

Niveles de 25-hidroxicolecalciferol en suero humano a lo largo de la edad: diferencia estacional

M. E. Martínez*, G. Balaguer, P. Catalán, M. Villamor y M. C. Salinas

Servicio de Bioquímica
Hospital «La Paz»
28046 Madrid (España)

(Recibido el 18 de diciembre de 1986)

M. E. MARTINEZ, G. BALAGUER, P. CATALAN, M. VILLAMOR and M. C. SALINAS. *25-Hydroxycholecalciferol Levels Through Age: Seasonal Variations*. Rev. esp. Fisiol., 43 (4), 477-482, 1987.

The 25-hydroxycholecalciferol (25-HCC) levels have been quantified in 172 normal controls. Three groups were considered: children (0-12 years), younger than 50 year-old adults and older than 50 year-old adults. In order to evaluate the seasonal variations in this metabolite their levels throughout the year were quantified. A negative correlation was observed between age and 25-HCC levels. Grouping the levels according to maximum and minimum solar irradiation, the children's group showed higher values than the other groups in both seasons, while younger group (under 50 years of age) showed higher levels than the older group only in maximum solar irradiation. The children's and younger people's groups showed significant differences in the 25-HCC levels between the period of maximum and minimum solar irradiation which did not occur in the older group. In our geographic area, age and seasons of the year are factors that may influence 25-HCC levels. Therefore knowledge of these factors is basic for understanding correctly these metabolite levels.

Key words: Vitamin D, 25-Hydroxycholecalciferol.

La vitamina D, ya sea la ingerida con los alimentos o la sintetizada en la piel por la luz ultravioleta, en forma de colecalciferol, se hidroxila primero a nivel hepático y, posteriormente, en el riñón antes de ejercer su acción en los órganos diana. En el hígado se transforma en hidroxicolecalciferol (25-HCC) que, aunque no es la forma metabólicamente más activa, es la forma circulante mayoritaria, y su producción está en función directa de la reserva de vitamina D del organismo. Su determinación es considerada

como un buen índice de repleción o depleción del organismo, en vitamina D (4), y en ello reside su interés.

La fuente principal de vitamina D es la piel, donde se produce por acción de la radiación ultravioleta sobre el 7-dehidrocolesterol. En razón de ello, los niveles plasmáticos de 25-HCC, cambian a lo largo del año con arreglo a las variaciones de la luz solar. Estudios previos realizados en diversos países han demostrado la variación estacional en las concentraciones séricas de 25-HCC (9-12, 23, 25, 26) con niveles más bajos en invierno y más elevados en la época de máxima irradiación solar.

* A quien debe dirigirse la correspondencia.

Algunos estudios han descrito una deficiencia de vitamina D en los sujetos de mayor edad (5, 11, 13, 23), sobre todo en la época invernal (6), por lo que aconseja aportar suplementos con la dieta. Otros autores, sin embargo, no evidencian dicho déficit (17, 20). Por estas razones, y dadas las especiales condiciones climáticas de nuestra área geográfica, en relación a los países europeos en los que se realizaron los estudios, nos parece pertinente evaluar las concentraciones séricas de 25-HCC a lo largo del año, en sujetos aparentemente sanos, con el objeto de averiguar el status de vitamina D en nuestra población.

Material y Métodos

Se ha determinado la concentración sérica de 25-HCC en 172 sujetos aparentemente sanos, de diferentes edades y sexos. La distribución por edades se realizó en función de las edades medias de la pubertad y del climaterio; en base a ello se establecieron tres grupos: uno formado por 53 niños de edades comprendidas entre los tres meses y los doce años, con una media de 5 ± 3 años; otro, por 85 adultos de 20 a 50 años (30 ± 6 años) y un último, con 34 sujetos de 51 a 71 años (61 ± 8 años). Todos ellos presentaron una analítica rutinaria dentro de la normalidad, no ingerían suplementos de vitamina D, ni refirieron historia de litiasis renal o enfermedad ósea. Las muestras se extrajeron en ayunas y se almacenó el suero a -20° C hasta la posterior determinación del 25-HCC.

