Mecanismos de acción de la vitamina D en el músculo esquelético

Autores: Karina Romeu Montenegro, Vinicius Cruzat, Rodrigo Carlessi y Philip Newsholme

Fuente de artículo traducido:

Karina Romeu Montenegro, V. C. (2019). Mechanisms of vitamin D action in skeletal muscle. *Nutrition Research Reviews* .

ABSTRACTO

La expresión del receptor de la vitamina D y su función se ha reportado en varios modelos musculares, como son las líneas celulares C2C12, L6 y las células musculares esqueléticas humanas primarias. Se cree que el 1,25-dihidroxivitamina D_3 (1,25$(OH)_2D_3$), la forma activa de la vitamina D, desempeña un papel regulador directo en la función del músculo esquelético, participando en la miogénesis, la proliferación celular, la diferenciación, la regulación de la síntesis proteica y el metabolismo mitocondrial a través de la activación de diversas cascadas de señalización celular, incluida la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Además, se ha sugerido que el 1,25$(OH)_2D_3$ y su receptor tienen objetivos genómicos, lo que resulta en la regulación de la expresión génica, así como funciones no genómicas que pueden modificar el comportamiento celular mediante la unión y modificación de objetivos no directamente asociados con la regulación transcripcional. Sin embargo, los mecanismos moleculares de la señalización de la vitamina D no se han aclarado por completo. La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está relacionada con la atrofia de las fibras musculares, un mayor riesgo de dolor musculoesquelético crónico, sarcopenia y caídas asociadas, y también puede disminuir el metabolismo basal en reposo (RMR). El objetivo principal de la presente revisión es describir el papel molecular de la vitamina D en la función y el metabolismo del tejido muscular esquelético, específicamente en relación con los procesos de proliferación, diferenciación y síntesis proteica. Además, la revisión también incluye un debate sobre las posibles vías genómicas y no genómicas de acción de la vitamina D.

INTRODUCCIÓN

La 'hormona del sol', la vitamina D, es una hormona proesteroide que se considera la primera hormona en aparecer en la Tierra **(1)**. En los últimos 20 años, el número de estudios científicos que informan sobre la importancia de la ingesta dietética y la suplementación de vitamina D para la función celular y tisular ha aumentado drásticamente. Sin embargo, estudios clínicos han indicado que más de mil millones de personas presentan insuficiencia o deficiencia de vitamina D **(2-5)**. La expresión del receptor de la vitamina D (VDR) en el músculo humano disminuye con la edad y una capacidad reducida para la síntesis de vitamina D mediada por rayos UV en la piel de los ancianos puede explicar en parte por qué los músculos de estas personas tienden a ser más susceptibles a niveles bajos de vitamina D **(6)**. Por lo tanto, el bajo estado de vitamina D se ha considerado como un problema de salud pública mundial y está asociado con el desarrollo de varias enfermedades, como la osteoporosis, el cáncer, la

infertilidad, la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad coronaria, y también tiene un impacto significativo en el sistema inmunológico **(7-10)**.

Durante mucho tiempo se ha aceptado que la vitamina D desempeña un papel fundamental en la regulación del equilibrio de calcio (Ca^{2+}) y fosfato, siendo indispensable para la función ósea. Sin embargo, el descubrimiento de un receptor de vitamina D (VDR) en las células musculares esqueléticas proporcionó mayor evidencia del importante papel de esta hormona en la función y el metabolismo del músculo esquelético **(11-14)**. Los niveles bajos de vitamina D están relacionados con la atrofia de las fibras musculares esqueléticas, dolor muscular, debilidad y un mayor riesgo de sarcopenia y caídas, tanto en individuos activos como inactivos **(15-18)**. En atletas, los niveles bajos de vitamina D están asociados con una mala salud ósea y pueden afectar las funciones musculares e inmunológicas, lo que resulta en una baja capacidad regenerativa muscular después de sesiones de ejercicio **(19)** y un alto riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior, respectivamente **(20)**. La importancia de la vitamina D para la función muscular esquelética y, en definitiva, para la salud integral del cuerpo, también está respaldada por varios ensayos controlados aleatorizados (ECA) donde la suplementación con vitamina D resultó en un aumento de la fuerza muscular en individuos físicamente activos e inactivos **(21,22)**.

Se han propuesto varios mecanismos moleculares para mediar los efectos de la vitamina D en la fuerza, función y metabolismo muscular, incluyendo cambios en la síntesis de proteínas, miogénesis, actividad mitocondrial, regeneración muscular y metabolismo de la glucosa **(22-25)**. Sin embargo, no se encuentran totalmente claros los mecanismos exactos subyacentes de las vías relacionadas con la vitamina D, así como su regulación y acción en el músculo esquelético, y cómo estas vías pueden tener un impacto en mejoras clínicas. Por lo tanto, el propósito principal de la presente revisión es debatir la evidencia de la acción de la vitamina D en la función y metabolismo del músculo esquelético a nivel molecular, citando resultados de estudios in vitro, in vivo e investigaciones clínicas.

FISIOLOGÍA Y SÍNTESIS DE LA VITAMINA D

La vitamina D es una prohormona liposoluble que se encuentra principalmente en dos formas (vitamina D_2 y vitamina D_3) y se obtiene a través de un proceso autorregulado, como se describe a continuación. Las fuentes de vitamina D en la dieta incluyen pescado graso, huevos y productos lácteos; sin embargo, el consumo y la absorción intestinal de vitamina D representan solo una pequeña parte de la necesidad total de vitamina D para todo el cuerpo **(15)**. La exposición de la piel a la radiación UV (longitud de onda de 290-315 nm) se asocia con el 80-90% de la síntesis total de vitamina D y permite que el 7-dehidrocolesterol se convierta en colecalciferol (pre-vitamina D_3) **(15, 26, 27)**. Tanto la síntesis endógena como la ingesta dietética exógena elevan las concentraciones séricas de vitamina D, la cual atraviesa dos pasos de hidroxilación hasta llegar al producto final **(28)**. En primer lugar, la pre-vitamina D_3 se isomeriza térmicamente a vitamina D_3, se une a la proteína transportadora de vitamina D y posteriormente se transporta al hígado donde es hidroxilada por la enzima 25-hidroxilasa de la vitamina D para formar el 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). Esta molécula es la forma predominante de vitamina D que circula en el organismo y se utiliza tradicionalmente para evaluar el estado de vitamina D en los seres humanos, ya que tiene una vida media prolongada en la

circulación y se considera un marcador confiable del estado de vitamina D **(29)**. El 25(OH)D se metaboliza principalmente en el túbulo proximal del riñón, así como en otros tejidos como el músculo esquelético, mediante la acción de la enzima 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilasa (codificada por el gen mitocondrial CYP27B1) para convertirse en su forma biológicamente activa, el 1,25-hidroxivitamina D_3 (1,25$(OH)_2D_3$), también conocida como calcitriol **(27,30)**. Posteriormente, el esteroide resultante es transportado por la proteína transportadora de vitamina D a través del plasma desde los riñones hasta los tejidos diana, donde puede unirse al potente factor de transcripción VDR. La unión del receptor provoca cambios en su estructura que permiten la interacción con su pareja heterodimérica, el receptor X retinoide, en el núcleo celular. El VDR también forma homodímeros que se unen a regiones específicas del ADN y regulan la transcripción génica **(31)**. La forma activa biológicamente, 1,25$(OH)_2D_3$, es fundamental para mantener el equilibrio de calcio (Ca^{2+}) y fósforo (PO_4^{2-}) en el organismo **(29)**. Se ha sugerido que la actividad biológica de la vitamina D contiene fracciones no unidas o libres de la vitamina **(32,33)**.

La "hipótesis de la hormona libre" se considera una vía diferente para la absorción celular de hormonas esteroides, ya que estas moléculas son altamente lipofílicas y, por lo tanto, tienen el potencial de difundir rápidamente y de manera pasiva a través de las membranas celulares **(32)**. Es importante medir y diferenciar la vitamina D total (medida como 25(OH)D) y la vitamina D biodisponible (es decir, vitamina D libre), ya que evidencia importante sugiere que la proteína transportadora de vitamina D inhibe ciertas acciones de la vitamina D, dado que la fracción unida no está disponible para actuar en las células diana **(34,35)**. Powe et al. **(36)**, han demostrado en adultos sanos que la densidad mineral ósea presentaba una fuerte asociación con la fracción biodisponible de 25(OH)D circulante que con los niveles totales **(36)**. De acuerdo con este resultado, otros estudios sugieren que la vitamina D libre es un mejor predictor de la densidad mineral ósea, especialmente en una población atlética étnicamente diversa, y también se correlaciona mejor con la hormona paratiroidea (el marcador del equilibrio de calcio asociado con la salud ósea) que la concentración total de 25(OH)D en suero **(37,38)**.

PAPEL DE LA VITAMINA D EN EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Proliferación y diferenciación

El proceso de desarrollo del tejido muscular (miogénesis) involucra varias etapas que comienzan con las células madre localizadas en los somitos, seguido por la formación de las primeras células progenitoras llamadas mioblastos, y finalmente su diferenciación en miotubos maduros **(39)**. La regulación de la miogénesis depende principalmente de dos sistemas de factores de transcripción: los factores de transcripción de la caja emparejada, Pax3 y Pax7, y una familia de factores de transcripción de bucle hélice-básico conocidos como factores reguladores miogénicos (MRF) **(40)**. Los mioblastos experimentan una proliferación extensa hasta alcanzar un pico de síntesis de proteínas miofibrilares y luego se diferencian en miotubos maduros, debido a la activación de MRF. Para mantener la homeostasis del tejido, existe una subpoblación de células que permanecen en estado quiescente, conocidas como células satélite.

Estas células también tienen el potencial de diferenciarse en nuevas fibras musculares (es decir, miogénesis) y mantener el recambio proteico **(41,42)**. En conclusión, el destino y la diferenciación de las células musculares están controlados por cuatro factores reguladores miogénicos (MRF): factor miogénico 5 (Myf5), factor regulador específico del músculo 4 (MRF4), proteína de determinación de mioblastos (MyoD) y miogenina (MYOG). Myf5 y MyoD se degradan específicamente en la mitosis y en G1/S, respectivamente, mediado por la fosforilación a través de quinasas dependientes de ciclinas. Myf5 y MyoD determinan la identidad de las células del músculo esquelético y, por lo tanto, son los encargados para ingresar a la especificación terminal de la línea miogénica **(43)**, mientras que MYOG es esencial para la diferenciación de los mioblastos en miotubos **(44)**. MYOG actúa genéticamente después de MyoD y Myf5 para activar los genes de diferenciación muscular. Aunque MRF4 se clasifica como un gen de diferenciación, también se cree que actúa como un gen determinante cuando es expresado por células no diferenciadas **(45)**. Las moléculas de señalización de los MRF inducen la activación de receptores de células musculares esqueléticas y regulan la transcripción de genes específicos para desarrollar el tejido muscular esquelético adulto, como las proteínas SIX1–SIX6 y los factores de transcripción de miocitos (MEF)2 (MEF2A, MEF2C y MEF2D) **(42)**.

