

Miopatía asociada al déficit de vitamina D

M.V. Hernández, P. Peris, A. Monegal y N. Guañabens

Unidad de Patología Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

El déficit de vitamina D se ha asociado clásicamente a una alteración del metabolismo óseo. Sin embargo, además de su efecto sobre el hueso, la hipovitaminosis D también se ha asociado a una miopatía que se manifiesta clínicamente por debilidad y dolor muscular difuso, principalmente en extremidades inferiores, que conlleva un aumento del riesgo de presentar caídas y, por tanto, de desarrollar fracturas. El tratamiento con calcio y vitamina D se ha asociado a un aumento de la fuerza muscular y a una disminución de las caídas en estos pacientes contribuyendo, en parte, a una disminución del riesgo de fracturas. En este artículo se revisa la fisiopatología, las características y el tratamiento de la miopatía asociada al déficit de vitamina D.

Palabras clave: Hipovitaminosis D. Fuerza muscular. Fracturas. Caídas.

Myopathy associated with vitamin D deficiency

Vitamin D deficiency has classically been associated with metabolic bone disturbances. However, in addition to its effect on bone, hypovitaminosis D has also been associated with myopathy. Clinically it can manifest as muscular weakness and diffuse muscle pain, mainly in the legs, with an increased risk of falling and, consequently, of fractures. In these patients treatment with calcium and vitamin D has been associated with an improvement in musculoskeletal function and a reduction in the risk of falling, thus contributing, in part, to a decrease in the risk of fractures. In this article we review the

physiopathology, characteristics and treatment of myopathy associated with vitamin D deficiency.

Key words: Hypovitaminosis D. Muscular strength. Fractures. Falls.

Introducción

La vitamina D junto con la hormona paratiroidea (PTH) son las principales hormonas que intervienen en la regulación del metabolismo fosfocálcico. Esta vitamina actúa a través de su metabolito activo, la 1,25 dihidroxivitamina D ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$), que tras unirse a receptores nucleares específicos (VDR) induce cambios en la transcripción de gran variedad de genes relacionados con la homeostasis del calcio¹. Actúa fundamentalmente a través de las células intestinales, estimulando la absorción de calcio y fósforo, de las células óseas y del riñón, donde estimula la reabsorción tubular de calcio^{2,3}. También se ha descrito un mecanismo de acción rápido no genómico mediado por un receptor de membrana que, a través de un segundo mensajero, parece que incrementaría la captación de calcio⁴.

Hipovitaminosis D

El parámetro diagnóstico de hipovitaminosis D es la determinación sérica de los valores de 25 hidroxivitamina D (25 OHD). Por otro lado, la determinación sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no aporta información adicional para el diagnóstico de deficiencia de vitamina D, ya que su síntesis está mediada por otros parámetros, especialmente por la concentración de PTH. Ello condiciona que, aun existiendo un déficit grave de vitamina D, los valores séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pueden ser normales o, incluso, estén aumentados.

Aunque los valores a partir de los cuales se considera hipovitaminosis D son todavía objeto de debate, se ha propuesto una escala gradual en la cual se definiría deficiencia grave de vitamina D cuando la

Correspondencia: Dra. M.V. Hernández.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Manuscrito recibido el 29-10-2004 y aceptado el 2-11-2004.

concentración sérica de 25 OHD es $< 12,5$ nmol/l (5 ng/ml), moderada cuando la concentración de 25 OHD es de 12,5-25 nmol/l (5-10 ng/ml) y leve cuando la concentración de 25 OHD es de 25-50 nmol/l (10-20 ng/ml)⁵. Aunque no existe consenso sobre el valor sérico de 25 OHD que define una hipovitaminosis D, el aumento de la concentración sérica de PTH se considera un indicador de déficit de esta vitamina. Así, concentraciones inferiores a 80 nmol/l (32 ng/ml) se han asociado a un incremento de los valores de PTH, mientras que otros estudios observan este incremento con valores de 25 OHD de 50 nmol/l (20 ng/ml)⁵. El aumento de los valores de PTH por encima del límite superior de la normalidad (hiperparatiroidismo secundario) es menos frecuente, y se ha descrito en un 17-22% de los pacientes con hipovitaminosis D^{6,7}, especialmente si la deficiencia es grave⁸.

La prevalencia de hipovitaminosis D es muy frecuente en ancianos. De hecho, alrededor del 50% de mujeres de edad avanzada presentan un déficit de vitamina D⁷, que alcanza el 87% en población institucionalizada⁶. El déficit de vitamina D se asocia a un hiperparatiroidismo secundario y a un aumento del remodelado óseo, y si es mantenido y grave puede conducir a una disminución de la mineralización ósea y al desarrollo de una osteomalacia.

Además de su efecto óseo, que es el más conocido, la hipovitaminosis D puede producir anomalías musculares. Así, la aparición de miopatía en pacientes afectados de osteomalacia, especialmente en aquéllos con insuficiencia renal crónica, es un dato conocido desde hace años⁹⁻¹¹ y puede constituir el síntoma inicial en el 30% de los pacientes con osteomalacia, que cuando se analiza de forma más precisa alcanza el 96% de los casos¹². Ello sugeriría que prácticamente la mayoría de los pacientes con osteomalacia tendrían, además, una afección muscular. Sin embargo, en la hipovitaminosis D los parámetros del metabolismo óseo, como la PTH y la fosfatasa alcalina total y ósea, con frecuencia son normales. Por ello, algunos autores sugieren que la afección muscular precedería a las alteraciones del metabolismo óseo¹³.