En base a la prolongada época soleada de nuestra área geográfica y a la diferencia de 6 semanas que existe entre el máximo de radiación solar y los niveles máximos de 25-HCC (18), se dividió el año en dos partes: una, de máxima irradiación solar, que comprende los meses de julio, agosto, septiembre y octubre (este último debido a la larga vida media de la vitamina D), y otra la irradiación mínima, de noviembre a junio (teniendo en cuenta

que la vitamina D sérica del mes de junio se habrá formado principalmente por la irradiación recibida en mayo).

En el primer período se determinaron los niveles de 25-HCC a 19 niños, 32 adultos jóvenes y 13 mayores de 50 años. En el segundo a 34 niños, 53 adultos jóvenes y 21 sujetos de más de 50 años. Dichos niveles se cuantificaron por competición proteica Bühlman, previa extracción y purificación por cromatografía líquida de alta resolución (28). La valoración estadística de las variables cuantitativas se hizo mediante el test de la «t» de Student para muestras con datos independientes.

Resultados

En la figura 1 se representan los resultados obtenidos en todos los adultos, di-

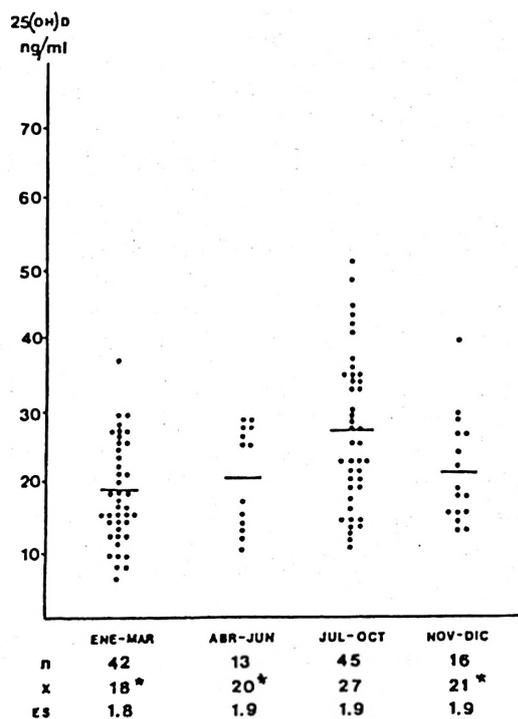


Fig. 1. Valores de 25-hidroxicolecalciferol sérico en adultos, en cuatro épocas diferentes del año. Los valores medios señalados con (*) difieren significativamente respecto al hallado en julio-octubre.

