
Niveles séricos de cobre y zinc y su relación con factores de riesgo cardiovascular. Estudio epidemiológico en niños y adolescentes navarros

T. Elcarte¹, R. Elcarte¹, I. Villa-Elizaga², J. I. Gost³, A. Martín⁴

INTRODUCCIÓN

Los elementos traza son aquellos que se encuentran en el organismo en cantidades inferiores a 100 µg/g de peso corporal¹. Desde un punto de vista práctico se clasifican en dos grupos: esenciales y no esenciales; tanto el cobre (Cu) como el zinc (Zn) pertenecen al primer grupo, ya que son componentes de diversos enzimas que realizan importantes funciones en el organismo¹.

Son numerosas las patologías conocidas hoy en día que cursan con alteraciones de las concentraciones de estos elementos¹ entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares por ser la principal causa de morbi-mortalidad en los países industrializados². Los objetivos del trabajo son:

1. Estudiar las variaciones de Cu y Zn según la edad y el sexo en un grupo de niños y adolescentes navarros.
2. Valorar su relación con distintos parámetros antropométricos: peso, talla,

pliegues subcutáneos, índice de Quetelet o BMI, porcentaje de grasa subcutánea (PGS) y tensión arterial (TA); y lipídicos: colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL), LDL-colesterol (LDL), triglicéridos, y cocientes de riesgo CT/HDL y LDL/HDL.

3. Comprobar la posible asociación entre grupos con valores extremos de ambos elementos ($> \bar{X} + 2DS$ ó $\bar{X} - 2DS$) y la presencia o no de hipertensión arterial (HTA), hiperlipemia y obesidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

La valoración de los factores de riesgo cardiovascular se efectuó en 1987, en el curso de un estudio epidemiológico realizado con 5829 niños navarros de ambos sexos con edades comprendidas entre 4 y 17 años. El método empleado, así como los criterios utilizados para definir los factores de riesgo cardiovascular se especifican con detalle en la bibliografía^{3,4}.

Las alicuotas de suero no utilizadas de las extracciones realizadas en aquel año

ANALES Sis San Navarra 1997, 20 (Supt. 2): 21-26.

1 Hospital Virgen del Camino.

2 Departamento de Pediatría de Clínica Universitaria.

3 Unidad de Oligoelementos. Universidad de Navarra.

4 Departamento de Química. Universidad de Navarra.

se almacenaron en viales de polipropileno a -20 °C. Cinco años más tarde se procedió al análisis de Cu y Zn en aquellas preparaciones que contenían suficiente cantidad de suero, siempre que no presentaran signos de hemólisis. Las determinaciones se realizaron por triplicado, mediante espectrofotometría de absorción atómica con llama (GBC 902). Para comprobar la exactitud de las mediciones se utilizó el material de referencia estándar SRM 1598, mientras que la precisión se valoró con un material elaborado en nuestro laboratorio.

El análisis estadístico incluyó: estadística descriptiva, ajuste a una distribución normal, t de Student, análisis de varianza, obtención de coeficientes de correlación de Pearson, Chi cuadrado y *Odds Ratio*.

RESULTADOS

Se analizó el Cu en 3887 niños (2010 varones y 1877 mujeres), y el Zn en 3668 (1891 varones y 1.777 mujeres). Ambos elementos siguieron una distribución normal. La exactitud y precisión del método oscilaron entre 0,41-1,7%.

Los valores medios de ambos elementos, desviaciones estándar y tamaños muestrales quedan reflejados en la tabla 1; los de los demás parámetros se detallan en otras publicaciones^{3,5}.

El estudio de las variaciones de Cu y Zn según la edad y el sexo se realizó dividiendo la población en los siguientes subgrupos: 4 a 7, 8 a 10, 11 a 13 y 14 a 17 años. Los resultados se detallan en las figuras 1 y 2.

En relación a su correlación con parámetros antropométricos y lipídicos, la

Tabla 1. Número de casos, valores medios y desviaciones estándar de los niveles séricos de cobre y zinc según edad y sexo.