Varios estudios en animales han demostrado que una dieta deficiente en vitamina D reduce los marcadores de proliferación, como la familia de proteínas morfogenéticas óseas, el factor de crecimiento de fibroblastos 2 y/o el antígeno nuclear de células en proliferación, mientras que aumenta los marcadores de diferenciación miogénica como Myf5, miostatina, las ligasas de ubiquitina E3, marcadores de atrofia y MuRF1 (**Tabla1**) **(46)**. Es importante destacar que en varios estudios, la expresión del receptor de vitamina D (VDR) en el músculo esquelético aumenta en animales que reciben una dieta suficiente en vitamina D y/o alta en vitamina D, lo que sugiere que los efectos de la vitamina D dependen de su receptor **(47,48)**. Además, se ha detectado VDR en el núcleo de las fibras musculares de pacientes de mediana edad y mayores con osteoartritis/osteoporosis, y la expresión parece disminuir con la edad **(49,50)**. De acuerdo con estos estudios, Ceglia et al. **(51)** también confirmaron la expresión del VDR en los músculos esqueléticos de mujeres sanas posmenopáusicas. Por otro lado, un estudio reciente ha demostrado que la proteína VDR se detecta fácilmente en mioblastos y miotubos humanos, mientras que no es detectable en el tejido muscular esquelético humano adulto **(23)**. Es importante destacar que la detección del VDR expresado en células y tejido muscular esquelético varía según la técnica utilizada para la extracción de proteínas y el tipo de anticuerpo primario; por lo tanto, muchos autores han presentado dificultades para detectar este receptor **(52)**.

Tabla 1. Resumen del papel biomolecular de la vitamina D (VitD) en el músculo esquelético (seis estudios en animales)

Estudio	Especie, n	Forma, dosis, tiempo y dieta de la Vit. D	Hallazgos y efectos	Comentarios
Srikuea et al. (2012) (57)	Ratones C57BL/6 de 12 semanas n4	Sin tratamiento con VitD Regeneración (inyección de 1-2 % de BaCl2 en el tibial anterior) versus grupo de control	↑ Expresión del gen VDR y CYP27B1 en el día 7 de regeneración versus control (P<0,001)	Expresión de VDR en músculo esquelético durante regeneración y reparación
Hutton et al. (2014)(47)	Macho, Ross 708 pollitos de engorde n 48-52 aves por grupo	Dieta de 5000 UI/kg con VitD3 o VitD3 + 25(OH)D 49 días	↑ factor miogénico 5, ↑ densidad de células satélite (P=0-09), ↑ densidad nuclear total (P=0,05) y ↑ área de sección transversal de fibras musculares (P=0-09) en el pectoral mayor	Respuesta hipertrófica en el músculo pectoral mayor
Domingues-Faria et al. (2014)(46)	Ratas Wistar de 15 meses n 10 por grupo	Dieta de mantenimiento AIN-93M (1000 UI VitD3/kg) o sin VitD 9 meses	↓ 74% de 25(OH)D plasmática con dieta deficiente en VitD (P<0,01) ↓ Peso del tibial anterior en ratas con deficiencia de VitD (-25%; P<0,05) En el grupo con deficiencia de VitD, ↓ expresión de tres marcadores de proliferación (BMP4, FGF2, PCNA; P <0-005)	↓ Actividad de la vía Notch y potencial de proliferación
Girgis et al. (2015)(55)	Ratones C57BL/6 n 6-12 por grupo	Eliminación de VDR-KO versus compañeros de camada de tipo salvaje Dieta: 2-2 UI/g o deficiencia de VitD 3 meses	Fuerza de agarre más débil: ratones VDR-KO y con deficiencia de VitD (P<0-005) Dieta con deficiencia de VitD: ↑ miostatina, marcador de atrofia E3-ubicutina ligasa y MuRF1 (P<0,005) VDR-KO: tamaño de fibra muscular pequeño y desregulación de factores reguladores miógenos	La debilidad avanzó con edad y duración de la VitD deficiencia
Ray *et al.* (2016)[54]	Ratones hembra A/J (de 4 semanas de edad) n 5 por grupo	Dietas basadas en AIN-93 con 100, 1000 o 10 000 UI de VitD3/kg de dieta 6 semanas	Fuerza máxima del diafragma, contracción fuerza y sección transversal de la fibra. zona 26, 28 y 10% (respectivamente) con deficiencia de VitD dieta (P<0,01)	
Oku et al. (2016)(53)	Ratas macho cepa Sprague-Dawley (de 10 semanas de edad) n6	Dieta AIN-93 (1000 UI VitD3/kg) Control, restricción de VitD, dieta alta en grasas y dieta alta en grasas con restricción de VitD 14 días	Restricción de VitD: volumen del fémur (P<0,001), ↓ densidad mineral ósea (P<0,05), ↓ MyoD (P<0,05)	Tendencia de masa muscular hacia a ↓ en VitD grupo de restricción (P=0-051)

↑, Aumento; ↓, disminución; **25(OH)D**, 25-hidroxivitamina D; **AIN**, Institución Americana de Nutrición; **BMP4**, familia de proteínas morfogenéticas óseas; **FGF2**, factor de crecimiento fibroblástico 2; **UI**, unidades internacionales; **MyoD**, familia de factores reguladores miogénicos; **MuRF1**, muscle ring-finger protein-1 ; **VDR-KO**, ratón knockout del receptor de la vitamina D; **PCNA**, antígeno nuclear de proliferación celular; **VDR**, receptor de la vitamina D.

La mayoría de los estudios en animales se han enfocado en los efectos fisiológicos de la vitamina D en la masa muscular y la fuerza **(53-55)**, sin embargo la mayoría no han investigado las vías precisas que regulan los resultados obtenidos. A nivel celular, algunos estudios han examinado los efectos de la vitamina D en líneas celulares murinas, como C2C12 (**Tabla 2**), y han demostrado que el tratamiento con vitamina D inhibe la proliferación celular **(23,55-59)** y estimula la diferenciación celular **(25, 58, 60, 61)**. Recientemente, se ha demostrado que el tratamiento con $1,25(OH)_2D_3$ en cultivos primarios de células satélite mejora la diferenciación miogénica a través del aumento de la expresión de marcadores miogénicos, como MyoD y MYOG, la formación de miotubos y la modulación de factores pro y anti-miogénicos **(61)**. Estos resultados concuerdan con estudios anteriores que identificaron un aumento en factores

miogénicos como MYOG, Myf5 y MYC2 (factor de transcripción) en respuesta al tratamiento con vitamina D **(48, 59, 60)**. Además, Ryan et al. **(62)** fueron los primeros en demostrar un efecto dosis-respuesta de la forma activa de la vitamina D en la capacidad de las células C2C12 para transdiferenciarse en adipocitos. Concentraciones bajas de vitamina D (simulando un estado deficiente) indujeron adipogénesis y la sobreexpresión de genes marcadores adipogénicos fundamentales, como PPARγ2 y la proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP4), mientras que concentraciones más altas atenuaron la diferenciación en adipocitos. Como resultado, un aumento en la síntesis y niveles de triacilglicéridos dentro del músculo esquelético se asocia con una disminución en la fuerza funcional y el deterioro de la tolerancia a la glucosa, lo que conlleva a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas, resistencia a la insulina, obesidad y diabetes tipo 2 **(63-65)**. Sin embargo, en células musculares esqueléticas humanas primarias, los efectos de la vitamina D en la proliferación y diferenciación son contradictorios **(23,25)**. Owens et al. **(23)** investigaron los efectos de la vitamina D durante la diferenciación en células musculares primarias humanas recolectadas mediante biopsias de adultos activos y encontraron un aumento en la fusión y diferenciación de miofibras. Por otro lado, Olsson et al., reportaron efectos opuestos en cuanto a la diferenciación, como la reducción de la expresión de reguladores del ciclo celular y factores reguladores miogénicos (MyoD, MYOG, MEF2C y proteínas sarcoméricas), con la activación asociada de las vías de señalización de forkhead box O3 y Notch **(23)**.

Tabla 2. Resumen del papel biomolecular de la vitamina D (VitD) en células musculares esqueléticas (once estudios in vitro)

Estudio	Línea celular/tipo de célula	Forma, dosis y tiempo de Vit. D	Hallazgos y efectos significativos	Comentarios
García et al. (2011)(56)	Mioblastos C2C12	100 pm-1,25(OH)2D3 1-10 días	↓ Proliferación, IGF-1, ↑ diferenciación miogénica, ↑ IGF-2, ↑ expresión de folistatina y ↓ miostatina	2 veces ↑ en el diámetro medio de las fibras (P<0,001); 2-5 veces ↑ de tamaño (ancho) (P<0,001)
Srikuea et al. (2012) (57)	C2C12 Mioblastos, miotubos	20 μM-1,25(OH)2D3 o 2 μμ-25(OH)2D3 5 días	Inhibe la proliferación celular (P<0,001)	↓ Número de mioblastos después del tratamiento
Garcia et al. (2013) (58)	C2C12 Mioblastos	100 pm-1,25(OH)2D3 1, 3, 4, 7 o 10 días	↓ Proliferación (FGF2 y TIMP-3) (P<0,05) ↑ Diferenciación (↑ VEGF y FGF1, dos factores de crecimiento proangiogénicos) (P<0,05)	↓ Expresión de miostatina (regulador negativo de la masa del músculo esquelético)
Salles et al. (2013)(72)	Miotubos C2C12	0, 1 o 10 pm-1,25(OH)2D3 72 h	1,25(OH)2D3 (10 nm) + leucina e insulina, ↑ proteína fraccionada tasa de síntesis (14-16%) (P<0,01) ↑ expresión de ARNm del receptor de insulina y VDR (P<0,001)	La vía dependiente de Akt/mTOR fue mejorada por 1,25(OH)2D3
Girgis et al. (2014)(48)	C2C12 Mioblastos, miotubos	100 μm-1,25(OH)D2, 100 μm-25(OH)D 48 h	↓ Proliferación y diferenciación (↓ miostatina, myc, miogenina, factor miógeno 5 y ciclina-D; ↑ proteína de retinoblastoma y ATM) (P<0,05)	1 a 8 veces el tamaño de la sección transversal de los miotubos individuales
Irazoqui et al. (2014) (60)	Mioblastos C2C12	C2C12 de tipo salvaje o VDR (derribo) 1 pM-1,25(OH)2D3 6, 12 y 24 h	Induce diferenciación (↑ miogenina) (P<0,05)	Colocalización dependiente de p38 de VDR y ciclina D3
Owens y cols. (2015)(25)	Mioblastos y miotubos humanos (biopsia)	10 de 100 pm-1,25(OH)2D3 7-10 días	Con 10 nM-1,25(OH)2D3, ↑ migración de células musculares, dinámica y ↑ Fusión/diferenciación de miotubos	Humanos: mejora la recuperación del par máximo a las 48 h y 7 d post-ejercicio
Ryan y cols. (2016) (24)	Mioblastos humanos (cultivo)	10 pm-1,25(OH)2D3 48 horas	↑ Tasa de consumo de oxígeno mitocondrial (P=0,003) Sin cambios en la glucólisis (P=0-213)	↑ Volumen y ramificación mitocondrial
Van der Meijden et al. (2016) (59)	C2C12 Mioblastos, miotubos	0, 400 o 1000 pm-25(OH)D o 1,25(OH)2D3 24 horas	↑ Expresión de ARNm de VDR y ↓ proliferación (P<0,01) Estimula la expresión del ARNm de la cadena pesada de miosina (durante la diferenciación; P<0,001) ↑ Diámetro de los miotubos (P<0,05)	C2C12 es capaz de metabolizar 25(OH)D3 y 1,25(OH)2D3.
Olsson et al. (2016)(23)	Mioblastos y miotubos humanos (biopsia)	1 o 100 pm-1,25(OH)2D3 48 h	Falta de capacidad para convertir 25(OH)D en 1,25(OH)2D3 Inhibe la proliferación y diferenciación de mioblastos (P = 0,014 y P = 0-012)	Cambios en las vías de señalización forkhead box 03 y Notch
Braga et al. (2017)(61)	Células satélite del músculo esquelético del ratón	100 pm-1,25(OH)2D3 1-12 días	↑ Expresión: MyoD, MYC2, miogenina, troponina rápida I y T del músculo esquelético, MYH1, IGF-1 y -2, FGF1 y 2, BMP4, MMP9 y folistatina (P<0,05)	↑ Formación de miotubos y expresión de miostatina (P<0,001)