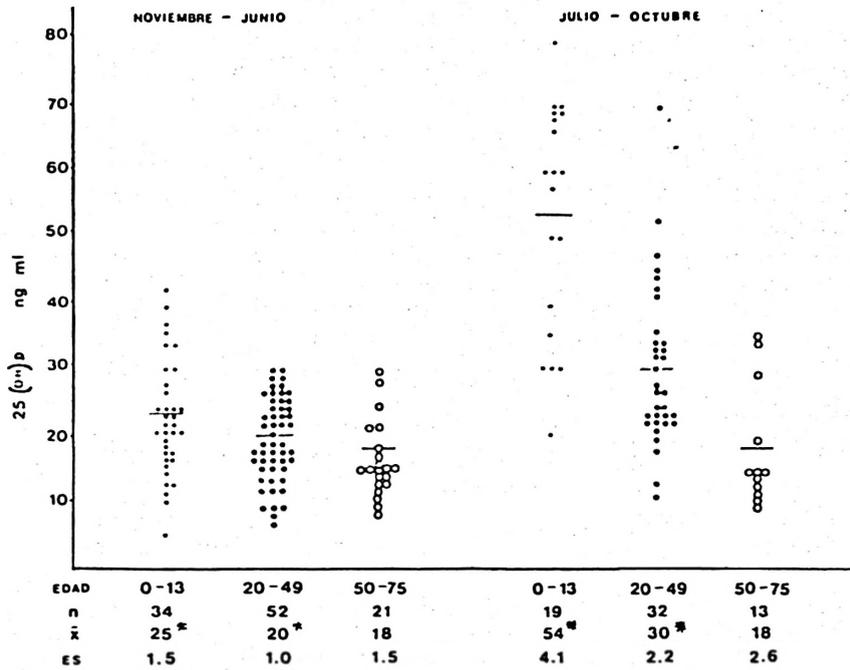


Fig. 2. Valores de 25-hidroxicolecalciferol en niños y adultos mayores y menores de 50 años tras la época de mínima y máxima irradiación solar. Los valores señalados con (*) muestran diferencia significativa al comparar la misma población en los dos periodos del año.

vidiendo el año natural en cuatro períodos que coinciden aproximadamente con los cuatro trimestres del año: enero a marzo, abril a junio, julio a octubre y noviembre-diciembre. El mes de octubre se incluyó en el 3.º período porque, debido a la vida media del 25-HCC, y coincidiendo con otros resultados (14, 15, 20), se siguen manteniendo niveles altos de este metabolito. El valor medio del período julio-octubre fue significativamente más alto que el de los otros tres períodos (enero-marzo $p < 0,05$, abril-junio $p < 0,05$, noviembre-diciembre $p < 0,05$), que mostraron unos valores medios semejantes.

En la figura 2 se representan los niveles de 25-HCC en dos bloques, uno de noviembre a junio y otro de julio a octubre,

agrupando a los sujetos en niños y adultos mayores y menores de 50 años. Tanto los niños como los adultos menores de 50 años tienen la media más baja en noviembre-junio ($p < 0,001$) que en julio-octubre; no existiendo, sin embargo, esta variación estacional en los adultos mayores de 50 años. Además, en ambos períodos, los niños mantienen unos niveles medios significativamente más altos que los adultos (noviembre-junio $p < 0,001$; julio-octubre $p < 0,001$).

En el período de noviembre a junio los valores de ambos grupos de adultos fueron similares, sin embargo, en julio-octubre, fueron significativamente más elevados en los adultos jóvenes que en los mayores de 50 años (figura 2). En cuanto a la edad y los valores de 25-HCC, existe

una correlación negativa y estadísticamente significativa ($r = 0,6928$; $p < 0,001$).

El porcentaje de depleción, considerado éste como niveles inferiores a 10 ng/ml, ha sido del 9% para los dos grupos de adultos y del 2% en niños durante el período noviembre-junio. En julio-octubre, la depleción en sujetos mayores de 50 años ha sido de un 8%, no existiendo ningún caso de depleción en adultos menores de 50 años ni en niños.

Discusión

Las concentraciones de 25-hidroxicoalecalciferol sérico obtenidos en los adultos menores de 50 años se encuentran dentro de la escala de los valores descritos en USA (1, 2, 6), Australia (16), Canadá (24), Suecia (3) y Holanda (10), pero son superiores a los niveles referidos en la mayoría de los estudios realizados en Inglaterra (7, 19). La similitud de nuestros resultados con los de algunos países nórdicos, aun teniendo éstos menor irradiación solar, se debe, probablemente, a varias causas: distintos hábitos dietéticos, suplementos de vitamina D en algunos alimentos o a las distintas técnicas de determinación del 25-HCC empleados ya que una cuantificación por competición proteica sin previa separación por cromatografía líquida de alta resolución, puede dar lugar a resultados más altos. Nuestra diferencia geográfica con Inglaterra explicaría los resultados más elevados, y podría ser también la razón de que sólo cinco de los 53 adultos jóvenes estudiados en el período noviembre-junio presentarían valores por debajo de 10 ng/ml a diferencia de los porcentajes de depleción descritos por otros autores, mucho más elevados en áreas menos soleadas (25).