Edad	COBRE						ZINC					
	Nº casos		Media		Desv. estándar		Nº casos		Media		Desv. estándar	
	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M
4	101	75	1,30	1,31	0,205	0,203	93	72	1,16	1,17	0,160	0,158
5	134	136	1,28	1,26	0,187	0,197	117	123	1,18	1,15	0,155	0,176
6	125	115	1,23	1,22	0,191	0,196	114	105	1,15	1,14	0,166	0,169
7	149	108	1,22	1,18	0,203	0,198	141	100	1,13	1,10	0,173	1,240
8	159	136	1,23	1,22	0,195	0,163	152	130	1,16	1,14	0,161	0,155
9	161	144	1,21	1,23	0,183	0,168	156	139	1,14	1,14	0,156	0,162
10	129	136	1,19	1,20	0,181	0,189	122	131	1,13	1,12	0,142	0,141
11	154	192	1,18	1,11	0,174	1,178	144	184	1,10	1,09	0,171	0,154
12	124	154	1,18	1,10	0,184	0,181	119	150	1,17	1,08	0,155	0,143
13	166	137	1,13	1,10	0,181	0,162	109	129	1,18	1,08	0,174	0,135
14	108	142	1,10	1,09	0,202	0,165	102	134	1,07	1,07	0,160	0,148
15	197	130	1,09	1,16	0,171	0,179	182	123	1,08	1,13	0,161	0,165
16	214	139	1,12	1,15	0,167	0,172	205	135	1,11	1,12	0,164	0,161
17	145	127	1,14	1,19	0,172	0,173	135	122	1,15	1,13	0,164	0,156

tabla 2 muestra las correlaciones entre Cu y Zn y el resto de variables. Todas fueron de débil intensidad.

Con respecto a su asociación con los factores de riesgo cardiovascular, tan sólo

existe una asociación significativa, que es la establecida entre los niños con valores de Cu elevados ($> \bar{X} + 2DS$) y los hiperlipémicos, únicamente cuando estos se definen por el cociente LDL/HDL $> 2, 2$ (Tabla 2).

NIVELES SÉRICOS DE COBRE Y ZINC Y SU RELACIÓN CON FACTORES...

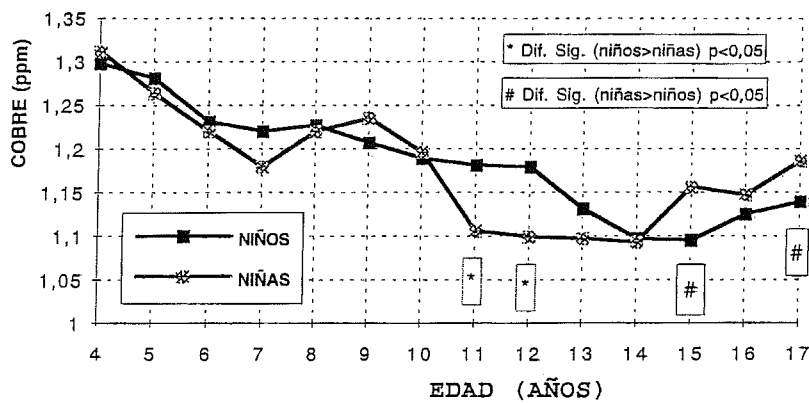


Figura 1. Valores medios de cobre según edad y sexo

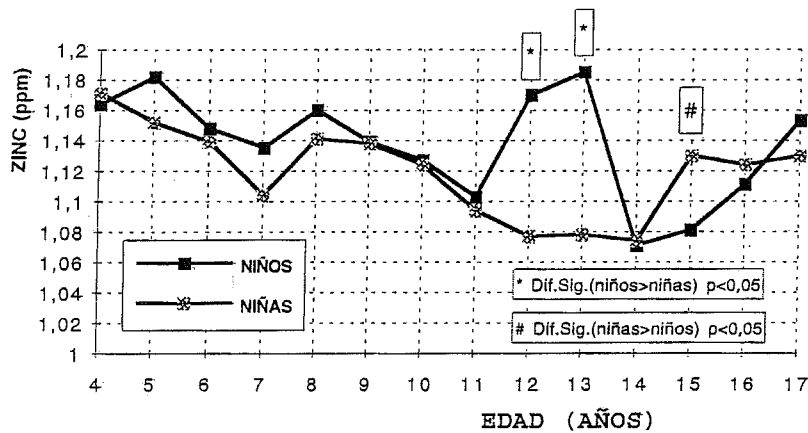


Figura 2. Valores medios de zinc según edad y sexo.

Tabla 2. Asociación entre valores elevados de cobre ($> \bar{X} + 2DS$) e hiperlipemia ($LDL/HDL > 2,2$).

