesterol total por arriba de 200 mg/dL se incluyeron. Los criterios de exclusión fueron hiperlipidemia secundaria, diabetes no controlada, embarazo, lactancia, índice de masa corporal $> 35 \text{ kg/m}^2$, enfermedades cardiovasculares severas, urea sanguínea mayor de 40 mg/dL, presencia de procesos inflamatorios e infecciosos agudos o crónicos, antecedentes de enfermedades gastrointestinales y hepáticas o la no aceptación voluntaria por escrito para la participación en el estudio ($n = 54$).

Plan de estudio

A todas las personas seleccionadas se les explicó al procedimiento experimental a seguir y se les pidió su consentimiento voluntario por escrito para su participación en la investigación, de acuerdo con las normas internacionales. Después de firmar el consentimiento y tras un período libre de drogas hipolipemiantes de 2 semanas, a cada uno de los sujetos se les extrajo una muestra de sangre para la determinación de Cu, cinc (Zn) y lípidos séricos. A las 24 horas de obtenida esta muestra, los pacientes se dividieron al azar en dos grupos con características similares. A un grupo (hombres = 40 y mujeres = 33) se le suministró diariamente, por vía oral, una cápsula que contiene 5 mg de cobre ($\text{CuSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, p.a. Merck) y almidón c.s.p. 20 mg (grupo tratado), cantidad similar a la suministrada por Singh et al. (10) y al otro grupo (hombres = 38 y mujeres = 35) se le suministró una cápsula placebo/día, que contiene almidón, c.s.p. 20 mg (grupo control o placebo) durante un período de 45 días. Al finalizar el período, se recolectó una nueva muestra de sangre para la determinación de Cu, Zn y lípidos séricos.

Recolección de los datos

Se realizaron visitas semanales a todos los pacientes, hasta finalizar el período experimental; en estas visitas uno de los integrantes del equipo se encargó de suministrar a cada uno de los sujetos la cantidad de cápsulas (cobre o placebo) para el tratamiento semanal y se aseguró de que todos ellos lo cumplieran. Al mismo tiempo recolecto la información sobre cuantos sujetos abandonaron o no se apegaron al tratamiento y la aparición de efectos colaterales con el cobre suministrado.

Recolección de las muestras

Dos muestras de sangre (10 mL) se extrajeron de las venas del antebrazo, mediante agujas de acero inoxidable y jeringas plásticas, entre 7:00-9:00 am, tras un periodo de ayuno de 12 horas: la primera, 24 horas antes del inicio de la administración del Cu o del placebo, y la otra a los 45 días al finalizar el período experimental. Las muestras de sangre se recolectaron en tubos de ensayo de vidrio, se les dejó coagular espontáneamente y se centrifugaron durante 10 minutos a 3000 rpm para asegurar la rápida obtención de los sueros, que se mantuvieron refrigerados a 4°C y se analizaron antes de las 24 horas.

La determinación de Cu y del Zn en el suero sanguíneo se realizó por espectroscopia de absorción atómica, empleando un espectrofotómetro marca Varían modelo 1475, equipado con un nebulizador de impacto, lámparas de cátodo hueco marca Varían para Cu y Zn y un mechero con ranura 10 cm. para la llama de aire/acetileno. Los niveles de Cu, Zn y lípidos séricos en los pacientes hiperlipidémicos se compararon con los de 80 pacientes sanos (42 hombres y 38 mujeres) dentro del mismo rango de edad, que acudieron a las instalaciones de la Cruz Roja en la ciudad de Mérida (Venezuela). Los valores de Cu sérico <0.70 µg/mL y de cinc <0.70 µg/mL se escogieron como puntos de corte para indicar una nutrición inadecuada (carencia marginal) de estos elementos traza, de acuerdo con los valores reportados en la literatura (13, 14).

