

ARTÍCULO ORIGINAL

Deficiencia de cobre en un colectivo y factores asociados
Copper deficiency in a collective and associated factorsSáez L¹, Florea D¹, García-Ávila M¹, Millán E¹, Molina J¹, González-López B¹, Quintero B., Cabeza C², Planells E^{1*}¹Departamento de Fisiología²Departamento de

Química Física, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, España.

*elenamp@ugr.es

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El cobre ejerce un papel esencial como nutriente en el organismo, se necesita un aporte diario mínimo a partir de alimentos o suplementos para el buen funcionamiento de la actividad celular. Está presente en todos los tejidos y participa activamente en la síntesis de la hemoglobina e influye sobre la absorción del hierro. Su deficiencia provoca anemia, diarrea, debilidad generalizada, alteraciones respiratorias y lesión cutánea, teniendo un papel esencial como protector frente el estrés oxidativo, un importante papel en el sistema inmunológico y una gran influencia sobre la expresión de numerosos genes.

OBJETIVO: Valorar el estatus de cobre en un grupo de personas adultas sanas procedente de un colectivo de personas sanas adultas, estableciéndose tanto los niveles de ingesta como los niveles plasmáticos y eritrocitarios de este mineral, y estudiando una posible relación con otros parámetros.

METODOLOGÍA: El estudio se realizó en una muestra de 90 sujetos de edades comprendidas entre 21 y 59 años (31 hombres y 53 mujeres), todos de la provincia de Granada. El criterio de inclusión se basó en la aceptación de los sujetos a participar en el estudio y no presentar ningún tipo de patología que pudiera afectar su situación clínico-nutricional. El Cu se analizó mediante Espectrofotometría de Absorción Atómica (AAS) en muestras de eritrocito y plasma mineralizadas por vía húmeda. Se aplicó un cuestionario de frecuencia de consumo, y mediante programa informático *Nutriber* (Mataix, y Garcia Diz 2006)¹ se obtuvo el % de RDA. Se contó con la aceptación del Comité ético y el consentimiento informado.

RESULTADOS: La ingesta media recomendada de cobre en la población adulta española es de 1,1 mg/día. Los resultados obtenidos muestran ingestas del cobre <2/3 de IR en un 58,2% de la población estudiada, de los cuales el 53,6% son hombres y el 60,8% son mujeres. En plasma, se observaron valores deficientes en cobre en el 25% de la población total, siendo el 29% hombres y el 22,6 % mujeres. En eritrocito, el 21,4% de la población general presentaron deficiencia de cobre, siendo el 28,8% hombres y el 18,9% mujeres. Se encontró una correlación significativa positiva entre la ingesta de macronutrientes y los niveles de cobre en ingesta, así como entre la ingesta de cobre y la de hierro, cinc, magnesio, calcio y selenio. Igualmente, se observa una correlación positiva significativa entre los niveles de cobre en plasma y los niveles de cinc ($p < 0,02$).

CONCLUSIÓN: Según los resultados obtenidos, podemos concluir que son necesarios estudios recientes y detallados que aborden la valoración del estatus de cobre de una manera más integral, desde una evaluación pormenorizada de la ingesta hasta la determinación de biomarcadores específicos de cobre, teniendo en cuenta su participación en numerosas reacciones biológicas celulares que pueden alterarse por la deficiencia.

PALABRAS CLAVE: Minerales. Deficiencia de Cobre. Adultos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The copper has a crucial role as a nutrient in the body, you need a minimum daily intake from food or supplements for the proper functioning of cellular activity. Is present in all tissues and is actively involved in the synthesis of hemoglobin and influences iron absorption. Deficiency

Fecha de recepción (Date received): 15-04-2010

Fecha de aceptación (Date accepted): 10-06-2010

Ars Pharm 2010; 51.Suplemento 3: 789-801.

causes anemia, diarrhea, general weakness, respiratory and skin lesion, having an essential role as a protector against oxidative stress, an important role in the immune system and a great influence on the expression of numerous genes.