	LDL/HDL > 2,2	LDL/HDL \leq 2,2
Cu $> \bar{X} + 2DS$	19	50
Cu $\leq \bar{X} + 2DS$	583	3194
Chi cuadrado	6,627	
Sig.	*	

odds ratio = 2,08
Intervalo de confianza: 1,18-3,65

DISCUSIÓN

En general, los valores medios de Cu obtenidos en los niños y adolescentes navarros son de rango similar a los de

otros estudios¹⁰⁻¹⁷. En cuanto a las concentraciones de Zn, varían algo más según los autores, que describen niveles superiores^{14,18}, parecidos^{16,19,20} o inferiores^{11-13,17} a los de la población de nuestra comunidad.

Existe una tendencia descendente en los valores medios de Cu con la edad en ambos sexos, también detectada por otros investigadores^{11,12,15,17}. En cuanto a diferencias entre sexos, los niveles de Cu son similares en los niños navarros hasta los 10 años^{11,12,15,17}. A los 11 y 12 los varones superan a las mujeres, pero a los 15 y 17 la situación se invierte¹⁷. Lockitch y cols también describen niveles de Cu notablemente superiores en las jóvenes de 15 a 19 años, lo cual quizás se deba al efecto de los estrógenos puberales, o al uso de anticonceptivos orales tipo estrógeno-progestágeno¹¹, como se ha demostrado experimentalmente²¹.

Con respecto a las variaciones del Zn con la edad, varios autores destacan, como en nuestro trabajo, un descenso de sus niveles en la pubertad en ambos sexos^{13,22,23}; Butrimovitz y Purdy sugieren que podría deberse a un incremento de los requerimientos de este elemento motivado por el crecimiento acelerado en esta etapa de la vida²²; sin embargo otros no observan ninguna modificación^{12,14}. Los niños navarros presentan valores de Zn similares en ambos sexos hasta los 11 años, al igual que otros estudios consultados¹²; a los 12 y 13 años los varones presentan niveles significativamente más altos que las mujeres¹⁷, mientras que a los 15 son éstas las que superan de modo significativo a los varones.

En cuanto a la posible intervención del Cu y Zn en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares, cabe destacar las investigaciones que los involucran en el desarrollo de la placa de ateroma^{24,25}, así como en el establecimiento de los principales factores de riesgo cardiovascular: la hipertensión arterial²⁶, la hiperlipemia²⁷⁻³⁰ y la obesidad³¹⁻³³.

Según se especifica en la tabla 2, existe una correlación significativa entre el Cu y la TAD; Fisher también muestra en adultos correlaciones significativas entre la TAD y el cociente Zn/Cn³⁴, sin embargo Kromhout y cols no observan ninguna correlación³⁵.

En referencia a los parámetros lipídicos, los niños y adolescentes navarros presentan correlaciones significativas entre el Cu y todas estas variables, siendo negativa

solamente la del HDL; el Zn se correlaciona con el CT, LDL y HDL, esta última también negativa. Laitinen y cols describen resultados similares, exceptuando la correlación entre el Cu y los triglicéridos, que en su caso es negativa, y la del Zn y el HDL, que en su trabajo es positiva³⁶. En población adulta, también otros autores coinciden con nuestros resultados^{34,35,37}.

Con respecto a las variables antropométricas medidoras de obesidad, en nuestra comunidad el Cu se correlaciona significativamente con todas ellas excepto con el peso, siendo la correlación con la talla negativa. El Zn también se correlaciona significativamente con todos los parámetros excepto con el peso y la talla. Laitinen y cols emiten conclusiones parecidas a excepción de que ellos obtienen correlaciones significativas entre ambos elementos y el peso, así como entre el Zn y la talla (en mujeres)³⁸. Otros autores también destacan correlaciones significativas con el BMI³⁹.

En relación a las posibles asociaciones entre ambos elementos y los factores de riesgo cardiovascular: HTA, hiperlipemia y obesidad, no se han podido contrastar nuestros resultados con los de otros estudios, ya que de la bibliografía consultada no se han encontrado trabajos que abordan desde un punto de vista epidemiológico estos aspectos, a excepción de Laitinen y cols, aunque tampoco es comparable ya que utilizan una definición de hiperlipemia diferente³⁶.