↑, Aumento; ↓, disminución; **1,25(OH)$_2$D$_3$**, 1,25-hidroxivitamina D$_3$; **25(OH)D**, 25-hidroxivitamina D; **Akt**, proteína quinasa B; **ATM**, ataxia telangiectasia mutada; **BMP4**, familia de proteínas morfogenéticas óseas; **FGF**, factor de crecimiento de fibroblastos; **IGF**, factor de crecimiento similar a la insulina; **MMP9**, metaloproteasa de matriz 9; **mTOR**, blanco de rapamicina en mamíferos; **MYC2**, factor de transcripción; **MYH1**, polipéptido pesado 1; **MyoD**, familia de factores reguladores miogénicos; **TIMP-**3, inhibidor de metaloproteinasas 3; **VDR**, receptor de vitamina D; **VEGFα**, factor de crecimiento endotelial vascular.

Un factor importante que se debe tomar en cuenta en relación con las líneas celulares de células musculares esqueléticas es que la conversión de 25(OH)D a su forma activa ($1,25(OH)_2D_3$) no se ha verificado en células musculares esqueléticas humanas primarias, mientras que sí ocurre en la línea celular murina de células musculares esqueléticas C2C12 e in vivo en ratones **(23,59)**. Además, existen discrepancias entre los estudios en cuanto a la línea celular utilizada, la forma de vitamina D, la dosis y la duración del tratamiento, lo que conduce a resultados diferentes. En general, la vitamina D influye en la miogénesis mediante la regulación de factores miogénicos y proteínas implicadas en este proceso. Los principales hallazgos sugieren que la vitamina D promueve la diferenciación mientras reduce la proliferación en células murinas; sin embargo, sigue siendo complicado definir cómo la vitamina D influye en la proliferación y diferenciación en las células musculares humanas primarias. Se requieren más estudios para esclarecer las etapas de desarrollo celular y/o subpoblaciones de células que son reguladas por la vitamina D y que afectan el proceso de desarrollo muscular.

Síntesis de proteínas y tamaño de los miotubos

El contenido proteico celular está controlado por mecanismos anabólicos y catabólicos que regulan la síntesis y degradación de proteínas musculares, dando como resultado cambios en la masa muscular **(41)**. Los principales mecanismos que regulan la síntesis de proteínas en el músculo esquelético incluyen la cascada de señalización de la insulina, los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, como IGF-1 e IGF-2) y los aminoácidos **(66)**. Estas moléculas, al unirse a sus receptores, inducen la fosforilación y activación de objetivos secuenciales, incluyendo el sustrato del receptor de insulina, la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), la quinasa dependiente de fosfoinosítidos-1, la familia de quinasas serina/treonina de la proteína quinasa B (Akt/PKB), el blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR) y la quinasa de la proteína S6 de 70 kDa (p70S6k) **(67)**. mTOR es el principal regulador del crecimiento y proliferación celular al controlar la fase de iniciación de la traducción y síntesis de proteínas (**Fig. 1**) **(68)**. Además, se ha indicado que proteínas reguladoras, como la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y la miostatina, también desempeñan un papel esencial en la síntesis de proteínas y el tamaño de los miotubos al regular las vías de Akt/PKB, la quinasa de proteína activada por mitógenos (MAPK) y mTOR **(69,70)**. El modelo propuesto de señalización implica la activación de la vía de señalización del TGF-β, que inicialmente es inhibida por la follistatina (una proteína de unión a activina esencial para la formación y crecimiento de las fibras musculares) **(69,70)**. Posteriormente, la follistatina se une a múltiples ligandos extracelulares, incluida la miostatina, que modifica la transcripción de genes diana de Smad, estimulando así la señalización de Akt/mTOR que potencia la síntesis de proteínas **(69)**.

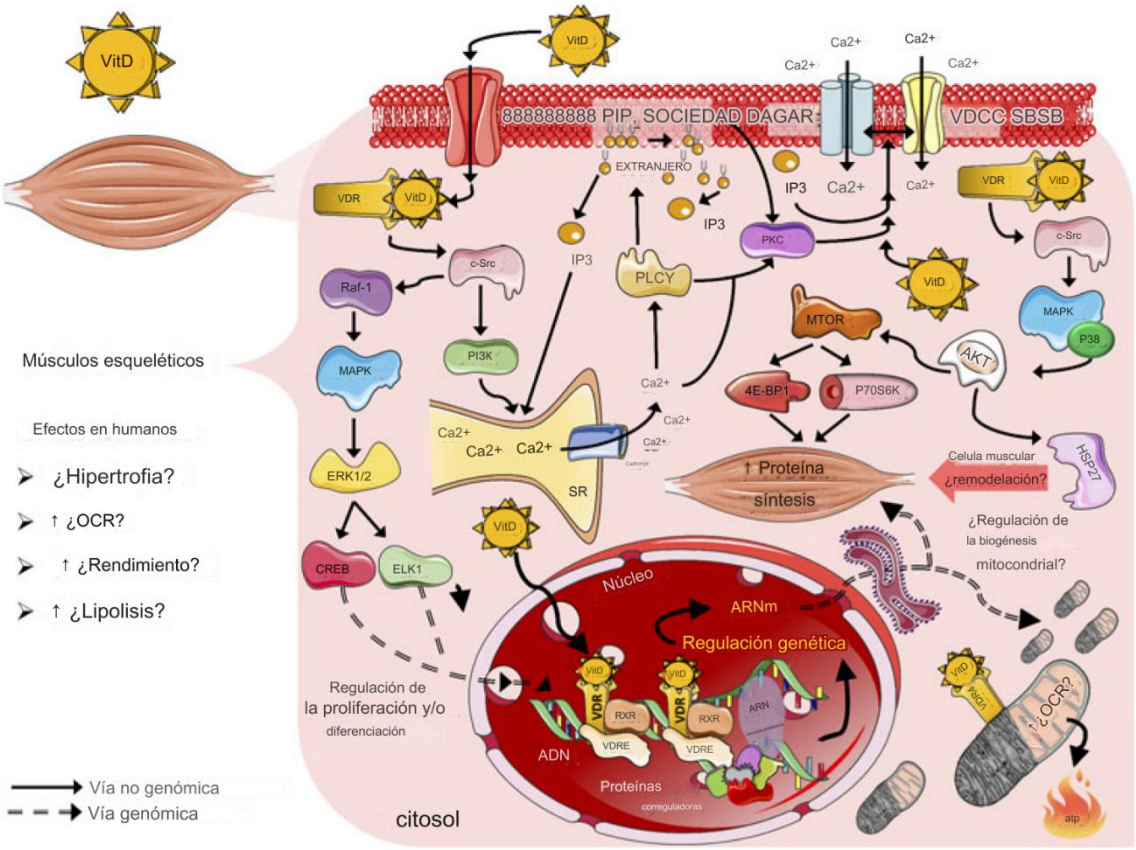

Fig. 1. Mecanismos de acción de la vitamina D (VitD) propuestos en células musculares esqueléticas de mamíferos.

4E-BP1, proteína de unión al factor de iniciación de la traducción eucariota 4E; **AKT**, quinasa serina-treonina; **Ca^{2+}**, iones de calcio; **CREB**, factor de transcripción celular; **c-Src**, protooncogén c-Src; **DAG**, diacilglicerol; **ELK1**, proteína con dominio ETS; **ERK1/2**, quinasas reguladas por señales extracelulares; **HSP27**, proteína de choque térmico 27; **IP3**, inositol trifosfato; **MAPK**, quinasa de proteínas activadas por mitógenos; **mTOR**, blanco de rapamicina en mamíferos; **OCR**, tasa de consumo de oxígeno; **P38**, quinasas de proteínas activadas por mitógenos P38; **P70S6K**, quinasa de la proteína ribosomal S6 β-1; **PI3K**, fosfoinositida-3 quinasa; **PIP2**, difosfato de fosfatidilinositol; **PKC**, proteína quinasa C; **PLCγ**, fosfolipasa Cγ; **Raf-1**, quinasa serina/treonina protooncogénica (también conocida como c-RAF); **RNA pol**, ARN polimerasa; **RXR**, receptor X retinoide; **SOCE**, entrada de calcio activada por tiendas; **SR**, retículo sarcoplásmico; **VDCC**, canal de calcio dependiente del voltaje tipo L; **VDR**, receptor de vitamina D; **VDRE**, elementos de respuesta a la vitamina D.

El primer estudio in vivo que demostró una asociación entre la vitamina D y una mejora en la síntesis neta de proteínas musculares se publicó en 1975 **(71)**. Esta primera investigación indicó que la suplementación con 25(OH)D aumentó la incorporación de [3H]leucina en las proteínas del músculo esquelético de ratas y especificó que el efecto de la vitamina D era, al menos en parte, independiente de la acción del transporte intestinal de calcio y fosfato **(71)**. Sin embargo, el calcio (Ca^{2+}) y el fosfato (PO_4^{2-}) podrían estar directamente involucrados en el mecanismo de acción de la vitamina D en las células musculares. Estudios posteriores con ratones knockout del receptor de la vitamina D (VDR) y también con ratones sometidos a una dieta deficiente en vitamina

D han reportado una atrofia muscular significativa, debilidad, disminución del tamaño de las fibras musculares, menor densidad mineral ósea y desregulación de factores reguladores miogénicos en comparación con los grupos de control, es decir, ratones normales y ratones que reciben una dieta suficiente en vitamina D **(46,53-55)**.