OBJECTIVE: To assess copper status in a group of healthy adults from a group of healthy adults, establishing both the levels of intake and plasma and erythrocyte levels of this mineral, and is exploring a possible relationship with other parameters

METHOD: The study was conducted in a sample of 90 subjects aged between 21 and 59 years (31 men and 53 women), all of the province of Granada. The inclusion criteria was based on the acceptance of individuals to participate in the study and did not show any pathology that could affect clinical and nutritional status. Cu was analyzed by Atomic Absorption Spectrometry (AAS) in erythrocytes and plasma samples mineralized by wet. We applied a food frequency questionnaire, and through software Nutriben (Mataix, and Garcia Diz 2006)¹ was obtained by the% of RDA. It was accepted by the Ethics Committee and informed consent

RESULTS: The average recommended intake of copper in the Spanish adult population is 1.1 mg / day. The results show copper intakes <2 / 3 of IR in 58'2% of the population studied, of which 53'6% are men and women 60'8%. In plasma, were found deficient in copper values in 25% of the total population, being 29% male and 22.6% women. In erythrocytes, 21.4% of the general population showed copper deficiency, with 28.8% men and 18.9% women. There was a significant positive correlation between macronutrient intake and levels of copper intake, as well as between dietary copper and iron, zinc, magnesium, calcium and selenium. Similarly, there is a significant positive correlation between plasma copper levels and zinc levels ($p < 0.02$).

CONCLUSION: According to the results, we conclude that studies are needed to address recent detailed assessment of copper status in a more comprehensive, since a thorough assessment of intake to the identification of specific biomarkers of copper, taking into account participation in numerous cellular biological reactions that may be altered by the deficiency.

KEYWORDS: Copper deficiency, adults.

INTRODUCCIÓN

Los minerales son elementos que nuestro organismo requiere en cantidades traza o muy pequeñas, necesarios para el crecimiento, la conservación y la reproducción. Estos micronutrientes funcionan principalmente como cofactores, estimulando la actividad de enzimas o participando en la estructura de vitaminas².

En particular, el cobre es un elemento traza esencial para el organismo y el mantenimiento de la salud. Es un mineral que se encuentra presente en todos los tejidos del cuerpo humano. Generalmente, se encuentra formando parte de enzimas y es importante, además, para el equilibrio de otros minerales como el cinc y el molibdeno. Desempeña por otra parte, importantes funciones en el organismo, entre las que destacan un papel esencial como protector frente el estrés oxidativo³, presentando un rol antioxidante esencial a través de diferentes enzimas, ayudando a neutralizar radicales libres producidos durante los principales procesos metabólicos; además tiene una importante función inmunológica, influye sobre la expresión de numerosos genes y sobre la absorción del hierro; promueve también la formación de hemoglobina y glóbulos rojos; además es considerable su importancia a nivel cardiovascular, manteniendo la integridad del corazón y regulando el metabolismo del colesterol.

A través de los alimentos y mediante el consumo de una dieta equilibrada, se pueden aportar unos 2 mg/día. Según la OMS, la recomendación correspondería a 1-1,4 mg/día en

adulto sano⁴. Las mayores concentraciones de este mineral las podemos encontrar en cereales integrales, frutos secos, algunos tipos de queso y leguminosas. También existe en menor cantidad en hígado, pescado y marisco, verduras, frutas, cacahuete y chocolate.

Una deficiencia en cobre puede causar una serie de afecciones como anemia⁵, hipercolesterolemia, alteraciones óseas, reducción de glóbulos rojos, mala cicatrización de heridas, cirrosis hepática, raquitismo, etc. Por otro lado se puede observar toxicidad por exceso de consumo de cobre, dando lugar a la aparición de vómito negro o con sangre, sangre en orina, diarrea, dolor de cabeza, pérdida del apetito, calambres abdominales, etc⁶.

OBJETIVO

Valorar el estatus de cobre en un grupo de personas adulta sanas procedente de un colectivo de personas sanas adultas, estableciéndose tanto los niveles de ingesta como los niveles plasmáticos y eritrocitarios de este mineral, y estudiando una posible relación con otros parámetros.

METODOLOGÍA

Muestra y población objeto de estudio

La población que hemos tomado de referencia está formada por un colectivo de 90 sujetos de edades comprendidas entre 21 y 59 años (31 hombres y 53 mujeres), todos de la provincia de Granada. El criterio de inclusión se basó en la aceptación de los sujetos a participar en el estudio y no presentar ningún tipo de patología que pudiera afectar su situación clínico-nutricional.