Se ha descrito un descenso en los niveles circulantes de 25-HCC a lo largo de los años, presentando las personas de mayor edad unos valores inferiores a los de

poblaciones más jóvenes (11, 12). En el presente estudio se evidencia una correlación negativa entre la edad y los niveles de 25-HCC, que también ha sido descrita por otros autores en nuestra misma área geográfica (22). Sin embargo, en la época de mínima irradiación solar no se han observado cifras significativamente más altas en los adultos más jóvenes respecto a los de mayor edad, presentando ambos un grado de depleción semejante. Las características climáticas de nuestro país, en cuanto a la alta irradiación solar, quizás expliquen esta capacidad de las personas de mayor edad para mantener niveles adecuados en invierno, a diferencia de lo que ocurre en otros países (11, 25).

En nuestra población joven se observa una importante variación estacional en los niveles de 25-HCC, con un gran incremento en el verano. Sin embargo, los sujetos de mayor edad no aumentan sus niveles en la época estival.

Varios son los factores posibles como responsables del descenso en las cifras de 25-HCC en las personas de edad; problemas de absorción intestinal (27), ya que tras la administración oral de vitamina D, los jóvenes son más capaces de incrementar más sus cifras de 25-HCC, alteraciones de la enzima 25-hidroxilasa del parénquima hepático (21), una menor síntesis de coalecalciferol en las estructuras cutáneas (11), o un descenso en los depósitos de 7-dehidrocolesterol, precursor endógeno de la vitamina D (8). Sin embargo, también puede deberse a que, en España, la población de edad avanzada tiene menos hábitos de exposición solar durante el verano.

En niños, los niveles de 25-HCC fueron significativamente más elevados que en los adultos en las dos épocas del año, aunque en otros países se refieren valores más bajos (16). Dichos niveles pueden estar influidos por diversos factores: un mayor consumo de productos lácteos (gran fuente de vitamina D) (16), suplemento en dicha vitamina en las papillas

infantiles (11 de los 53 niños estudiados tenían menos de 2 años), y más tiempo al aire libre que los adultos.

En nuestra área geográfica los niveles de 25-hidroxicolescalciferol se encuentran muy influidos por la época del año y la edad de los sujetos estudiados, debiendo tener en cuenta ambos factores para la interpretación de los resultados.

Resumen

Se cuantifica la concentración sérica de 25-hidroxicolescalciferol (25-HCC) en muestras de sangre de 172 sujetos aparentemente sanos, los cuales se distribuyeron en tres grupos: niños (0-12 años), adultos menores de 50 años y adultos mayores de 50 años. Las determinaciones, realizadas en diferentes épocas del año con el objeto de observar las variaciones estacionales en cada grupo de población, muestran una correlación negativa entre edad y niveles de 25-HCC, presentando los niños niveles más altos que los dos grupos de adultos. Agrupados según las épocas de máxima y mínima irradiación solar, los niños presentan niveles superiores que los adultos de ambos grupos. Los adultos más jóvenes tienen niveles superiores a los de mayor edad sólo en la época de máxima irradiación solar. Los niños y adultos jóvenes mostraron valores más altos tras la época de máxima irradiación solar que en los meses de invierno y primavera; sin embargo, los adultos mayores de 50 años no mostraron dicha variación. Se concluye que en nuestra área geográfica, la edad y la época del año influyen de gran manera en las cifras de 25-HCC, por lo cual deben ser tenidas en cuenta en la determinación de los límites de normalidad para una correcta interpretación de los resultados en diferentes patologías que puedan alterar los niveles de este metabolito.

Palabras clave: 25-Hidroxicolescalciferol, Vitamina D.