Además, Oku et al. **(53)** han demostrado el impacto negativo de la deficiencia de vitamina D en los niveles de expresión de ARNm de MyoD en el tejido muscular esquelético, lo que confirma la importancia de la vitamina D en el proceso de miogénesis, mantenimiento e hipertrofia muscular. Posteriormente, Salles et al. **(72)** confirmaron que un tratamiento in vitro con 10 nM de $1,25(OH)_2D_3$ potenció los efectos de la leucina y la insulina, aumentando la tasa de síntesis de proteínas en un 14-16 % a través de las vías de Akt/PKB y mTOR. En el mismo estudio, la vitamina D también mejoró la fosforilación de Akt/PKB y la quinasa 3β de la glicógeno sintasa (GSK3β), mejorando así la señalización de la insulina al aumentar la expresión del receptor de insulina. Se plantea que Akt inhibe GSK3 y, como resultado, activa el factor de iniciación de la traducción eucariota 2B (eIF2B), lo que lleva a la formación del complejo de preiniciación 43S. Además, mTOR fosforila la proteína de unión al factor de iniciación de la traducción eucariota 4E (4E-BP1) y la p70S6K, lo que permite la formación del complejo de preiniciación 43S **(73,74)**. Es indispensable realizar más investigaciones para determinar si la vitamina D tiene un efecto biológico en los transportadores de aminoácidos, como una posible vía alternativa para mejorar la síntesis de proteínas y el tamaño de los miotubos. Otros estudios también han informado sobre la acción de la vitamina D en la actividad proteolítica muscular y su regulación a través de proteasas, específicamente la vía ubiquitina-proteasoma **(75,76)**. En un modelo muscular de rata, la deficiencia de vitamina D resultó en un aumento en las actividades de las enzimas dependientes del glutatión y una disminución en las enzimas superóxido dismutasa y catalasa, lo que provocó estrés oxidativo y proteólisis. La rehabilitación con vitamina D podría revertir las alteraciones en los parámetros de estrés oxidativo, aumentar la degradación total de proteínas y los marcadores de atrofia muscular después del tratamiento con vitamina D en células musculares C2C12 **(77)**. Los mismos autores también han demostrado un aumento en la degradación de proteínas y una disminución en la síntesis de proteínas después de una dieta deficiente en vitamina D en ratas macho **(75)**.

Algunas de las evidencias más importantes que vinculan la vitamina D con la síntesis de proteínas son la estimulación de la hipertrofia de las fibras **(42)**. En un estudio, se observó hipertrofia de las fibras después de 10 días de tratamiento con $1,25(OH)_2D_3$, con un aumento significativo de 2 veces en el diámetro promedio de las fibras C2C12 y un incremento de 2,5 veces en la longitud **(56)**. Estos resultados se atribuyeron a un aumento en la síntesis de proteínas; sin embargo, los autores no midieron este parámetro directamente. Resultados similares fueron obtenidos por van der Meijden et al. **(59)**, donde el tratamiento con 25(OH)D durante 3 días resultó en un aumento del 19 % en el diámetro de las fibras C2C12. A pesar de las pruebas previas del impacto de la vitamina D en las vías de señalización metabólica y el fenotipo en líneas celulares de músculo esquelético, actualmente no hay evidencia sobre el efecto de la vitamina D en la síntesis de proteínas en células musculares esqueléticas humanas primarias. Finalmente, en estudios clínicos, la suplementación con vitamina D en personas sanas con niveles bajos de suero activa el VDR en el tejido muscular esquelético, lo que parece estimular la

síntesis de proteínas y mejorar la fuerza muscular tras un aumento en el tamaño y número de fibras musculares de tipo II **(5,78)**.

Metabolismo mitocondrial

La función adecuada de las mitocondrias es fundamental para el equilibrio celular, especialmente en las células musculares esqueléticas con alta demanda de energía, ya que las mitocondrias son los principales orgánulos encargados de producir energía en forma de ATP **(79)**. Los efectos de la vitamina D suelen ser mediados por su interacción con un receptor nuclear llamado VDR, que forma parte de una familia de factores de transcripción activados por ligandos. El VDR también puede trasladarse a las mitocondrias de ciertos tipos de células, incluidas las células musculares esqueléticas, y potencialmente influir directamente en la bioenergética celular **(30)**. Algunos estudios han sugerido que la suplementación con vitamina D puede modular la actividad mitocondrial y mejorar la producción de ATP tanto en reposo como durante el ejercicio **(80,81)**. Además, se ha observado una asociación positiva entre la vitamina D y la tasa metabólica en reposo en adultos con obesidad **(26)**. El estudio mencionado demostró que por cada incremento de 10 nmol/l en los niveles séricos de 25(OH)D, la tasa metabólica basal (RMR) aumentó en 56,5 kJ/d **(16)**. Sin embargo, otro estudio con un período muy breve (1 semana) de suplementación con vitamina D no detectó ningún efecto significativo en la utilización de energía o sustratos **(82)**. A pesar de esto, se requieren estudios clínicos adicionales que investiguen el impacto de la vitamina D en el gasto energético.

El mecanismo de acción de la vitamina D en el metabolismo mitocondrial actualmente considerado implica un aumento en la expresión de proteínas de la cadena de transporte de electrones y enzimas del ciclo del ácido tricarboxílico a través de vías genómicas y no genómicas **(83)**. Esta teoría fue probada por Muñoz García et al. **(84)**, quienes investigaron las vías relacionadas con el ciclo del ácido tricarboxílico, la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP en bases de datos de expresión génica existentes de múltiples modelos de monocitos relacionados **(84)**. En este estudio, los genes asociados con la actividad de la cadena de transporte de electrones y en la conversión de acetil-CoA a CO_2 fueron incrementados por la vitamina D en tres tipos de células inmunitarias: la línea celular monocítica THP-1, las células dendríticas derivadas de monocitos y los monocitos **(84)**. Se observó el mismo patrón en células mononucleares de sangre periférica humanas, estableciendo una conexión entre el estado sérico de vitamina D y marcadores específicos de vías bioenergéticas **(85)**.

En lo que se refiere al tejido muscular esquelético, la función que realiza la vitamina D en relación con el metabolismo mitocondrial sigue siendo en gran medida desconocida. Ryan et al. **(24)** han investigado los efectos de la vitamina D en la bioenergética celular en células musculares humanas primarias (mioblastos indiferenciados). Los autores demostraron que la tasa de consumo de oxígeno mitocondrial aumentó cuando las células fueron tratadas con vitamina D durante 48 horas y esta respuesta dependió del receptor de vitamina D (VDR) **(24)**. Un posible mecanismo para esto es un aumento en la fracción de volumen y ramificación mitocondrial, lo que podría resultar en fusión y biogénesis mitocondrial. El tratamiento con vitamina D aumentó los niveles de expresión de MYC, MAPK13 y del ARN del dominio de proteína PAS endotelial 1, que codifica una proteína que regula la biogénesis mitocondrial **(24)**. Adicionalmente, se

observaron cambios en los mediadores de la fusión mitocondrial. Específicamente, la expresión de OPA1 aumentó después del tratamiento con vitamina D, mientras que los mediadores de la fisión mitocondrial (Fis1 y Drp1) disminuyeron **(24)**. De igual manera, la evidencia actual ha demostrado que el tratamiento con 0,1 nM de $1,25(OH)_2D_3$ en músculo primario humano mejoró la morfología mitocondrial (volumen y estructura) y alteró la expresión de ARN de la piruvato deshidrogenasa quinasa 4 y la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1), genes importantes que controlan el metabolismo de la glucosa y los lípidos musculares **(86)**. La deficiencia de vitamina D se conoce por afectar la función y el metabolismo muscular, donde, en este caso, las fibras musculares esqueléticas son más propensas a la ablación del receptor de vitamina D (VDR) y a la captación de Ca^{2+} citoplásmico liberado del retículo sarcoplásmico durante las respuestas de contracción **(87)**. Experimentos realizados en músculos de pollo deficientes en vitamina D observaron cambios en la fosforilación oxidativa y una incapacidad de las mitocondrias musculares para mantener el Ca^{2+}, lo que resulta en la alteración de la homeostasis metabólica celular, un aumento de las especies reactivas de oxígeno y citotoxicidad debido a la disfunción mitocondrial **(88)**. A pesar de que se han realizado investigaciones anteriores, aún no existen estudios que hayan reportado si los efectos de la vitamina D regulan al alza o a la baja los genes y proteínas asociados con el ciclo del ácido tricarboxílico y la cadena de transporte de electrones en células musculares esqueléticas primarias.

ACCIONES Y OBJETIVOS DE LA VITAMINA D

Los efectos de la acción de la vitamina D parecen depender de la interacción con un receptor nuclear de vitamina D (VDR) y con el receptor de retinoides X. Este complejo puede regular al alza y/o a la baja genes diana al unirse a secuencias reguladoras llamadas elementos de respuesta a la vitamina D_3 (**Fig. 1**) **(89)**. Se estima que aproximadamente el 3 % del genoma humano está regulado, directa e indirectamente, por el sistema endocrino de la vitamina D **(90)**. Los mecanismos genómicos pueden explicar cómo la suplementación de vitamina D influye, por ejemplo, en la hipertrofia muscular en adultos. La expresión génica se evaluó utilizando biopsias musculares en una cohorte retrospectiva de individuos voluntarios sanos. En este estudio, se observó una correlación positiva entre la vitamina D activa en suero y los genes que codifican para activadores de la transcripción o co-represores de TGF-β y miostatina, resultando en efectos antiproliferativos **(11)**. También se encontraron asociaciones entre los niveles de vitamina D y la regulación al incremento de la expresión génica con moléculas involucradas en vías de síntesis de proteínas, como el receptor del IGF-1 y la proteína 1 de unión al factor de iniciación de la traducción eucariota 4E (EIF4BP1) y la subunidad alfa del factor de iniciación de la traducción eucariota 2B (EIF2B1), miembros de una familia de proteínas represoras de la traducción **(11)**. Además, se ha establecido que $1,25(OH)_2D_3$ regula proteínas que afectan la contractilidad y la regeneración celular en un modelo de lesión por aplastamiento muscular en ratas **(91)**. En el estudio actual, el tratamiento con vitamina D aumentó la proliferación celular de células no satélite, incluidas fibroblastos, células endoteliales, células madre locales negativas para Pax7 y la expresión de prolin-4-hidroxilasa-beta (P4HB), que tienen un impacto directo en la síntesis de colágeno. El tratamiento con vitamina D también incrementó la producción de componentes de la matriz extracelular que pueden influir de manera similar la contractilidad y la fuerza muscular **(91)**.

Otro posible mecanismo genómico de la vitamina D implica la estimulación del IGF-1 **(92)**. Un estudio que evaluó a pacientes con raquitismo detectó un aumento significativo en las concentraciones circulantes de IGF-1 después del tratamiento con vitamina D, lo que podría regular la glándula pituitaria y la producción de hormona del crecimiento **(93)**. En un análisis posterior del Ensayo de Hipertensión de Vitamina D de Estiria, no se encontraron efectos significativos de la suplementación con vitamina D en las concentraciones de IGF-1 en pacientes hipertensos con niveles bajos de 25(OH)D al inicio; sin embargo, se detectó un efecto significativo en una correlación transversal entre la forma activa de $1,25(OH)_2D_3$ e IGF-1 **(94)**. Por lo tanto, se necesitan más estudios para aclarar la relación entre la vitamina D y el IGF-1/hormona del crecimiento. También se tiene el conocimiento que la vitamina D influye en las vías de apoptosis en una variedad de células, incluidos osteoblastos, osteocitos y células tumorales, lo que resulta en efectos antiapoptóticos **(91)**. Estos hallazgos sugieren que la vitamina D actúa a través de VDR/inositol trifosfato (IP_3) y Akt, reduciendo la actividad de caspasa y aumentando la supervivencia celular.