El colesterol sérico total se determinó por el procedimiento enzimático descrito por Allain et al. (15) y los triglicéridos (triacilglicéridos) por el método enzimático descrito por Bucolo y David (16) utilizando los kits comerciales de los Laboratorios Qualitest (Caracas, Venezuela). El HDL-colesterol se determinó utilizando un reactivo precipitante disponible comercialmente (colesterol HDL, No. 543004. Reactivo precipitante Boehringer Mannheim), basado en las propiedades precipitantes del ácido fosfotúngstico (0.44 mol/L), descrito por Burnstein et al. (17). Este método de precipitación asegura una rápida y completa separación del HDL-colesterol de otras lipoproteínas. El nivel de LDL-colesterol se estimó utilizando la fórmula desarrollada por Friedewald et al. (18), que suministra resultados confiables si el contenido de triglicéridos es inferior a 400 mg/dL. Para el control de calidad se utilizó el Precinorm^RL, de los Laboratorios Boehringer Mannheim. El consumo de calorías y de grasas totales se calculó mediante el método del recordatorio de 48 h, al inicio y al final del período experimental.

Análisis estadístico

Todos los datos se expresan como medias±DE. Los datos se analizaron estadísticamente mediante análisis de regresión lineal simple y ANOVA de una vía y test de Tukey post-ANOVA. Para el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico Statgrafic 5.0 Plus. El nivel de significación estadística se determinó a p<0.05.

RESULTADOS

La dosis de Cu suministrada a los pacientes (5 mg de Cu/día) se encuentra por debajo del nivel del ingreso tolerable más alto (UL), que se define como "el nivel más elevado del ingreso diario de un nutriente que probablemente no determine efectos dañinos en la mayor parte de los individuos de la población en general". Este valor corresponde a 10 mg de Cu/día (14). Los ingresos que exceden el UL incrementan el riesgo de efectos dañinos en el individuo. No obstante, en 5 pacientes (2 hombres y 3 mujeres), se presentaron alteraciones agudas del tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal) por cuyo motivo se excluyeron mientras que otros dos (un hombre y una mujer) abandonaron voluntariamente el estudio (n= 7).

El consumo de calorías, grasas neutras y colesterol de los pacientes hiperlipémicos (grupos tratado y control) se muestra en la Tabla 1. El análisis estadístico no demostró diferencias significativas al comparar estos grupos al inicio y al final del período experimental.

TABLA 1
Consumo de energía, grasas neutras y colesterol de los pacientes hiperlipémicos

Variables	Hiperlipémicos (139)			
	Grupo tratado		Grupo control (73)	
	0 (73)	45 (66)	0	45
Energía Kcal/d	1900±163	1951±166	1890±135	1915±147
Grasas neutras g/d	50±8	51±7	49±6	50±8
Colesterol g/d	120±15	122±12	122±18	121±20

Los resultados se expresan en promedios±DE.

() Número de personas en cada grupo.

Niveles séricos de cobre y de cinc

Las modificaciones de los valores séricos de cobre (cupremia) y de cinc (cincemia) se muestran en la Tabla 2. Se observa una disminución significativa (p<0.05) de la cupremia al comparar el grupo sano con los pacientes hiperlipémicos. A los 45 días de suplementación con cobre, la cupremia no difiere significativamente al comparar el grupo sano con el tratado (1.20±0.19 vs 1.18±0.23 µg/mL, respectivamente). De acuerdo con el punto de corte del Cu sérico <0.70 µg/mL cerca del 38% de los sujetos en el grupo tratado, al inicio del estudio, presenta un riesgo incrementado de padecer una carencia marginal de cobre, que desaparece a los 45 días de administrado el elemento traza. En la misma tabla se observa que la suplementación con Cu disminuyó significativamente

($p < 0.05$) la cincemia (1.10 ± 0.27 vs 0.87 ± 0.25 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente) a los 45 días, incrementando el riesgo de una carencia de Zn en el 40% de los sujetos.