Valoración de la ingesta

El conjunto de los sujetos fueron sometidos a una entrevista, en la que se realizó una encuesta alimentaria compuesta por un cuestionario en el que se reflejaban los datos personales y hábitos relacionados y un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Recogida de muestras

La extracción de sangre se realizó en voluntarios de la provincia de Granada previo consentimiento informado aceptado.

Métodos analíticos

La sangre, una vez extraída, se llevó a nuestros laboratorios, donde se procedió a la separación de alícuotas de plasma y eritrocitos para su posterior determinación analítica de diferentes parámetros. Este trabajo se realizó bajo condiciones de oscuridad y baja temperatura, con la máxima rapidez posible para evitar la oxidación de las muestras. Al final todo se conservó a -80°C.

A la hora de determinar el cobre realizamos una mineralización de la muestra por vía húmeda, previa a la determinación de este mineral.

Una vez realizada la mineralización se procedió a realizar la determinación de cobre mediante Espectrofotometría de Absorción Atómica, con un espectrofotómetro Perkin Elmer Analyst 300, con llama producida por mezcla de aire-acetileno. Se empleó una lámpara de cátodo hueco con un slit de 1,9 mm y longitud de onda de 324,8 nm.

Análisis estadístico de los datos

Para la expresión de los datos se ha utilizado la estadística descriptiva, indicándose los resultados de las variables numéricas, como media aritmética, desviación estándar y error estándar de la media y los resultados de las variables categóricas en frecuencias (%). En el estudio de los datos o variables numéricas se ha utilizado el test de muestras independientes en las comparaciones entre los grupos y el test para muestra relacionadas, para evaluar la significación estadística del cambio producido en las distintas variables numéricas durante el estudio. Para todo ello, se ha utilizado el análisis estadístico de la varianza (ANOVA), habiéndose empleado el test de la *t* de *Student* para los métodos paramétricos, tanto en el caso de muestras independientes, como de muestras relacionadas. El análisis de regresión lineal se utilizó para la búsqueda de correlaciones bivariadas, utilizando el coeficiente de correlación de *Pearson*. La estimación del grado de asociación entre cada uno de los parámetros plasmáticos analizados y los resultados clínicos se realizó mediante un análisis de regresión logística.

RESULTADOS

Ingesta media de cobre

La ingesta media de cobre en la población adulta (tabla I) se caracteriza por presentar valores inferiores a las Ingestas Recomendadas (IR) establecidas para la población adulta española. Dado que las recomendaciones de ingesta media de cobre en esta población vienen definidas por la diferencia de sexo según las necesidades, se han establecido dos grupos; la IR para la población en general, que se puede considerar de 1,1 mg/día conforme a la ingesta española y europea.

En general, podemos decir que la media de ingesta de cobre en la población de estudio se encuentra por debajo del valor establecido, siendo 0,77 mg/día frente al 1,1 mg/día que corresponde a la recomendación⁷.

Al estudiar el grado de adecuación de ingesta media de cobre según las IR, se han establecido tres categorías: porcentaje de individuos que presentan ingestas inferiores a los 2/3 de la IR, porcentaje de individuos que presentan ingestas 2/3 por debajo de la IR y porcentaje de individuos que presentan ingestas superiores a la IR, como se puede observar en la tabla I.

Tabla I. Ingesta en la población total.

INGESTA DE COBRE EN LA POBLACIÓN TOTAL (%)		
<2/3 de IR	2/3 – IR	>IR
58,2	29,1	12,7

Esta división de la población en distintas categorías mejora significativamente la información disponible acerca de la distribución de las ingestas de la población con respecto a estas ingestas recomendadas, ya que permite reconocer la existencia de grupos con riesgo de malnutrición, así como la magnitud relativa de dichos grupos.

Además, esta categorización facilita el estudio comparativo con otros trabajos, ya que esta estructura es frecuente en los estudios nutricionales.

Para la población total, como vemos en la Tabla I, un 58,2% presenta una ingesta inferior a los 2/3 de la IR, suponiendo esto un riesgo importante de deficiencia. Por otro lado, un 29,1% de la población total de estudio tiene una ingesta 2/3 por debajo de la IR.