La vía genómica típica de las hormonas esteroides se caracteriza por la regulación directa de la expresión génica, lo que influye en las respuestas a la hormona unas horas después de la unión hormona-receptor. Por el contrario, la vía no genómica se caracteriza por la activación de un segundo mensajero rápido que resulta en respuestas celulares agudas (principalmente en cuestión de segundos) y no depende de la regulación inmediata de la transcripción génica **(31)**. El $1,25(OH)_2D_3$ estimula efectos rápidos independientes de la transcripción (en un intervalo de segundos a minutos) que no pueden explicarse fácilmente por alteraciones en la expresión génica **(17)**. Aunque no existe un consenso sobre las vías no genómicas de la vitamina D, estudios han sugerido que las acciones de la vitamina D comienzan en la membrana plasmática **(95)**. Inicialmente, la vitamina D se une a un VDR de la superficie o de las caveolas, lo que activa c-Src y la fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) y conduce al reclutamiento rápido de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico hacia el citosol. Esto resulta en la activación de la fosfolipasa Cγ y la liberación de IP_3 y diacilglicerol desde la membrana. Posteriormente, el IP_3 facilita la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico hacia el citosol **(96,97)**.

Otro mecanismo no genómico de acción de la vitamina D es la facilitación de la translocación de PKC-α desde el citosol a la membrana celular, lo cual ha sido estudiado previamente utilizando mioblastos de pollo y rata con tratamiento in vitro de 1,25(OH)2D (**Fig. 1**) **(98,99)**. La PKC también activa el canal de calcio dependiente del voltaje de tipo L y el canal de entrada de calcio regulado por las reservas (SOCE), y puede desempeñar una función en la activación de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2). En resumen, estudios han encontrado un aumento de la captación de calcio intracelular en músculos de forma dosis-dependiente después del tratamiento con la forma activa de la vitamina D, lo que puede tener un impacto en la contracción muscular **(98, 100, 101)**. Además, la activación de c-Src resulta en la estimulación de Raf-1 **(102,103)**, lo que conduce a la activación de la vía MAPK. Posteriormente, la activación de ERK1/2 y la fosforilación de la proteína que contiene el dominio ETS (Elk-1) y la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico aumentan la expresión de c-myc y c-fos, que son reguladores clave de la proliferación y diferenciación **(104)**. Finalmente, la vitamina D también activa la p38 MAPK y, consecuentemente, fosforila la proteína de choque térmico 27, la cual desempeña un

papel significativo en la remodelación de las células musculares a través del sistema de microfilamentos de actina (**Fig. 1**) **(105,106)**. Aunque esto parece ser un efecto no genómico de la vitamina D mediante la estimulación directa y aguda de la vía AKT, también se sabe que tanto los efectos genómicos como no genómicos son interdependientes. Por ejemplo, las acciones iniciadas fuera del núcleo pueden regular la expresión génica de forma indirecta a través de sus efectos en vías que controlan la transcripción **(107)**. Se requieren nuevos estudios centrados en los mecanismos genómicos y especialmente no genómicos de la vitamina D para distinguir mejor la contribución precisa de cada mecanismo de acción y la dosis-efecto óptima para el tejido muscular esquelético.

ESTUDIOS CLÍNICOS Y PERSPECTIVAS

Los resultados clínicos de la suplementación con vitamina D para la fisiología del músculo esquelético han recibido recientemente mayor atención (en la última década) y podrían contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos de los efectos de la vitamina D cuando se analizan desde la perspectiva de las vías genómicas inducidas por la hormona. Una insuficiencia o deficiencia de vitamina D provoca la atrofia de las fibras musculares, una contracción lenta, puede desencadenar períodos prolongados de relajación muscular y aumentar el riesgo de dolor musculoesquelético crónico **(15)**. Las biopsias musculares de adultos deficientes en vitamina D muestran deterioro en el tejido muscular esquelético, como fibrosis, pérdida de fibras de tipo II y aumento de los espacios interfibrilares **(17,108)**. Las fibras de tipo II son responsables de una contracción muscular rápida y se encargan principalmente de prevenir caídas y en ejercicios de potencia y actividades anaeróbicas **(109)**.

Varios estudios han investigado a pacientes sanos con niveles bajos de vitamina D en suero al inicio, seguidos de suplementación con vitamina D. En estos estudios, la suplementación con vitamina D resultó en la activación del receptor de vitamina D (VDR) en el músculo esquelético, lo que mejoró la síntesis de proteínas y la fuerza muscular, además de aumentar el tamaño y el número de fibras musculares de tipo II **(75,110-112)**. Una revisión sistemática demostró que la suplementación con vitamina D aumentó la fuerza muscular (1,4 % a 18,8 %) en atletas con deficiencia de vitamina D **(21)**. En esta revisión, la calidad de los ensayos controlados se evaluó utilizando la escala PEDro, identificándose cinco ensayos controlados aleatorizados de excelente calidad y un ensayo controlado de buena calidad **(113)**. Además, se observó una reducción en la incidencia de lesiones en un grupo de bailarines de ballet de élite después de 4 meses de suplementación con 2000 UI/día de vitamina D **(113)**. Interesantemente, la mayoría de los estudios que investigan los efectos de la vitamina D en el rendimiento deportivo han informado resultados positivos en atletas con deficiencia de vitamina D y no en aquellos con concentraciones adecuadas o suprafisiológicas de vitamina D. Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar si las dosis suprafisiológicas de vitamina D tienen un efecto ergogénico en atletas con niveles adecuados de vitamina D en diferentes disciplinas deportivas. Las modificaciones crónicas a largo plazo observadas en estudios clínicos sugieren que tales consecuencias son principalmente el resultado de acciones genómicas. Por otro lado, los cambios secundarios genómicos en la expresión génica también pueden surgir de alteraciones en la señalización no genómica/aguda sostenida.

Los hallazgos recientes han confirmado la implicación de la vitamina D en la regulación de diversos procesos celulares tanto en el sistema esquelético como en otros sistemas

celulares, lo cual impacta directamente en la función y el metabolismo muscular. Sin embargo, aún no se comprenden completamente las vías involucradas. Se ha observado que la vitamina D tiene un efecto positivo en la síntesis de proteínas, aumentando el tamaño de las células musculares maduras y la masa muscular en estudios con animales y humanos, lo que podría resultar en una mejora de la fuerza muscular y el rendimiento físico. Además, el aumento de la masa muscular esquelética puede elevar la tasa metabólica en reposo y, por ende, el gasto energético diario, lo que puede ser beneficioso para la reducción de peso en personas con obesidad. Estudios **(114-116)** han demostrado que la suplementación con vitamina D tiene un efecto positivo en la función y la fuerza muscular en adultos sanos, así como una relación entre los niveles séricos de 25(OH)D y la fuerza y función muscular **(117-121)**. En adultos mayores, la suplementación con vitamina D ha mostrado mejoras significativas en la fuerza muscular de las extremidades inferiores y en la densidad mineral ósea del cuello femoral **(122)**. Además, Chanet et al. **(123)** ha comprobado que la suplementación con vitamina D y leucina en el desayuno mejora la síntesis de proteínas musculares y la masa muscular en hombres mayores sanos **(123)**. Un mayor desarrollo de la masa muscular se relaciona con una mayor fuerza muscular, lo cual es indispensable para prevenir la sarcopenia, caídas y trastornos musculares, así como para mejorar el rendimiento en atletas. Intervenciones nutricionales que combinan la suplementación con vitamina D y aminoácidos pueden apoyar positivamente la síntesis de proteínas en las fibras musculares en condiciones específicas, como la sarcopenia, donde las respuestas a la vitamina D y los aminoácidos son deficientes **(124)**. El estado de la vitamina D también regula la absorción intestinal de calcio y, a su vez, la mineralización ósea **(125)**. En este contexto, varios análisis han concluido que la suplementación de calcio junto con vitamina D tiene un efecto positivo en la reducción del riesgo de fracturas, osteoporosis y/o caídas **(6,126-128)**. Sin embargo, recientes metaanálisis no han sido consistentes con estos resultados, ya que existen muchas variables a considerar al comparar estudios, como los parámetros analizados, la edad de la población, si los participantes viven en instituciones residenciales, la dosis y los puntos de corte de vitamina D, la etnia, el período de la intervención, los instrumentos para evaluar la ingesta de calcio y vitamina D, la exposición al sol, entre otros **(129)**. Otra variable importante a tener en cuenta en los estudios de suplementación es si el participante se clasifica como suficiente o deficiente en vitamina D desde el período inicial, ya que muchos de los efectos biológicos de la vitamina D son evidentes cuando se corrige el estado de vitamina D de niveles deficientes a normales **(113, 122, 130-137)**.

Las estrategias nutricionales para complementar la respuesta adaptativa al ejercicio han sido ampliamente investigadas. Recientemente, se ha informado sobre los efectos de la suplementación de vitamina D en el ejercicio y la salud muscular en jugadores de fútbol y rugby, bailarines de ballet de élite y hombres adultos activos que presentaban deficiencia de vitamina D al inicio del estudio **(113,130-136)**. Cuatro estudios **(113, 130, 131, 136)** encontraron que la suplementación de vitamina D aumentó significativamente la fuerza, la potencia y el rendimiento físico, incluso con un tamaño de muestra pequeño, mientras que tres estudios no mostraron un efecto significativo de la vitamina D en ningún parámetro físico **(132-134)**. Además, se observó una reducción en la incidencia de lesiones en un grupo de bailarines de ballet de élite después de 4 meses de suplementación con 2000 UI/día de vitamina D **(113)**. En un ensayo clínico aleatorizado,

Owens et al. **(25)**, demostraron que aumentar las concentraciones séricas de 25(OH)D a más de 75 nmol/l después de la suplementación con vitamina D_3 a 4000 UI/día tuvo un efecto positivo en la recuperación de la fuerza luego de un protocolo de ejercicio excéntrico dañino **(25)**. En resumen, la evidencia respalda la importancia de la vitamina D en la remodelación y función muscular; sin embargo, se requiere más investigación para esclarecer en qué condiciones específicas la vitamina D puede ser beneficiosa.

Una limitación importante relacionada con el efecto de la vitamina D en la fuerza muscular es la falta de consenso sobre el rango óptimo en sangre. Aunque se ha demostrado que valores plasmáticos de >50 nmol/l de 25(OH)D mejoran la función fisiológica y ayudan en la prevención de enfermedades, se considera que diferentes tejidos responden de manera distinta a los niveles de vitamina D. Por lo tanto, es posible que la concentración óptima de 25(OH)D para el metabolismo del músculo esquelético sea diferente de la concentración óptima para otros órganos y tejidos **(138,139-145)**. Por ejemplo, Heaney y Holick **(146)** propusieron que pueda ser necesario un nivel sérico total de 25(OH)D más alto (120-225 nmol/l) para una fisiología óptima del músculo esquelético en adultos, mientras que Bischoff-Ferrari et al. **(147)** recomendaron una concentración de 25(OH)D de 90-100 nmol/l para mejorar la densidad mineral ósea y prevenir fracturas en adultos jóvenes. Por otro lado, los efectos metabólicos de la suplementación con vitamina D en atletas no deficientes aún deben aclararse. De acuerdo con investigaciones previas, es posible que niveles séricos más altos de vitamina D beneficien el rendimiento deportivo **(113, 130, 131, 136)**. El tratamiento in vitro con niveles altos de vitamina D estimula la diferenciación de células musculares esqueléticas y resulta en la maduración de los mioblastos, lo que conduce al aumento del diámetro de las fibras de los miotubos **(56)**.