TABLA 2
Niveles séricos de cobre y de cinc en el grupo sano y en los pacientes hiperlipémicos

Elemento	Grupo sano (80)	Hiperlipémicos (139)			
		Grupo tratado		Grupo control (73)	
		0 (73)	45 (66)	0	45
Cobre	1.20 ± 0.19 (0.65-1.65)	0.91 ± 0.12^a (0.65-1.16)	1.18 ± 0.23^b (0.97-1.33)	0.99 ± 0.10^a (0.68-1.15)	0.91 ± 0.11^a (0.67-1.14)
Cinc	1.00 ± 0.18 (0.67-1.28)	1.10 ± 0.27 (0.98-1.22)	0.87 ± 0.25^b (0.65-1.08)	1.10 ± 0.12^b (0.97-1.24)	1.12 ± 0.08^b (0.98-1.25)

Los resultados se expresan en $\mu\text{g/mL}$ (promedios \pm DE).

^a $p < 0.05$ estadísticamente significativo al comparar con el grupo sano.

^b $p < 0.05$ estadísticamente significativo al comparar 0 días con 45 días.

La Tabla 3 muestra las variaciones en los lípidos séricos con la administración de cobre. El análisis de la misma indica que, con excepción del HDL-colesterol, todos los lípidos valorados disminuyen significativamente ($p < 0.05$) con el suplemento de cobre.

TABLA 3
Niveles séricos de lípidos en el grupo sano y en los pacientes hiperlipémicos

Fracción	Grupo sano (80)	Hiperlipémicos (139)			
		Grupo tratado		Grupo control (73)	
		0 (73)	45 (66)	0	45
Colesterol	132 ± 24	275 ± 43^a	206 ± 21^a	268 ± 33^a	270 ± 28^a
Triglicéridos	145 ± 16	163 ± 45^a	107 ± 33^{ab}	168 ± 28^a	170 ± 29^a
HDL-colesterol	35 ± 3	36 ± 2	40 ± 1^{ab}	37 ± 3^a	39 ± 2^a
LDL-colesterol	141 ± 21	207 ± 46^a	147 ± 22^b	209 ± 43^a	211 ± 41^a

Los resultados se expresan en mg/dL (promedios \pm DE).

^a $p < 0.05$ estadísticamente significativo al comparar con el grupo sano

^b $p < 0.05$ al comparar 0 días con 45 días.

() Número de personas en cada grupo.

En el grupo tratado se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre cobre y colesterol total ($r = -0.877$; $R^2 = 76.90\%$), cobre y triglicéridos ($r = -0.886$; $R^2 = 78.45\%$), cobre y HDL-colesterol ($r = 0.767$; $R^2 = 54.84\%$), cobre y LDL-colesterol ($r = -0.865$; $R^2 = 74.79\%$), colesterol total y cinc ($r = 0.978$; $R^2 = 97.56\%$), triglicéridos y cinc ($r = 0.993$; $R^2 = 98.68\%$), HDL-colesterol y cinc ($r = -0.947$; $R^2 = 89.61\%$), LDL-colesterol y cinc ($r = 0.986$; $R^2 = 97.29\%$), colesterol total y triglicéridos ($r = 0.988$; $R^2 = 99.70\%$),

colesterol total y HDL-colesterol ($r = -0.954$; $R^2 = 90.93\%$), colesterol total y LDL-colesterol ($r = 0.999$; $R^2 = 99.87\%$), triglicéridos y HDL-colesterol ($r = -0.962$; $R^2 = 92.63\%$), triglicéridos y LDL-colesterol ($r = 0.999$; $R^2 = 99.75\%$) y entre HDL-colesterol y LDL-colesterol ($r = -0.964$; $R^2 = 92.86\%$).