Ingestas de cobre en hombres y mujeres

A la hora de estudiar el grado de adecuación de las ingestas según las IR, se han establecido las mismas categorías que para el total de la población (tabla II).

Tabla II. Ingesta de cobre en hombres y mujeres.

HOMBRES (%)			MUJERES (%)		
<2/3 de IR	2/3 – IR	>IR	<2/3 de IR	2/3 – IR	>IR
53,6	28,6	17,9	60,8	29,4	9,8

En el caso de los hombres, un 53,6% presenta una ingesta inferior a los 2/3 de la IR, frente a un 60,8% en el caso de las mujeres.

En un 28,9% de los hombres se observa un déficit en la ingesta de cobre de 2/3 por debajo de la IR. Es similar en el caso de las mujeres, suponiendo un 29,4%.

Niveles analíticos de cobre en plasma

En el caso del cobre plasmático, existen muchos estudios donde se muestran distintos valores de referencia. Según esto, tomamos como valores normales de referencia de cobre en plasma 45-157 $\mu\text{g/dL}$ ⁸.

Como podemos observar en la tabla III, un 25% de la población total de estudio presenta deficiencia en los niveles de cobre plasmático. De este porcentaje, un 29% corresponde a los hombres y un 22,6% a las mujeres (tabla IV).

Tabla III. Porcentaje de población total deficiente en cobre plasmático. * $\mu\text{g/dL}$

POBLACIÓN TOTAL DEFICIENTE EN COBRE PLASMÁTICO (%)		
<45*	45 – 157*	>157*
25	75	-

Tabla IV. Porcentaje de hombres y mujeres deficientes en cobre plasmático. * $\mu\text{g/dL}$

HOMBRES (%)			MUJERES (%)		
<45*	45 – 157*	>157*	<45*	45 – 157*	>157*
29	71	-	22,6	77,4	

Niveles analíticos de cobre en eritrocito

Los resultados de cobre en eritrocitos obtenidos se han expresado en mg/L . Con respecto a los valores de cobre eritrocitario, se establece como valor de referencia para la población general 30-110 $\mu\text{g/L}$. La media de cobre en eritrocito que hemos obtenido en nuestro estudio ha sido de 44,5 $\mu\text{g/L}$, encontrándose este valor dentro de los límites normales⁹.

En este caso, hemos dividido los resultados en tres categorías, según hayamos obtenido valores normales de cobre eritrocitario, superiores o inferiores. Según esto, se observa que para el total de la población de estudio, un 21,4% presenta deficiencia en cobre a nivel eritrocitario (tabla V).

Tabla V. Valores de cobre en eritrocito en la población total.

COBRE EN ERITROCITOS EN LA POBLACIÓN TOTAL (%)		
<VN*	VN*	>VN*
21,4	76,2	2,4

*VN= valores normales

A la hora de diferenciar entre los distintos sexos, hemos realizado la misma división, observando esta vez que un 25,8% de los hombres presenta unos valores inferiores a los valores normales de cobre, frente a un 18,9% de las mujeres, que también presentan este déficit (tabla VI).

Tabla VI. Valores de cobre eritrocitario en hombres y mujeres.

HOMBRES (%)			MUJERES (%)		
<VN	VN	>VN	<VN	VN	>VN
28,8	74,2	0,00	18,9	77,4	3,8

En ambos grupos de la población, la mayor parte de los sujetos presentan valores normales de cobre a nivel eritrocitario.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Como hemos descrito, el cobre es un nutriente esencial en el hombre, siendo componente de numerosas enzimas que afectan a una amplia variedad de procesos metabólicos. Su deficiencia puede causar anemia, neutropenia, anomalías esqueléticas y otras manifestaciones clínicas.

Las medidas del estatus de cobre a nivel de laboratorio no están bien establecidas^{10,11,12}, lo que hace necesario el desarrollo de estudios poblacionales que determinen de manera concisa los requerimientos de cobre diarios en la población sana.

Para poder establecer las necesidades nutricionales diarias de cobre (*Recommended Dietary Reference Intakes*), La North American Dietary Reference Intakes (RDA) estableció el empleo de la combinación de diferentes biomarcadores del estatus (y por tanto, deficiencia) de cobre entre los que se encuentran los realizados en este estudio: niveles de cobre en plasma y eritrocito⁹.