Bibliografía

- Addad, J. G. y Chyu, K. J.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 3, 992-995, 1971.
- Belsey, R., De Luca, H. F. y Potts J. T.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 3, 554-557, 1971.
- Björkhem, I. y Holmberg, I.: *Clin. Chim. Acta.*, 68, 215-221, 1976.
- Broadus, A. E.: Mineral Metabolism (Feling P., Baxter, J. D., Broadus, A. E. y Frohman, L. A., eds.). Endocrinology and Metabolism. Mc Graw-Hill-Book Company, Nueva York, 1981. pp. 963-1079.
- Corless, D., Beer, M., Boucher, B., Gupta, S. P. y Cohen, R. D.: *Lancet*, I, 1404-1406, 1975.
- Eisman, J. S., Shepard, R. M. y De Luca, H. F.: *Analyt. Biochem.*, 80, 298-301, 1977.
- Hodkinson, H. M., Staton, B. R., Round, P. y Morgan, C.: *Lancet*, I, 910-912, 1973.
- Holick, M. F., Norman, A., Schaefer, K. y Herrath, D. V.: Vitamin D Chemical Biochemical and Clinical update. Walter de Gruyter, Berlín, 1982, 401.
- Holmberg, I. y Larsson, A.: *Clin. Chim. Acta.*, 100, 173-174, 1980.
- Juttman, J. R., Visser, T. J., Burman, C., Kam, E. y Birkenhäger, A.: *Br. med. J.*, 282, 1349-1352, 1981.
- Lund, B. y Sorensen, O. H.: *Scand. J. Lab. Invest.*, 39, 23-30, 1979.
- Mac Laughlin, M., Fairney, A., Lester, E., Raggatt, P. R., Brown, D. J. y Willis, M. R.: *Lancet*, I, 536-538, 1974.
- Mac Leannan, W. J. y Hamilton, J. C.: *Br. Med. J.*, 2, 859-861, 1986.
- Martínez, M. E., Salinas, M., Navarro, M. P., Catalán, P., Balaguer, G. y Varela, G.: *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 56, 131-134, 1985.
- Martínez, M. E., Miquel, J. L., Selgas, R., Balaguer, G., Catalán, P., Carmona, A. R. y Sánchez-Sicilia, L.: *Nephron*, 42, 268-269, 1986.
- Mason, R. S. y Posen, S.: *Clin. Chem.*, 23, 806-809, 1977.
- Peterssen, M. M., Brigs, R. S., Ashby, M. N., Reid, R. I., Hall, M. R., Wood, P. J. y Clayton, B. E.: *Br. Med. J.*, 287, 521-523, 1983.
- Poskitt, E. M. E., Cole T. J. y Lawson, D. E. M.: *Br. Med. J.*, 1, 221-221, 1979.
- Preece, M. A., O'Riordan, J. L. H., Lawson, D. E. M. y Kodicek, E.: *Clin. Chim. Acta.*, 54, 235-242, 1974.
- Riancho-Moral, J. A., Del Arco-Palacios, C., Flórez-Beledo, J. y González-Macías, J.: *Ann. Med. Int.*, 7, 326-329, 1986.
- Rushtow, C.: *Age Ageing*, 7, 91-95, 1978.
- Sánchez-Sánchez, M. L., Borgue-Ibarra, M., Del Olmo-Frías, J. y Rubio-Pérez, P.:

- N. Arch. Fac. Med.*, 42, 248-262, 1984.
23. Savolainen, K., Mäenpää, P. H., Alhava, E. M. y Kettunen, K.: *Med. Biol.*, 58, 49-52, 1980.
 24. Somerville, P. J., Lien, W. K. y Kaye, M.: *J. Geront.*, 32, 659-663, 1977.
 25. Stamp, T. C. B. y Round, J. M.: *Nature*, 247, 563-565, 1974.
 26. Tjellsen, L. y Christiansen, C.: *Scand. J. Lab. Invest.*, 43, 83-89, 1983.
 27. Toss, G., Larsson, L. y Lindgrem, S.: *Scand. J. Lab. Invest.*, 43, 329-332, 1983.
 28. Traba, M. L., Quesada, M., Marín, A., De la Piedra, C., Babe, M. y Navarro, F.: *Rev. esp. Fisiol.*, 40, 69-76, 1984.