DISCUSION

De los resultados obtenidos se puede deducir que los valores séricos promedio de Cu de los pacientes hiperlipémicos son significativamente ($p < 0.05$) menores al comparar con adultos sanos, de ambos géneros, residentes en la ciudad de Mérida. El valor de cobre sérico < 0.70 $\mu\text{g/mL}$ (14) sugiere un riesgo incrementado de carencia marginal de cobre en el 38% de los pacientes.

Aunque, generalmente se considera que la deficiencia de cobre no es un problema en los humanos porque el metal se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos que sirven como base para la mayoría de las dietas en todo el mundo, en la actualidad se conoce que la deficiencia de cobre en los seres humanos ocurre (19), aunque la magnitud del problema, así como su naturaleza y su frecuencia en la población en general, deberán ser establecidas. Por consiguiente, en estos pacientes es necesario documentar de una manera más adecuada esta condición clínica mediante la determinación de la actividad sérica y tisular de diversas cuproenzimas.

Una anomalía que se observa en humanos y en animales de experimentación en la carencia de Cu es un incremento en la síntesis hepática de triglicéridos y de colesterol que se acompaña de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (4,5) que concuerda con lo que se encuentra en nuestros pacientes.

A diferencia de nuestros hallazgos, Milne y Nielsen (20) en mujeres postmenopáusicas sometidas a una dieta que contenía 0.57 mg de Cu/día (dieta deficiente en cobre), durante 105 días, concluyeron que los ingresos bajos en este micronutriente no inducen los cambios en el colesterol sérico que generalmente se encuentran en los modelos animales deficientes en cobre.

El hallazgo más característico de la presente investigación es la disminución significativa de los niveles séricos del colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y cinc con un ligero incremento del HDL-colesterol con la administración del cobre. Esta observación está de acuerdo, con los trabajos de Singh et al. (10) quienes, en sujetos hiperlipidémicos, encontraron que el consumo de 5.2 mg de cobre/día se asocia con una disminución significativa en el colesterol sérico (7.2%) y en los triglicéridos (9.1%), un incremento no significativo en el HDL-colesterol (4.6%) y un leve incremento en la relación colesterol total/HDL-colesterol en comparación con los niveles iniciales de cada uno de los pacientes.

Un argumento a favor de nuestros resultados es que en los pacientes con enfermedad de Wilson los niveles de colesterol

total y de LDL-colesterol son significativamente más bajos en comparación con el grupo control sano (21).

Nuestros resultados están en desacuerdo con las observaciones previas de Jones et al. (11) y de Medeiros et al. (12) quienes en dos estudios doble ciego, de dos semanas de duración, evaluaron los efectos de los suplementos de 2 ó 3 mg Cu/día sobre el colesterol sérico total y las fracciones colesterol-lipoproteínas en hombres adultos y concluyeron que los efectos de la suplementación con Cu requieren de una investigación ulterior. Es posible que las dosis y/o el tiempo de administración del cobre no fueran adecuados para disminuir los niveles de los lípidos sanguíneos. Recientemente, Abiaka et al. (22) en sus experiencias concluyen, que a diferencia de los estudios en animales, el cobre en exceso está asociado con hiperlipemia y, por lo tanto, puede predisponer a la aterosclerosis.

La suplementación con cobre también disminuye ($p < 0.05$) la concentración sérica de cinc. Las interacciones y el antagonismo entre estos metales han sido reconocidas en los animales y en el hombre. La competencia por los sitios de unión/dépósito con las metalotioneínas parece proporcionar la mejor explicación para el proceso. En consecuencia, en condiciones de sobrecarga de cobre, el cinc puede ser fácilmente desplazado de sus sitios de depósito y/o absorción, con disminución de su concentración sérica y producción de una carencia del mismo (23).