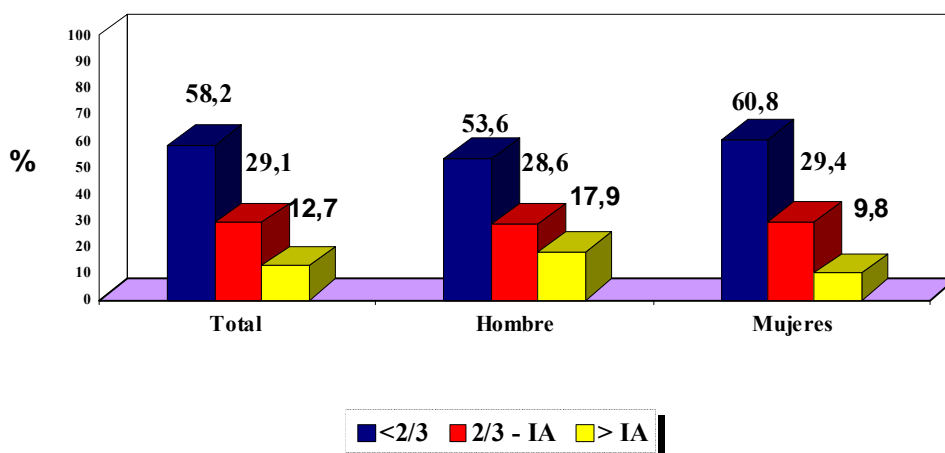
Ingesta de cobre

En un estudio realizado en EEUU¹³ se presentan estimaciones de la ingesta dietética de determinados minerales seleccionados para la población de Estados Unidos. Estos minerales incluían calcio, cobre, hierro, magnesio, fósforo, potasio selenio, sodio y cinc. Se tomó una muestra de 2700 sujetos aproximadamente, de edades comprendidas entre 20 y 59 años. En cuanto a los resultados de ingesta de cobre obtenidos, se observó que en ambos sexos, la media de ingesta superaba la IR, suponiendo dicha media 1,3 mg/día, siendo mayor en el caso de los hombres (1,6 mg/día) frente al 1,2 mg/día en el caso de las mujeres.

Por otro lado, se han observado ingestas de cobre similares en la Unión Europea, donde diferentes países han informado acerca de la ingesta dietética de cobre entre 1,0-2,3 mg/día en hombres y 0,9-1,8 mg/día en mujeres.

En nuestro estudio, para la población total, un 58,2% presenta una ingesta inferior a los 2/3 de la IR, suponiendo esto un riesgo importante de deficiencia. Por otro lado, un 29,1% de la población total de estudio tiene una ingesta 2/3 por debajo de la IR (figura 1).

Fig.1 Adecuación de ingesta de cobre en la población total, en hombres y en mujeres (IA= Ingestas adecuadas)



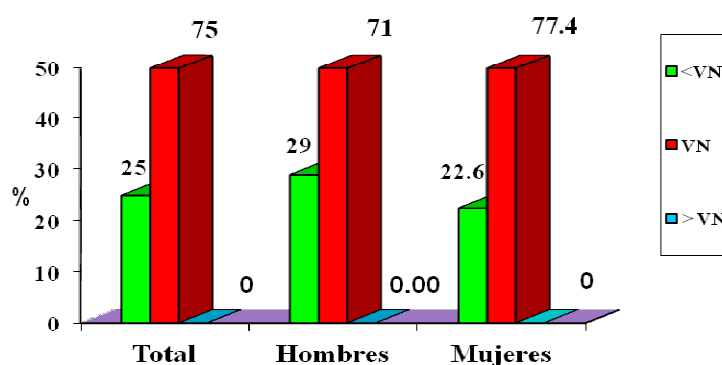
La ingesta de cobre en la población de estudio se ve comprometida a pesar de ser de nivel cultural medio-alto. La ingesta de alimentos que no son ricos en este mineral, las dietas monótonas, desequilibradas y altamente tratadas, desemboca en una ingesta final deficiente en minerales y vitaminas. El hecho de encontrar niveles de deficiencia en la ingesta de cobre de alrededor del 90% sugiere que, en el caso de ser una muestra representativa de la población general, y de poder extrapolar a la población andaluza o española, se debería de hablar de alto riesgo de deficiencia en cobre y la implantación de políticas de prevención de la deficiencia a partir de recomendaciones alimentarias profilácticas y de suplementación serían obligadas, como se realiza actualmente en numerosos países en los que se han llegado a suplementar¹⁴ (con determinados micronutrientes declarados escasos), alimentos básicos e incluso materias primas como el harina. Por supuesto, para ello es necesario desde un inicio contrastar datos de ingesta de alimentos con datos bioquímicos que confirmaran dicho riesgo de deficiencia o deficiencia a nivel plasmático y eritrocitario.