CONCLUSIONES

La conclusión más importante de esta investigación es la demostración de la existencia de una asociación significativa entre niveles de Cu elevados ($> \bar{X} + 2DS$) e hiperlipemia ($LDL/HDL > 2,2$)

BIBLIOGRAFÍA

1. VERSICK J, CORNELIS R. Trace elements in human plasma or serum. Boca Raton: CRC Press, Inc, 1989.
2. PUSKA P, TNOMILEHTO J, SALONEN J, NISSIMEN A, VIRTAMO J et al. The North Karelia project: evaluation of a comprehensive community programme to control cardiovascular disease in 1972-1977 in north Karelia, Finland. WHO Copenhagen, 1981.

3. ELCARTE R, VILLA-ELIZAGA I, SADA J, GASCÓ M, OYARZABAL M, SOLA A et al. Estudio de Navarra (PECNA). variaciones de los niveles medios de tensión arterial según edad, sexo y talla. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 151-158.
4. ELCARTE R, VILLA-ELIZAGA I, SADA J, GASCÓ M, OYARZABAL M, SOLA A et al. Estudio de Navarra (PECNA). Hiperlipidemias. Valores medios y percentilados de lípidos y lipoproteínas en una población infanto-juvenil. Correlación con los factores antropométricos. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 307-315.
5. ELCARTE R, VILLA-ELIZAGA I, SADA J, GASCÓ M, OYARZABAL M, SOLA A et al. Estudio de Navarra (PECNA). Valores percentilados de los mediadores de obesidad y sus variaciones según edad y sexo. *Act Ped Esp*, 1993; 51: 110-118.
6. ELCARTE R, VILLA-ELIZAGA I, SADA J, GASCÓ M, OYARZABAL M, SOLA A et al. Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial en una población infanto-juvenil según grupos de edad, sexo y área sanitaria. Definición de esta patología. *Rev Esp Pediatr*, 1992; 58: 277-283.
7. ELCARTE R, VILLA-ELIZAGA I, SADA J, GASCÓ M, OYARZABAL M, SOLA A et al. Estudio de Navarra (PECNA). Hiperlipemias V. ¿Cuál es la mejor definición de hiperlipemia en la edad infanto-juvenil? *An Esp Pediatr* 1993; 38: 317-322.
8. ELCARTE R, VILLA-ELIZAGA I, SADA J, GASCÓ M, OYARZABAL M, SOLA A et al. Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad en la población infanto-juvenil de Navarra. Asociación de estos factores de riesgo. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 428-436.
9. ELCARTE R, VILLA-ELIZAGA I, SADA J, GASCÓ M, OYARZABAL M, SOLA A et al. Riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Act Ped Esp*, 1991; 49: 391-396.
10. BUXADERAS S C, FARRÉ-ROVIRA R. Whole blood and serum copper levels in relation to sex and age. *Rev Esp Fisiol* 1986; 42: 213-218.
11. LOCKITCH G, JALSTEAD A C, WADSWORTH L, QUIGLEY G, RESTON L, JACOBSON B. Age and sex specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin Chem*, 1988; 34: 1625-1628.
12. OHTAKE M, TAMURA T. Serum zinc and copper levels in healthy japanese children. *Tohoku J Exp Med*, 1976; 120: 99-103.
13. SLOANE B A, GIBBONS C C, HEGSTED M. Evaluation of zinc and copper nutritional status and effects upon growth of southern adolescent femals. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 235-241.
14. SUBRAMANIAN K S, MERANGER J C. Blood levels of cadmium, copper, lead and zinc in children in a British Columbia Community. *Sci Total Environ*, 1984; 30: 231-244.
15. TESSMER C F, KROHN W, JOHNSTON D, THOMAS F B, HRGOVIC M, BROWN B. Serum copper in children (6-12 years old): an agecorrection factor. *Am J Clin Pathol*, 1973; 60: 870-878.
16. VANDERKOOY PDS, GIBSON R S. Food consumption patterns of Canadian preschool children in relation to zinc and growth status. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 609-616.
17. VOURI E, SALMELA S, AKERBLUM HK, VIKARI J, UHARI N, SUONINEN P et al. Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. XIII. Serum and hair copper and zinc concentrations. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1987; 318: 205-212.
18. REA F, PERRONE L, MASTROBUONO A, TOSCANO G, D'AMICO M. Zinc levels of serum, hair and urine in homozygous betathalassemic subjects under hypertransfusional treatment. *Acta Haemat* 1984; 71: 139-142.
19. BUXADERAS S C, FARRÉ-ROVIRA R. Whole blood and serum zinc levels in relation to sex and age. *Rev Esp Fisiol*, 1985; 41: 463-470.
20. ZAPATERO M D, GONZÁLEZ B, CALVO M L, ROS L, GARCÍA DE JALÓN A. Influencia de la salinidad de las aguas de consumo en las variaciones de cinc sérico de la población infantil de Zaragoza. *Anales del Hospital Miguel Servet*, 1992; 5: 11-16.
21. BRENNER G M, KOO S I. Effects of different dosages of estradiol on copper and zinc status and on high density lipoproteins in ovariectomized rat. *J Trace Elem Exp Med*, 1990; 3: 55-65.
22. BUTRIMOVITZ G P, PURDY W C. Zinc nutrition and growth in a childhood population. *Am J Clin Nutr*, 1978; 31: 1409-1412.
23. MICHAELSON G, VAHLQUIST A, JUHLIN L, MELLBIN T, BRATT L. Zinc and vitamin A: Serum concentration of zinc and retinolbinding protein (RSP) in healthy adolescents. *Scand J Clin Lab Invest*, 1976; 36: 727-832.
24. COULSON W F, CARNES W H. Cardiovascular studies on copperdeficient swine. V. The histogenesis of the coronary artery lesions. *Am J Pathol*, 1963; 43: 945-949.
25. OAKES B W, DANKS D M, CAMPBELL P E. Human copper deficiency: ultrastructural studies of the aorta and skin in a child with Menkes ' syndrome. *Esp Mol Pathol*, 1976; 25: 82-98.