La presencia de la carencia de cinc es posible que produzca la alteración de los lípidos séricos. Burch et al. (24) informaron que la carencia de cinc produce hipocolesterolemia en cerdos, ratas y humanos. Una declinación lineal en el colesterol plasmático se encontró en dos hombres durante un periodo de privación de cinc (25). En un estudio previo, Koo et al. (26) en ratas macho adultas, demostraron que la hipocolesterolemia determinada por la carencia de cinc se debe a una disminución selectiva en el HDL-colesterol. Sin embargo, Khoja et al. (27) en ratas tratadas con una dieta severamente deficiente en cinc encontraron concentraciones séricas de colesterol total y de HDL-colesterol significativamente incrementadas ($p < 0.01$) y de triglicéridos disminuidas ($p < 0.01$) mientras que en ratas con carencias marginales del elemento no se observan estas alteraciones al comparar con las ratas control. En hombres adultos sanos, la administración oral de 440 mg de sulfato de cinc/día por 5 semanas disminuye, en un 25%, la concentración del HDL-colesterol sin cambios en el colesterol total, los triglicéridos y el LDL-colesterol (28) y en pacientes adultos sometidos a hemodiálisis, los suplementos de cinc incrementan el colesterol total y el LDL-colesterol en sangre (29).

En relación con las correlaciones significativas ($p < 0.05$) entre el cobre, el cinc y las diferentes fracciones lipídicas de la presente investigación, Neggers et al. (30) no encontraron asociaciones significativas entre el cinc y el cobre en el suero

y los valores de colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol y LDL-colesterol al evaluar el estado de estos elementos traza y los niveles séricos de los lípidos de los adultos de una comunidad africana-americana. Tiber et al. (31) tampoco pudieron observar la asociación entre el cinc y el cobre plasmático y los niveles séricos de lípidos y de lipoproteínas en pacientes con aterosclerosis coronaria comprobada, aunque el colesterol total estaba significativamente correlacionado con el LDL-colesterol y con los triglicéridos e inversamente correlacionado con la relación HDL-colesterol/colesterol total.

CONCLUSIONES

La administración de cobre (5 mg/d) a los pacientes hiperlipémicos reduce significativamente los valores de los lípidos sanguíneos. Este hallazgo indica una alteración funcional en la regulación del metabolismo lipídico durante la carencia moderada de cobre y sugiere que el Cu se puede emplear en el tratamiento de la hiperlipidemia moderada. La existencia de datos contradictorios requiere de investigaciones futuras para esclarecer la extensión de esta influencia. Nuestro equipo de investigación está llevando a cabo estudios extensos en humanos y animales experimentales, que están ahora en sus fases finales, para obtener una información más concluyente acerca de los efectos de los suplementos de cobre sobre la síntesis y/o la degradación de las diversas fracciones lipoproteicas.

REFERENCIAS

1. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 797S-811S.
2. Danks DM. Copper deficiency in humans. *Annu. Rev. Nutr* 1988; 8: 235-257.
3. Shaw JCL. Copper deficiency in term and preterm infants. In: Fomon SJ, Zlotkin S. eds. *Nutritional anemias*. Nestlé Nutrition Workshop Series. Vol 30, New York: Raven Press. 1992. pp. 105-119.
4. Allen KGD, Klevay LM. Copper: an antioxidant nutrient for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 22-28.
5. Klevay LM, Inman L, Johnson LK, Lawler M, Mahalko JR, Milne DB, Lukaski HC, Bolonchuk W, Sandstead HH. Increased cholesterol in plasma in a young man during experimental copper depletion. *Metabolism* 1984; 33: 1112-1118.
6. Kelley DS, Daudu PA, Taylor PC, Mackey BE, Turlund JR. Effects of low-copper diets on human immune response. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 412-416.
7. Alarcón-Corredor OM, Carnevalí de Tatá E, Reinoso-Füller J, Contreras Y, Ramírez de Fernández M, Yáñez-Domínguez C. Modificaciones de los lípidos séricos de ratas suplementadas con cobre por vía oral. *Arch Latinoam Nutr*. 2000; 50: 249-256.