La vitamina D también puede influir en el metabolismo mitocondrial, aumentando el consumo de O_2, la producción de ATP y regulando la tasa metabólica en reposo y la producción de energía. La suplementación con vitamina D podría resultar en una mayor eficiencia en el metabolismo energético, lo que posiblemente conduzca a mejores resultados en la salud, como la prevención o reducción de la obesidad y/o el aumento de peso. Sin embargo, la evidencia actual es insuficiente para confirmar los efectos de la vitamina D en el metabolismo muscular mitocondrial. Aunque la investigación observacional parece prometedora, se requieren más ensayos clínicos aleatorizados para evaluar los efectos de la suplementación con vitamina D en el contexto del metabolismo y la función muscular.

CONCLUSIÓN

La vitamina D está asociada con una mejora en la estructura y función muscular, aunque los mecanismos aún no se comprenden completamente. Existe una amplia gama de trastornos musculares relacionados con la deficiencia de vitamina D, y la suplementación con vitamina D ha demostrado en su mayoría efectos beneficiosos al contrarrestar la progresión de enfermedades como miopatía, sarcopenia, raquitismo y distrofia muscular. Los efectos de la vitamina D en la proliferación y diferenciación del tejido muscular esquelético en estudios en humanos y animales siguen siendo parcialmente conflictivos y deben ser aclarados. Además, evidencia sólida y fiable sugiere que la vitamina D puede tener el potencial de modular la síntesis de proteínas, el metabolismo mitocondrial y la producción de energía, lo que probablemente tenga un

impacto en la fuerza, función y rendimiento muscular. Se requiere mayor investigación para describir los mecanismos subyacentes de la acción de la vitamina D en el tejido muscular humano, aclarar cómo estos cambios se reflejan en resultados clínicos y definir las condiciones óptimas de dosis-efecto para la vitamina D con el fin de obtener mejoras en la función muscular esquelética.

Referencias

1. Bikle, DD (2011) Vitamin D: an ancient hormone. Exp Dermatol 20, 7–13.CrossRefGoogle Scholar
2. Wacker, M & Holick, MF (2013) Vitamin D– effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients 5, 111–148.CrossRefGoogle ScholarPubMed
3. Heath, KM & Elovic, EP (2006) Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting. Am J Phys Med Rehabil 85, 916–923.CrossRefGoogle ScholarPubMed
4. Gendelman, O, Itzhaki, D, Makarov, S, et al. (2015) A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain. Lupus 24, 483–489.CrossRefGoogle ScholarPubMed
5. Daly, RM, Gagnon, C, Lu, ZX, et al. (2012) Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. Clin Endocrinol (Oxf) 77, 26–35.CrossRefGoogle ScholarPubMed
6. Girgis, CM, Clifton-Bligh, RJ, Turner, N, et al. (2014) Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. Clin Endocrinol (Oxf) 80, 169–181.CrossRefGoogle ScholarPubMed
7. Chowdhury, R, Kunutsor, S, Vitezova, A, et al. (2014) Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. BMJ 348, g1903.CrossRefGoogle ScholarPubMed
8. Pfotenhauer, KM & Shubrook, JH (2017) Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. J Am Osteopath Assoc 117, 301–305.CrossRefGoogle ScholarPubMed
9. Herrmann, M, Sullivan, DR, Veillard, AS, et al. (2015) Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 38, 521–528.CrossRefGoogle ScholarPubMed
10. Calton, EK, Keane, KN, Newsholme, P, et al. (2015) The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. PLOS ONE 10, e0141770.CrossRefGoogle ScholarPubMed
11. Hassan-Smith, ZK, Jenkinson, C, Smith, DJ, et al. (2017) 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 exert distinct effects on human skeletal muscle function and gene expression. PLOS ONE 12, e0170665.CrossRefGoogle ScholarPubMed
12. Simpson, RU, Thomas, GA & Arnold, AJ (1985) Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. J Biol Chem 260, 8882–8891.Google ScholarPubMed
13. Antinozzi, C, Corinaldesi, C, Giordano, C, et al. (2017) Potential role for the VDR agonist elocalcitol in metabolic control: evidences in human skeletal muscle cells. J Steroid Biochem Mol Biol 167, 169–181.CrossRefGoogle ScholarPubMed
14. Pojednic, RM, Ceglia, L, Olsson, K, et al. (2015) Effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D3 on the expression of the vitamin D receptor in human skeletal muscle cells. Calcif Tissue Int 96, 256–263.CrossRefGoogle ScholarPubMed
15. Pfeifer, M, Begerow, B & Minne, HW (2002) Vitamin D and muscle function. Osteoporos Int 13, 187–194.CrossRefGoogle ScholarPubMed
16. Campbell, PM & Allain, TJ (2006) Muscle strength and vitamin D in older people. Gerontology 52, 335–338.CrossRefGoogle ScholarPubMed

17. Ceglia, L (2008) Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. Mol Aspects Med 29, 407–414.CrossRefGoogle ScholarPubMed
18. Lappe, J, Cullen, D, Haynatzki, G, et al. (2008) Calcium and vitamin D supplementation decreases incidence of stress fractures in female navy recruits. J Bone Miner Res 23, 741–749.CrossRefGoogle ScholarPubMed
19. Dahlquist, DT, Dieter, BP & Koehle, MS (2015) Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery. J Int Soc Sports Nutr 12, 33.CrossRefGoogle ScholarPubMed
20. Bergman, P, Lindh, AU, Bjorkhem-Bergman, L, et al. (2013) Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLOS ONE 8, e65835.CrossRefGoogle ScholarPubMed
21. Chiang, CM, Ismaeel, A, Griffis, RB, et al. (2017) Effects of vitamin D supplementation on muscle strength in athletes: a systematic review. J Strength Cond Res 31, 566–574.CrossRefGoogle ScholarPubMed
22. Salminen, M, Saaristo, P, Salonoja, M, et al. (2015) Vitamin D status and physical function in older Finnish people: a one-year follow-up study. Arch Gerontol Geriatr 61, 419–424.CrossRefGoogle ScholarPubMed
23. Olsson, K, Saini, A, Stromberg, A, et al. (2016) Evidence for vitamin D receptor expression and direct effects of 1α,25(OH)2D3 in human skeletal muscle precursor cells. Endocrinology 157, 98–111.CrossRefGoogle ScholarPubMed
24. Ryan, ZC, Craig, TA, Folmes, CD, et al. (2016) 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 regulates mitochondrial oxygen consumption and dynamics in human skeletal muscle cells. J Biol Chem 291, 1514–1528.CrossRefGoogle ScholarPubMed
25. Owens, DJ, Sharples, AP, Polydorou, I, et al. (2015) A systems-based investigation into vitamin D and skeletal muscle repair, regeneration, and hypertrophy. Am J Physiol Endocrinol Metab 309, E1019–E1031.CrossRefGoogle ScholarPubMed
26. Calton, EK, Pathak, K, Soares, MJ, et al. (2016) Vitamin D status and insulin sensitivity are novel predictors of resting metabolic rate: a cross-sectional analysis in Australian adults. Eur J Nutr 55, 2075–2080.CrossRefGoogle ScholarPubMed
27. Chen, TC, Chimeh, F, Lu, ZR, et al. (2007) Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Arch Biochem Biophys 460, 213–217.CrossRefGoogle ScholarPubMed
28. Armas, LA, Hollis, BW & Heaney, RP (2004) Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab 89, 5387–5391.CrossRefGoogle ScholarPubMed
29. Heaney, RP & Holick, MF (2011) Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. J Bone Miner Res 26, 455–457.CrossRefGoogle ScholarPubMed
30. Girgis, CM, Clifton-Bligh, RJ, Hamrick, MW, et al. (2013) The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. Endocr Rev 34, 33–83.CrossRefGoogle ScholarPubMed
31. Norman, AW, Nemere, I, Zhou, LX, et al. (1992) 1,25(OH)2-vitamin D3, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. J Steroid Biochem Mol Biol 41, 231–240.CrossRefGoogle ScholarPubMed
32. Chun, RF, Peercy, BE, Orwoll, ES, et al. (2014) Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. J Steroid Biochem Mol Biol 144, 132–137.CrossRefGoogle ScholarPubMed
33. Tsuprykov, O, Chen, X, Hocher, CF, et al. (2018) Why should we measure free 25(OH) vitamin D? J Steroid Biochem Mol Biol 180, 87–104.CrossRefGoogle ScholarPubMed
34. Powe, CE, Evans, MK, Wenger, J, et al. (2013) Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. N Engl J Med 369, 1991–2000.CrossRefGoogle ScholarPubMed

35. Bikle, DD, Gee, E, Halloran, B, et al. (1986) Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin-D in serum and its regulation by albumin and the vitamin-D-binding protein. J Clin Endocr Metab 63, 954–959.CrossRefGoogle ScholarPubMed
36. Powe, CE, Ricciardi, C, Berg, AH, et al. (2011) Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. J Bone Miner Res 26, 1609–1616.CrossRefGoogle ScholarPubMed
37. Shieh, A, Chun, RF, Ma, C, et al. (2016) Effects of high-dose vitamin D2 versus D3 on total and free 25-hydroxyvitamin D and markers of calcium balance. J Clin Endocrinol Metab 101, 3070–3078.CrossRefGoogle ScholarPubMed
38. Allison, RJ, Farooq, A, Cherif, A, et al. (2018) Why don't serum vitamin D concentrations associate with BMD by DXA? A case of being 'bound' to the wrong assay? Implications for vitamin D screening.Br J Sports Med 52, 522–526.CrossRefGoogle ScholarPubMed
39. Tajbakhsh, S (2009) Skeletal muscle stem cells in developmental versus regenerative myogenesis. J Intern Med 266, 372–389.CrossRefGoogle ScholarPubMed
40. Sambasivan, R & Tajbakhsh, S (2007) Skeletal muscle stem cell birth and properties. Semin Cell Dev Biol 18, 870–882.CrossRefGoogle ScholarPubMed
41. Braun, T & Gautel, M (2011) Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol 12, 349–361.CrossRefGoogle ScholarPubMed
42. Bentzinger, CF, Wang, YX & Rudnicki, MA (2012) Building muscle: molecular regulation of myogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol 4, a008342.CrossRefGoogle ScholarPubMed
43. Pownall, ME, Gustafsson, MK & Emerson, CP Jr (2002) Myogenic regulatory factors and the specification of muscle progenitors in vertebrate embryos. Annu Rev Cell Dev Biol 18, 747–783.CrossRefGoogle ScholarPubMed
44. Berkes, CA & Tapscott, SJ (2005) MyoD and the transcriptional control of myogenesis. Semin Cell Dev Biol 16, 585–595.CrossRefGoogle ScholarPubMed
45. Valdez, MR, Richardson, JA, Klein, WH, et al. (2000) Failure of Myf5 to support myogenic differentiation without myogenin, MyoD, and MRF4. Dev Biol 219, 287–298.CrossRefGoogle ScholarPubMed
46. Domingues-Faria, C, Chanet, A, Salles, J, et al. (2014) Vitamin D deficiency down-regulates Notch pathway contributing to skeletal muscle atrophy in old Wistar rats. Nutr Metab (Lond) 11, 47.CrossRefGoogle ScholarPubMed
47. Hutton, KC, Vaughn, MA, Litta, G, et al. (2014) Effect of vitamin D status improvement with 25-hydroxycholecalciferol on skeletal muscle growth characteristics and satellite cell activity in broiler chickens. J Anim Sci 92, 3291–3299.CrossRefGoogle ScholarPubMed
48. Girgis, CM, Clifton-Bligh, RJ, Mokbel, N, et al. (2014) Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells. Endocrinology 155, 347–357.CrossRefGoogle ScholarPubMed
49. Bischoff, HA, Borchers, M, Gudat, F, et al. (2001) In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. In situ 33, 19–24.Google ScholarPubMed
50. Bischoff-Ferrari, HA, Borchers, M, Gudat, F, et al. (2004) Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. J Bone Miner Res 19, 265–269.CrossRefGoogle ScholarPubMed
51. Ceglia, L, da Silva Morais, M, Park, LK, et al. (2010) Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. J Mol Histol 41, 137–142.CrossRefGoogle ScholarPubMed
52. Girgis, CM, Mokbel, N, Cha, KM, et al. (2014) The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers. Endocrinology 155, 3227–3237.CrossRefGoogle ScholarPubMed