En nuestros resultados, los valores de ingesta en hombre y mujeres no muestran diferencias significativas. Bo y cols., (2007)¹⁵ encontraron deficiencias en la ingesta de cobre cercanas al 50%, que también son elevadas, pero no llega a ser tan llamativo como los encontrados en nuestro estudio.

Niveles de cobre plasmático

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran niveles de cobre en plasma deficientes en un 25% de la población total, en un 29 % de los hombres y en un 22,6 % de las mujeres (figura 2).

Fig.2 Porcentaje de deficiencia según niveles plasmáticos de cobre en la población total, en hombres y en mujeres (VN= valores normales).



Al comparar los valores encontrados entre hombres y mujeres, los resultados presentan diferencias estadísticamente significativas, mostrando los hombres porcentajes superiores de deficiencia ($p < 0.05$).

Bo y cols.¹⁵ encontraron valores de cobre plasmático de 15,0 $\mu\text{mol/L}$. Peng y cols.¹⁶, encontraron valores de cobre en plasma de 110,6 $\mu\text{g/dL}$ a 95,2 $\mu\text{g/dL}$. Estos valores son superiores a los medios encontrados en nuestro estudio, aunque se realizaron en un grupo de población de características patológicas. Sin embargo, al realizar un estudio en mujeres, observaron niveles medios muy inferiores en el cobre plasmático: 0,91 $\mu\text{g/dL}$, mostrando un 24% de la muestra de estudio, niveles deficientes en cobre.

Al realizar el análisis bivalente de correlación de Pearson entre las variables ingesta de cobre y cobre plasmático, se observan datos significativos de asociación negativa (véase tabla de correlación 1). Estos datos son muy interesantes, teniendo en cuenta que en nuestro estudio se demuestra que el cobre plasmático no es un buen biomarcador o indicador de la ingesta actual de cobre de la población, cuando la situación es de riesgo de deficiencia por las bajas ingestas en más del 90% de la población¹¹.

Niveles de cobre eritrocitario

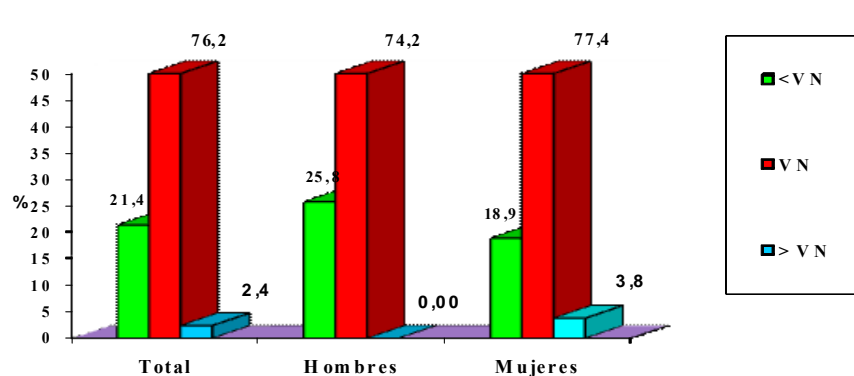
Con respecto a los valores de cobre eritrocitario, se establece como valor de referencia para la población general 30-110 $\mu\text{g/dL}$. La media de cobre en eritrocito que hemos obtenido en nuestro estudio ha sido de 44,5 $\mu\text{g/dL}$, encontrándose este valor dentro de los límites normales.