8. Pesti MG, Bekalli RI. Studies on the feeding of cupric sulphate pentahydrate and cupric citrate to broiler chickens. *Poult Sci* 1996; 75:1086-1091.
9. Engle TE, Spears JW. Dietary copper effects on lipid metabolism, performance, and ruminal fermentation in finishing steers. *J Anim Sci* 2000; 78: 2452-2458.
10. Singh RB, Sharma VK, Singh R, Rastogi SS. Does increased consumption of dietary copper decrease blood lipids?. *Trace Elem Med* 1992; 9: 28-33.
11. Jones AA, DiSilvestro RA, Coleman M, Wagner T. Copper supplementation of adult men: effects on blood copper enzyme activities and indicators of cardiovascular disease risk. *Metabolism* 1997; 46 :1380-1383.
12. Medeiros DM, Milton A, Brunett E, Stacy L. Copper supplementation effects on indicators of copper status and serum cholesterol in adult males. *Biol Trace Elem Res* 1991; 30: 19-35.
13. Gibson R, Smit-Vanderkooy P, McDonald A, Goldman A, Ryan R, Berry M. A growth-limiting, mild zinc-deficiency, syndrome in some Southern Ontario boys with low height percentiles. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 1266-1273.
14. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academy Press. Washington, D.C. 2001. pp. S5-S7.
15. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974 20: 470-475.
16. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973; 19: 476-482.
17. Burstein M, Scholnick HR, Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res.* 1970; 11: 583-595.
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18: 499-502.
19. Klevay LM. Cardiovascular disease from copper deficiency: a history. *J Nutr* 2000; 130 (2S Suppl): 489S-492S.
20. Milne DB, Nielsen FH. Effects of a diet low in copper on copper-status indicators in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 358-364.
21. Rodo M, Czonkowska A, Pulawska M, Swiderska M, Tarnacka B, Wehr H. The level of serum lipids, vitamin E and low density lipoprotein oxidation in Wilson's disease patients. *Eur J Neurol* 2000; 1: 7: 491-494.
22. Abiaka C, Olusi S, Al-Awadhi A. Serum microminerals and the indices of lipid metabolism in an apparently healthy population. *J Clin Lab Anal.* 2003; 17: 61-65.
23. Mills CF. Dietary interactions involving the trace elements. *Annu Rev Nutr* 1985; 5: 173-193.
24. Burch RE, Williams RV, Hahn HKJ, Jetton MM, Sullivan JF. Serum and tissue enzyme activity and trace-element content in response to zinc deficiency in the pig. *Clin Chem* 1975; 21: 568- 577.
25. Sandstead H, Klevay L, Mahalko J, Inman W, Bolonchur H, Lukaski G, Lykken T, Kramer L, Johnson D, Wallwork J. Marginal Zn nutriture: effects on lipid metabolism and plasma zinc. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 994 (abstr).
26. Koo SI, Williams DA. Relationship between the nutritional status of zinc and cholesterol concentration of serum lipoproteins in adult male rats. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2376-2381.
27. Khoja SM, Marzouki ZM, Ashry KM, Hamdi SA. Effect of dietary zinc deficiency on rat lipid concentrations. *Saudi Med J.* 2002; 23: 82-86.
28. Hooper PL, Visconti L, Garry PJ, Johnson GE. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA* 1980; 244: 1960-1961.
29. Chevalier CA, Liepa G, Murphy MD, Suneson J, Vanbeber AD, Gorman MA, Cochran C. The effects of zinc supplementation on serum zinc and cholesterol concentrations in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2002; 12: 183-189.
30. Neggers YH, Bindon JR, Dressler WW. The relationship between zinc and copper status and lipid levels in African-Americans. *Biol Trace Elem Res.* 2001; 79: 1-13.
31. Tiber AM, Sakhaii M, Joffe CD, Ratnaparkhi MV. Relative value of plasma copper, zinc, lipids and lipoproteins as markers for coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1986; 62: 105-110.

Recibido: 11-06-2004

Aceptado: 14-12-2004