53. Oku, Y, Tanabe, R, Nakaoka, K, et al. (2016) Influences of dietary vitamin D restriction on bone strength, body composition and muscle in rats fed a high-fat diet: involvement of mRNA expression of MyoD in skeletal muscle. J Nutr Biochem 32, 85–90.CrossRefGoogle Scholar

54. Ray, AD, Personius, KE, Williamson, DL, et al. (2016) Vitamin D3 intake modulates diaphragm but not peripheral muscle force in young mice. J Appl Physiol (1985) 120, 1124–1131.CrossRefGoogle Scholar

55. Girgis, CM, Cha, KM, Houweling, PJ, et al. (2015) Vitamin D receptor ablation and vitamin D deficiency result in reduced grip strength, altered muscle fibers, and increased myostatin in mice. Calcif Tissue Int 97, 602–610.CrossRefGoogle ScholarPubMed

56. Garcia, LA, King, KK, Ferrini, MG, et al. (2011) 1,25(OH)2vitamin D3 stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. Endocrinology 152, 2976–2986.CrossRefGoogle ScholarPubMed

57. Srikuea, R, Zhang, X, Park-Sarge, OK, et al. (2012) VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression of myoblast proliferation. Am J Physiol Cell Physiol 303, C396–C405.CrossRefGoogle ScholarPubMed

58. Garcia, LA, Ferrini, MG, Norris, KC, et al. (2013) 1,25(OH)2vitamin D3 enhances myogenic differentiation by modulating the expression of key angiogenic growth factors and angiogenic inhibitors in C2C12 skeletal muscle cells. J Steroid Biochem Mol Biol 133, 1–11.CrossRefGoogle Scholar

59. Van der Meijden, K, Bravenboer, N, Dirks, NF, et al. (2016) Effects of 1,25(OH)2D3 and 25(OH)D3 on C2C12 myoblast proliferation, differentiation, and myotube hypertrophy. J Cell Physiol 231, 2517–2528.CrossRefGoogle Scholar

60. Irazoqui, AP, Boland, RL & Buitrago, CG (2014) Actions of 1,25(OH)2-vitamin D3 on the cellular cycle depend on VDR and p38 MAPK in skeletal muscle cells. J Mol Endocrinol 53, 331–343.CrossRefGoogle ScholarPubMed

61. Braga, M, Simmons, Z, Norris, KC, et al. (2017) Vitamin D induces myogenic differentiation in skeletal muscle derived stem cells. Endocr Connect 6, 139–150.CrossRefGoogle ScholarPubMed

62. Ryan, KJ, Daniel, ZC, Craggs, LJ, et al. (2013) Dose-dependent effects of vitamin D on transdifferentiation of skeletal muscle cells to adipose cells. J Endocrinol 217, 45–58.CrossRefGoogle ScholarPubMed

63. Goodpaster, BH, Krishnaswami, S, Resnick, H, et al. (2003) Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. Diabetes Care 26, 372–379.CrossRefGoogle ScholarPubMed

64. Hilton, TN, Tuttle, LJ, Bohnert, KL, et al. (2008) Excessive adipose tissue infiltration in skeletal muscle in individuals with obesity, diabetes mellitus, and peripheral neuropathy: association with performance and function. Phys Ther 88, 1336–1344.CrossRefGoogle ScholarPubMed

65. Zoico, E, Rossi, A, Di Francesco, V, et al. (2010) Adipose tissue infiltration in skeletal muscle of healthy elderly men: relationships with body composition, insulin resistance, and inflammation at the systemic and tissue level. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 65, 295–299.CrossRefGoogle ScholarPubMed

66. Matsakas, A & Patel, K (2009) Intracellular signalling pathways regulating the adaptation of skeletal muscle to exercise and nutritional changes. Histol Histopathol 24, 209–222.Google ScholarPubMed

67. Trendelenburg, AU, Meyer, A, Rohner, D, et al. (2009) Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. Am J Physiol Cell Physiol 296, C1258–C1270.CrossRefGoogle ScholarPubMed

68. Hay, N & Sonenberg, N (2004) Upstream and downstream of mTOR. Genes Dev 18, 1926–1945.CrossRefGoogle ScholarPubMed

69. Winbanks, CE, Weeks, KL, Thomson, RE, et al. (2012) Follistatin-mediated skeletal muscle hypertrophy is regulated by Smad3 and mTOR independently of myostatin. J Cell Biol 197, 997–1008.CrossRefGoogle ScholarPubMed
70. Artaza, JN & Norris, KC (2009) Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. J Endocrinol 200, 207–221.CrossRefGoogle ScholarPubMed
71. Birge, SJ & Haddad, JG (1975) 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. J Clin Invest 56, 1100–1107.CrossRefGoogle ScholarPubMed
72. Salles, J, Chanet, A, Giraudet, C, et al. (2013) 1,25(OH)2-vitamin D3 enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. Mol Nutr Food Res 57, 2137–2146.CrossRefGoogle ScholarPubMed
73. Bolster, DR, Jefferson, LS & Kimball, SR (2004) Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling. Proc Nutr Soc 63, 351–356.CrossRefGoogle ScholarPubMed
74. Proud, CG & Denton, RM (1997) Molecular mechanisms for the control of translation by insulin. Biochem J 328, 329–341.CrossRefGoogle ScholarPubMed
75. Bhat, M, Kalam, R, Qadri, SS, et al. (2013) Vitamin D deficiency-induced muscle wasting occurs through the ubiquitin proteasome pathway and is partially corrected by calcium in male rats. Endocrinology 154, 4018–4029.CrossRefGoogle ScholarPubMed
76. Mitch, WE & Goldberg, AL (1996) Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. N Engl J Med 335, 1897–1905.CrossRefGoogle ScholarPubMed
77. Bhat, M & Ismail, A (2015) Vitamin D treatment protects against and reverses oxidative stress induced muscle proteolysis. J Steroid Biochem Mol Biol 152, 171–179.CrossRefGoogle ScholarPubMed
78. Bruyere, O, Cavalier, E, Souberbielle, JC, et al. (2014) Effects of vitamin D in the elderly population: current status and perspectives. Arch Public Health 72, 32.CrossRefGoogle Scholar
79. Deepa, SS, Bhaskaran, S, Ranjit, R, et al. (2016) Down-regulation of the mitochondrial matrix peptidase ClpP in muscle cells causes mitochondrial dysfunction and decreases cell proliferation. Free Radic Biol Med 91, 281–292.CrossRefGoogle ScholarPubMed
80. Sinha, A, Hollingsworth, KG, Ball, S, et al. (2013) Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. J Clin Endocrinol Metab 98, E509–E513.CrossRefGoogle ScholarPubMed
81. Rana, P, Marwaha, RK, Kumar, P, et al. (2014) Effect of vitamin D supplementation on muscle energy phospho-metabolites: a 31P magnetic resonance spectroscopy-based pilot study. Endocr Res 39, 152–156.CrossRefGoogle Scholar
82. Boon, N, Hul, GB, Sicard, A, et al. (2006) The effects of increasing serum calcitriol on energy and fat metabolism and gene expression. Obesity (Silver Spring) 14, 1739–1746.CrossRefGoogle ScholarPubMed
83. Silvagno, F & Pescarmona, G (2017) Spotlight on vitamin D receptor, lipid metabolism and mitochondria: some preliminary emerging issues. Mol Cell Endocrinol 450, 24–31.CrossRefGoogle ScholarPubMed
84. Muñoz Garcia, A, Kutmon, M, Eijssen, L, et al. (2018) Pathway analysis of transcriptomic data shows immunometabolic effects of vitamin D. J Mol Endocrinol 60, 95–108.CrossRefGoogle ScholarPubMed
85. Calton, EK, Keane, KN, Soares, MJ, et al. (2016) Prevailing vitamin D status influences mitochondrial and glycolytic bioenergetics in peripheral blood mononuclear cells obtained from adults. Redox Biol 10, 243–250.CrossRefGoogle ScholarPubMed

86. Pramono, A, Jocken, JWE & Blaak, EE (2019) Vitamin D deficiency in the etiology of obesity related insulin resistance. Diabetes Metab Res Rev 2019, e3146.Google Scholar
87. Rudolf, R, Mongillo, M, Magalhaes, PJ, et al. (2004) In vivo monitoring of Ca2+ uptake into mitochondria of mouse skeletal muscle during contraction. J Cell Biol 166, 527–536.CrossRefGoogle Scholar
88. Mukherjee, A, Zerwekh, JE, Nicar, MJ, et al. (1981) Effect of chronic vitamin D deficiency on chick heart mitochondrial oxidative phosphorylation.J Mol Cell Cardiol 13, 171–183.CrossRefGoogle ScholarPubMed
89. Hii, CS & Ferrante, A (2016) The non-genomic actions of vitamin D. Nutrients 8, 135.CrossRefGoogle ScholarPubMed
90. Bouillon, R, Gielen, E & Vanderschueren, D (2014) Vitamin D receptor and vitamin D action in muscle. Endocrinology 155, 3210–3213.CrossRefGoogle ScholarPubMed
91. Stratos, I, Li, Z, Herlyn, P, et al. (2013) Vitamin D increases cellular turnover and functionally restores the skeletal muscle after crush injury in rats. Am J Pathol 182, 895–904.CrossRefGoogle ScholarPubMed
92. Matar, M, Al-Shaar, L, Maalouf, J, et al. (2016) The relationship between calciotropic hormones, IGF-1, and bone mass across pubertal stages. J Clin Endocr Metab 101, 4860–4870.CrossRefGoogle ScholarPubMed
93. Sollman, AT, Al Khalaf, F, AlHemaidi, N, et al. (2008) Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. Metabolism 57, 95–102.CrossRefGoogle Scholar
94. Trummer, C, Schwetz, V, Pandis, M, et al. (2017) Effects of vitamin D supplementation on IGF-1 and calcitriol: a randomized-controlled trial. Nutrients 9, E623.CrossRefGoogle ScholarPubMed
95. Huhtakangas, JA, Olivera, CJ, Bishop, JE, et al. (2004) The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1α,25(OH)2-vitamin D3 in vivo and in vitro. Mol Endocrinol 18, 2660–2671.CrossRefGoogle Scholar
96. Buitrago, CG, Arango, NS & Boland, RL (2012) 1α,25(OH)2D3-dependent modulation of Akt in proliferating and differentiating C2C12 skeletal muscle cells. J Cell Biochem 113, 1170–1181.CrossRefGoogle ScholarPubMed
97. Morelli, S, de Boland, AR & Boland, RL (1993) Generation of inositol phosphates, diacylglycerol and calcium fluxes in myoblasts treated with 1,25-dihydroxyvitamin D3. Biochem J 289, 675–679.CrossRefGoogle ScholarPubMed
98. Capiati, DA, Vazquez, G, Tellez Inon, MT, et al. (2000) Role of protein kinase C in 1,25(OH)2-vitamin D3 modulation of intracellular calcium during development of skeletal muscle cells in culture. J Cell Biochem 77, 200–212.3.0.CO;2-5>CrossRefGoogle Scholar
99. Vazquez, G & de Boland, AR (1996) Involvement of protein kinase C in the modulation of 1α,25-dihydroxy-vitamin D3-induced 45Ca2+ uptake in rat and chick cultured myoblasts. Biochim Biophys Acta 1310, 157–162.CrossRefGoogle ScholarPubMed
100. Vazquez, G, Boland, R & de Boland, AR (1995) Modulation by 1,25(OH)2-vitamin D3 of the adenylyl cyclase/cyclic AMP pathway in rat and chick myoblasts. Biochim Biophys Acta 1269, 91–97.CrossRefGoogle ScholarPubMed
101. Boland, RL (2011) VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. Mol Cell Endocrinol 347, 11–16.CrossRefGoogle ScholarPubMed
102. Morelli, S, Buitrago, C, Boland, R, et al. (2001) The stimulation of MAP kinase by 1,25(OH)2-vitamin D3 in skeletal muscle cells is mediated by protein kinase C and calcium. Mol Cell Endocrinol 173, 41–52.CrossRefGoogle Scholar
103. Buitrago, CG, Pardo, VG, de Boland, AR, et al. (2003) Activation of RAF-1 through Ras and protein kinase Cα mediates 1α,25(OH)2-vitamin D3 regulation of the mitogen-