26. SALTMAN P. Trace elements and blood pressure. *Ann Intern Med.*, 1983; 98: 823-827.
27. KLEVAY L M. Coronary heart disease: the zinc/copper hypothesis. *Am J Clin Nutr*, 1975; 28: 764-774.
28. KLEVAY L M. Elements of ischemic heart disease. *Perspect Biol Med*, 1977; 186-192.
29. KOO S I, RAMLET J S. Effects of dietary linoleic acid on the tissue levels of zinc and copper, and serum high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis*, 1984; 50: 123-132.
30. SAMMAN S, ROBERTS D C K. The effect of zinc supplements on lipoproteins and copper status. *Atherosclerosis*, 1988; 70: 247-252.
31. CASTILLO-DURÁN C, HERESI G, FISBERG M, UAUY R. Controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition: effects on growth and immune function. *Am J Clin Nutr*, 1987; 45: 602-608.
32. COLUB M S, GERSHWIN M E, HUERLEY L S, BALLY D L, HENDRICKX A G. Studies of marginal zinc deprivation in rhesus monkeys. II. Pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*, 1984; 39: 879-887.
33. KOOP S J, KLEVAY L M, FELIKSIK J M. Physiological and metabolic characterization of a cardiomyopathy induced by chronic copper deficiency. *Am J Physiol* 1983; 245: 855-866.
34. FISCHER P W F, COLLINS M W. Relationship between serum zinc and copper and risk factors associated with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 1981; 34: 595-597.
35. KROMHOUT D, WIBOWO AAE, HERBER RFM, DALDERUP LM, HEERDINK H, DE LEZENNE COULANDER C et al. Trace metals and coronary heart disease risk indicators in 152 elderly men (the Zutphen study). *Am J Epidemiol* 1985; 122: 378-383.
36. LAITINEN R, VUORI E, VIKARI J. Serum zinc and copper: associations with cholesterol and triglyceride levels in children and adolescents. Cardiovascular risk in young Finns. *Am J Coll Nutr*, 1989; 8: 400-406.
37. MCMASTER D, MCCRUM E, PATTERSON C, KERR M McF, O'REILLY D, EVANS AE et al. Serum copper and zinc in random samples of the population of Northern Ireland. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 440-446.
38. LAITINEN R, VUORI E, DAHLSTRÖM S, AKERBLOM H K. Zinc, copper, and growth status in children and adolescents. *Pediatr Res* 1989; 25: 323-326.
39. ISHIDA H, TAKAHASHI H, SUZUKI H, HONGO T, SUZUKI T, SHIDOJI Y et al. Interrelationship of some selected nutritional parameters relevant to taste for salt in a group of college-aged women. *J Nutr Sci Vitaminol*, 1985; 31: 585-598.