Los resultados obtenidos a nivel eritrocitario, muestran que el 21,4% de la población de estudio, en general es deficiente. Dentro del grupo de los hombres, el 25,8 muestra valores de cobre eritrocitario, mientras que sólo es el 18,9 % de las mujeres las que presentan niveles deficientes (figura 3).

Al realizar la comparación entre los resultados encontrados según el sexo, observamos datos estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Existen muy pocos estudios realizados que traten del estatus de cobre basándose en los niveles eritrocitarios.

En situación de riesgo de deficiencia por ingesta de cobre baja, es lógico que los niveles de cobre eritrocitarios se vean comprometidos, ya que supone el empleo de las reservas de este mineral unido a enzimas y proteínas de almacén, liberándolo al espacio extracelular mediante moléculas transportadoras¹⁵. El estudio de correlación no muestra significación entre los niveles de ingesta y de eritrocito, aunque muestra valores de asociación positivos.

Fig. 3 Porcentajes de niveles de cobre en eritrocito de la población total, en hombre y en mujeres (VN= valores normales)



Análisis de correlación bivalente de Pearson

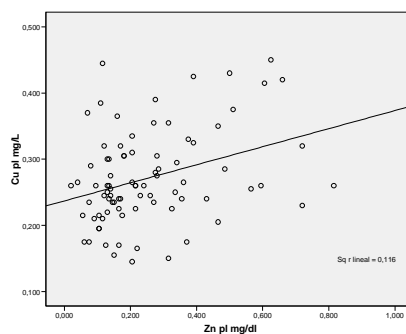
En cuanto al análisis de correlación, entre la ingesta de macronutrientes y los niveles de cobre de ingesta, plasma y eritrocito, se observa una correlación positiva significativa entre la ingesta de cobre ($p < 0,01$) y la de energía ($p < 0,01$), proteína e hidratos de carbono. Los alimentos ricos en cobre suelen ser alimentos incluidos en el grupo de los proteicos y en el de los hidrocarbonatos: cereales integrales, nueces, hígado, leguminosas, ostras y chocolate.

Al realizar el análisis de correlación de *Pearson* entre los valores de ingesta de cobre y los de otros minerales, observamos significación positiva en la asociación entre la ingesta de cobre y la de hierro, cinc, magnesio, calcio y selenio¹⁶.

Al observar las correlaciones entre los niveles plasmáticos y eritrocitarios de los diferentes minerales con los del cobre, se observan asociaciones significativas entre el cobre plasmático y el cinc plasmático. Igualmente se encuentra significaciones estadísticas en las asociaciones entre niveles de hierro y cinc, y hierro y calcio.

La representación en gráfica de dispersión de puntos muestra la elevada asociación entre los valores de cobre plasmático y cinc plasmático, habida cuenta de que normalmente están unidos en determinadas enzimas como la Cu/Zn-Superóxido Dismutasa distribuidos en

ambos compartimentos por el organismo.



Los valores de ingesta de cobre en la población de estudio muestran que los individuos con ingestas deficientes en cobre presentan mayor deficiencia en plasma (69/79) que en eritrocito (15/79).

La ingesta de cobre viene asociada de manera significativa con la del cinc. Según otros autores, existe interacción entre la ingesta de cinc y los valores plasmáticos de cinc, presentándose deficiencias de cobre en situaciones de elevadas ingestas de cinc¹⁸. No aparecen estos problemas siempre que la relación de ingesta cinc/cobre no supere los 10-12. En nuestro estudio, la relación es de $8,5 \pm 3,7$.

El papel del cobre en la enfermedad requiere de mucha más atención. Su deficiencia es una causa de enfermedad y determina la progresión de la enfermedad.

Podemos concluir que las recomendaciones de ingesta de cobre no tienen relevancia práctica para la salud pública sin datos de ingesta real para la población y su relación con la salud. La disponibilidad de los alimentos, su composición y los hábitos pueden cambiar. Por tanto, las ingestas deben ser reevaluadas cada cierto periodo de tiempo.

Es necesario poner en marcha estudios más amplios de investigación experimental con intervención, para poder establecer las necesidades de cobre reales según el grupo de población.