activated protein kinase pathway in muscle cells. J Biol Chem 278, 2199–2205.CrossRefGoogle ScholarPubMed

104. Ronda, AC, Buitrago, C, Colicheo, A, et al. (2007) Activation of MAPKs by 1α,25(OH)2-vitamin D3 and 17β-estradiol in skeletal muscle cells leads to phosphorylation of Elk-1 and CREB transcription factors. J Steroid Biochem Mol Biol 103, 462–466.CrossRefGoogle ScholarPubMed

105. Buitrago, CG, Ronda, AC, de Boland, AR, et al. (2006) MAP kinases p38 and JNK are activated by the steroid hormone 1α,25(OH)2-vitamin D3 in the C2C12 muscle cell line. J Cell Biochem 97, 698–708.CrossRefGoogle ScholarPubMed

106. An, SS, Fabry, B, Mellema, M, et al. (2004) Role of heat shock protein 27 in cytoskeletal remodeling of the airway smooth muscle cell. J Appl Physiol (1985) 96, 1701–1713.CrossRefGoogle ScholarPubMed

107. Ordonez-Moran, P & Munoz, A (2009) Nuclear receptors: genomic and non-genomic effects converge. Cell Cycle 8, 1675–1680.CrossRefGoogle ScholarPubMed

108. Yoshikawa, S, Nakamura, T, Tanabe, H, et al. (1979) Osteomalacic myopathy. Endocrinol Jpn 26, 65–72.CrossRefGoogle ScholarPubMed

109. Ceglia, L, Niramitmahapanya, S, da Silva Morais, M, et al. (2013) A randomized study on the effect of vitamin D3 supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. J Clin Endocrinol Metab 98, E1927–E1935.CrossRefGoogle Scholar

110. Sorensen, OH, Lund, B, Saltin, B, et al. (1979) Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 α-hydroxycholecalciferol and calcium. Clin Sci (Lond) 56, 157–161.CrossRefGoogle ScholarPubMed

111. Freedman, LP (1999) Transcriptional targets of the vitamin D3 receptor-mediating cell cycle arrest and differentiation. J Nutr 129, 581S–586S.CrossRefGoogle Scholar

112. Sato, Y, Iwamoto, J, Kanoko, T, et al. (2005) Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. Cerebrovasc Dis 20, 187–192.CrossRefGoogle ScholarPubMed

113. Wyon, MA, Koutedakis, Y, Wolman, R, et al. (2014) The influence of winter vitamin D supplementation on muscle function and injury occurrence in elite ballet dancers: a controlled study.J Sci Med Sport 17, 8–12.CrossRefGoogle ScholarPubMed

114. Muir, SW & Montero-Odasso, M (2011) Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 59, 2291–2300.CrossRefGoogle ScholarPubMed

115. Stockton, KA, Mengersen, K, Paratz, JD, et al. (2011) Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 22, 859–871.Google ScholarPubMed

116. Beaudart, C, Buckinx, F, Rabenda, V, et al. (2014) The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 99, 4336–4345.CrossRefGoogle ScholarPubMed

117. Houston, DK, Tooze, JA, Davis, CC, et al. (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D and physical function in older adults: the Cardiovascular Health Study All Stars. J Am Geriatr Soc 59, 1793–1801.CrossRefGoogle ScholarPubMed

118. Menant, JC, Close, JCT, Delbaere, K, et al. (2012) Relationships between serum vitamin D levels, neuromuscular and neuropsychological function and falls in older men and women. Osteoporosis Int 23, 981–989.CrossRefGoogle ScholarPubMed

119. Scott, D, Blizzard, L, Fell, J, et al. (2010) A prospective study of the associations between 25-hydroxyvitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. Clin Endocrinol 73, 581–587.CrossRefGoogle ScholarPubMed

120. Michael, YL, Smit, E, Seguin, R, et al. (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D and physical performance in postmenopausal women. J Womens Health (Larchmt) 20, 1603–1608.CrossRefGoogle ScholarPubMed
121. Houston, DK, Tooze, JA, Neiberg, RH, et al. (2012) 25-Hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. Am J Epidemiol 176, 1025–1034.CrossRefGoogle ScholarPubMed
122. Antoniak, AE & Greig, CA (2017) The effect of combined resistance exercise training and vitamin D3 supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 7, e014619.CrossRefGoogle ScholarPubMed
123. Chanet, A, Verlaan, S, Salles, J, et al. (2017) Supplementing breakfast with a vitamin D and leucine-enriched whey protein medical nutrition drink enhances postprandial muscle protein synthesis and muscle mass in healthy older men. J Nutr 147, 2262–2271.CrossRefGoogle ScholarPubMed
124. Wagatsuma, A & Sakuma, K (2014) Vitamin D signaling in myogenesis: potential for treatment of sarcopenia. Biomed Res Int 2014, 121254.CrossRefGoogle ScholarPubMed
125. Sadat-Ali, M, Al Elq, AH, Al-Turki, HA, et al. (2011) Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. Ann Saudi Med 31, 602–608.CrossRefGoogle Scholar
126. Neal, S, Sykes, J, Rigby, M, et al. (2015) A review and clinical summary of vitamin D in regard to bone health and athletic performance. Phys Sportsmed 43, 161–168.CrossRefGoogle ScholarPubMed
127. Lips, P, Gielen, E & van Schoor, NM (2014) Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. Bonekey Rep 3, 512.CrossRefGoogle ScholarPubMed
128. Ross, AC, Manson, JE, Abrams, SA, et al. (2011) The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 96, 53–58.CrossRefGoogle ScholarPubMed
129. Zhao, JG, Zeng, XT, Wang, J, et al. (2017) Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA 318, 2466–2482.CrossRefGoogle ScholarPubMed
130. Barker, T, Schneider, ED, Dixon, BM, et al. (2013) Supplemental vitamin D enhances the recovery in peak isometric force shortly after intense exercise. Nutr Metab (Lond) 10, 69.CrossRefGoogle ScholarPubMed
131. Close, GL, Leckey, J, Patterson, M, et al. (2013) The effects of vitamin D3 supplementation on serum total 25[OH]D concentration and physical performance: a randomised dose–response study. Br J Sports Med 47, 692–696.CrossRefGoogle ScholarPubMed
132. Close, GL, Russell, J, Cobley, JN, et al. (2013) Assessment of vitamin D concentration in non-supplemented professional athletes and healthy adults during the winter months in the UK: implications for skeletal muscle function. J Sports Sci 31, 344–353.CrossRefGoogle ScholarPubMed
133. Dubnov-Raz, G, Livne, N, Raz, R, et al. (2015) Vitamin D supplementation and physical performance in adolescent swimmers. Int J Sport Nutr Exerc Metab 25, 317–325.CrossRefGoogle ScholarPubMed
134. Todd, JJ, McSorley, EM, Pourshahidi, LK, et al. (2017) Vitamin D3 supplementation using an oral spray solution resolves deficiency but has no effect on VO2 max in Gaelic footballers: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Nutr 56, 1577–1587.CrossRefGoogle ScholarPubMed
135. Fairbairn, KA, Ceelen, IJM, Skeaff, CM, et al. (2018) Vitamin D3 supplementation does not improve sprint performance in professional rugby players: a randomized, placebo-

controlled, double-blind intervention study. Int J Sport Nutr Exerc Metab 28, 1–9.CrossRefGoogle Scholar

136. Jastrzebska, M, Kaczmarczyk, M & Jastrzebski, Z (2016) Effect of vitamin D supplementation on training adaptation in well-trained soccer players. J Strength Cond Res 30, 2648–2655.CrossRefGoogle ScholarPubMed

137. Farrokhyar, F, Sivakumar, G, Savage, K, et al. (2017) Effects of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and physical performance in athletes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sports Medicine 47, 2323–2339.CrossRefGoogle ScholarPubMed

138. Aloia, JF & Li-Ng, M (2007) Re: epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect 135, 1095–1096; author reply 1097–1098.CrossRefGoogle ScholarPubMed

139. Giovannucci, E (2009) Vitamin D and cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep 11, 456–461.CrossRefGoogle ScholarPubMed

140. Lappe, JM, Travers-Gustafson, D, Davies, KM, et al. (2007) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 85, 1586–1591.CrossRefGoogle ScholarPubMed

141. Heaney, RP, Dowell, MS, Hale, CA, et al. (2003) Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr 22, 142–146.CrossRefGoogle ScholarPubMed

142. Trivedi, DP, Doll, R & Khaw, KT (2003) Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ 326, 469.CrossRefGoogle ScholarPubMed

143. Bischoff-Ferrari, HA, Willett, WC, Wong, JB, et al. (2005) Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 293, 2257–2264.CrossRefGoogle ScholarPubMed

144. Bischoff-Ferrari, HA, Willett, WC, Wong, JB, et al. (2009) Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 169, 551–561.CrossRefGoogle ScholarPubMed

145. Biesalski, HK, Aggett, PJ, Anton, R, et al. (2011) 26th Hohenheim Consensus Conference, September 11, 2010 Scientific substantiation of health claims: evidence-based nutrition. Nutrition 27, S1–S20.CrossRefGoogle ScholarPubMed

146. Heaney, RP & Holick, MF (2011) Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. J Bone Miner Res 26, 455–457.CrossRefGoogle ScholarPubMed

147. Bischoff-Ferrari, HA, Giovannucci, E, Willett, WC, et al. (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 84, 18–28.CrossRefGoogle ScholarPubMed