CONCLUSIÓN

Según los resultados obtenidos en el estudio realizado en una población sana, podemos concluir que son necesarios estudios más frecuentes y detallados que aborden la valoración del estatus de cobre de una manera más integral, desde una evaluación pormenorizada de la ingesta hasta la determinación de biomarcadores específicos del cobre. Así podremos conocer más en profundidad tanto los requerimientos nutricionales de este mineral imprescindible para la vida, como los niveles bioquímicos reales de referencia que nos desenmascaren posibles síntomas y signos de deficiencia que normalmente atribuimos a otras causas que desconocemos.

BIBLIOGRAFIA

1. Mataix J y col. Nutrición y alimentación humana. Vol I y II. 2006
 2. Gibson R. Principles of nutritional assessment. Oxford (NY): Oxford University Press; 2005.
 3. Fang Yz, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants and nutrition. *Nutrition* 2002, Oct; 18(10):872-9.
 4. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C., editors. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española (revisadas 2002). Ediciones Pirámide, Madrid: Tablas de composición de alimentos; 2004.
 5. Jabbour N, DiGiuseppe JA, Usmani S, Tannebaum S. Copper deficiency as a reversible anemia and neutropenia. *Conn Med.* 2010 May; 74(5):261-3.
 6. R.H.J Houwen. Two sides of the same coin. *Van Zuiden Communications B.V.* All rights reserved. September 2008, Vol. 66, No8.
 7. Winichagoon P. Limitations and resolutions for dietary assessment of micronutrient intakes. *2008 Asia Pac J Clin Nutr.* 2008; 17 Suppl 1:296-8
 8. Sánchez C, López-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: influence of age, obesity and lifestyle factors. *Sci Total Environ.* 2010 Feb 1;408(5):104-20. Epub 2009 Dec 16.
 9. Menéndez AM, y cols. Relationship between the amount of copper and zinc given to critically ill patients on total parenteral nutrition and plasma and erythrocyte copper and zinc levels. *Nutr Hosp.* 2008 Jul-Aug 23(4): 373-82
 10. Danzeisen R, Araya M, Harrison B, Keen C, Solioz M, Thiele D and McArdle HJ. How reliable and robust are current biomarkers for copper status? *British Journal of Nutrition* (2007), 98, 676-683. The Authors 2007.
 11. Bertinato J, Zouzoulas A. Considerations in the development of biomarkers of copper status. *J AOAC Int.* 2009 Sep-Oct; 92(5):1541-50.
 12. Olivares M, Méndez MA, Astudillo PA, Pizarro F. Present situation of biomarkers for copper status. *Am J Clin Nutr* 2008;88(suppl):859S-62S. Printed in USA 2008. American Society for Nutrition.
 13. Ervin RB, Wang CI, Wright JD, Kennedy-Stephenson J. Dietary Intake of Selected Minerals for the United States Population: 1999-2000. *Advace Data From Vital and Health Statistics.* Number 341, April 27, 2004.
 14. Araya M, Olivares M, Pizarro F, Méndez MA, González M, Uauy R. Supplementing Copper at the Upper Level of thr Adult Dietary Recommended Intake Induces Detectable but Transient Changes in Healthy Adults. 2005 American Society for Nutrition. Manuscript received 20 January 2005. Initial review completed 22 February 2005. Revision accepted 13 July 2005.
 15. Bo S, Durazzo M, Gambino R, Berutti C, Milanesio N, Caropreso A, Gentile L, Cassader M, Cavallo-Perin P and Pagano G. Associations of Dietary and Serum Copper with Inflammation, Oxidative stress and Metabolic Variables in Adults. 2008.
 16. Peng LN, Liang CK, Chou MY, Lin MH, Lai HY, Hwang SJ, Chen LK. Association between serum copper, zinc and hospital admissions among care home residents. *Arch. Gerontol. Geriatr.*(2009).
 17. Fernandes de Oliveria KJ, Donangelo CM, Vianna de Oliveira Jr.A , Porto da Silveira CL and Koury JC. Effect of zinc supplementation on the antioxidant copper, and iron status of physically active adolescents. *Cell biochemistry and function Cell Biochem Funct* 2009; 27:162-166. Published online 10 March 2009 in Wiley InterScience.
 18. Willis MS, Monaghan SA; Miller ML, McKenna RW, Perkins WD, Levinson BS, Bhushan V, Kroft SH. Zinc-induced copper deficiency : a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(1):125-131.
-