Cuando se han analizado las concentraciones séricas de 25 OHD en relación con el desarrollo de síntomas musculares se ha observado que valores < 50 nmol/l (20 ng/ml) de 25 OHD se asociaban con un aumento del balanceo corporal al caminar, y concentraciones < 30 nmol/l (12 ng/ml) a una disminución de la fuerza muscular¹⁴. Asimismo, se ha descrito que la miopatía es frecuente en individuos con valores séricos de 25 OHD < 20 nmol/l (< 8 ng/ml)¹³.

Hipovitaminosis D y miopatía

Los síntomas clínicos de las alteraciones musculares secundarias al déficit de vitamina D son, general-

mente, sutiles y suelen pasar desapercibidos. Este hecho es debido, en parte, a que la disminución de fuerza muscular es un proceso gradual y a que los síntomas son inespecíficos y, en ocasiones, pueden confundirse con otras patologías como la polimialgia reumática o la fibromialgia¹⁵.

La hipovitaminosis D produce una miopatía proximal, que afecta generalmente a las extremidades inferiores¹³, y que se caracteriza por debilidad muscular, alteración de la marcha con aumento del balanceo corporal, dificultad para la incorporación y para subir escaleras y dolor muscular difuso. Si bien no se han descrito alteraciones bioquímicas características de esta miopatía, un estudio experimental en ratas¹⁶ y casos aislados de pacientes con déficit de vitamina D, con hipocalcemia asociada, describen un aumento de los valores de creatinfosfocinasa (CK) que se normalizan tras tratamiento¹⁶⁻¹⁸. El estudio electrofisiológico de esta miopatía suele mostrar potenciales de acción de unidad motora polifásicos y de baja amplitud y duración, sin evidenciar anomalías en la transmisión del nervio motor ni en la unión neuromuscular¹². El estudio histológico confirma la miopatía e identifica una atrofia selectiva de las fibras musculares de contracción rápida (tipo II)^{12,19-21}. En esta miopatía se produciría una contracción muscular más lenta y débil y un retardo de la fase de relajación tras la contracción muscular. Como consecuencia, se alteraría la respuesta de reacción muscular rápida que se produce para compensar un desequilibrio y, al afectar a la musculatura proximal de las extremidades inferiores, conllevaría un aumento del riesgo de caídas. Así, se ha descrito que alrededor del 33% de la población de edad avanzada presenta, al menos, una caída al año, y un 6-7% de estas caídas resulta en una fractura²². Es interesante resaltar que los ancianos que presentan caídas tienen unos valores séricos de 25 OHD más bajos que los que no las presentan²³. Este hecho podría explicar, en parte, el mayor riesgo de presentar caídas y, por tanto, de desarrollar fracturas en este grupo de población^{24,25}.

Aunque en los ancianos existen otros factores que influyen en la pérdida de masa muscular, como son la edad y la disminución de la actividad física, el déficit de vitamina D es uno de los factores que mejor se ha relacionado con esta pérdida. Varios estudios han analizado la relación existente entre hipovitaminosis D y debilidad muscular. Así, un estudio que incluía 349 pacientes de edad avanzada en los que se valoraba la relación entre la concentración sérica de 25 OHD y la fuerza muscular halló una correlación positiva entre los valores de esta vitamina, la fuerza muscular y la ausencia de caídas; asimismo, valores bajos de 25 OHD se asociaron con una disminución de la fuerza muscular²⁶. Igualmente, otro estudio de similares características indicó una disminución de la fuerza muscu-

lar con la edad que, en este caso, se correlacionó con los valores de $1,25(\text{OH})_2\text{D}^{27}$. En mujeres con osteoporosis también se ha descrito una asociación entre el déficit de 25OHD y la fuerza muscular, que a su vez se ha relacionado con el número de caídas y fracturas²⁸. Los estudios longitudinales confirman la influencia de la vitamina D en la fuerza y en la masa muscular. Así, al analizar la evolución de la fuerza y de la masa muscular en un grupo de 1.008 pacientes mayores de 65 años, se observó que los que tenían valores séricos de $25\text{OHD} < 25\text{ nmol/l}$ (10 ng/ml) tenían una probabilidad de presentar un déficit de fuerza muscular 2,57 veces superior que los que tenían unos valores más altos²⁹.

Fisiopatología de la miopatía asociada a hipovitaminosis D

Aunque el mecanismo relacionado con el desarrollo de la miopatía en este proceso no está aclarado, se han propuesto 2 posibles mecanismos por los que el déficit de vitamina D produciría una alteración muscular: un mecanismo indirecto, debido a los cambios metabólicos secundarios al déficit de vitamina D (hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo) y un mecanismo directo, debido a un efecto directo de la vitamina D sobre el músculo, mediado a través del VDR.

La primera hipótesis apunta a un efecto indirecto sobre el músculo mediado por la disminución del calcio y fosfato séricos, secundario a la hipovitaminosis D. Estas alteraciones, especialmente la hipocalcemia, producirían una disminución de la unión y depósito de calcio en el retículo sarcoplásmico, lo que provocaría que la fase de relajación en la contracción muscular fuera más prolongada. La mejoría del cuadro clínico, coincidiendo con la normalización de los valores de calcio sérico tras la administración de calcio, apoyaría esta hipótesis³⁰. Igualmente, el hiperparatiroidismo asociado al déficit de vitamina D podría ser responsable, en parte, de las alteraciones musculares, ya que el aumento de PTH puede conducir a la atrofia y debilidad muscular como consecuencia del aumento del calcio intracelular, a la vez que ocasiona un déficit de proteínas contráctiles al producir un aumento del catabolismo proteico y un balance nitrogenado negativo^{31,32}.

Sin embargo, no todos los pacientes afectados de miopatía por déficit de vitamina D presentan hiperparatiroidismo o unos valores séricos alterados de calcio y fosfato; también se ha señalado que la corrección del calcio sérico mejora sólo parcialmente la fuerza muscular^{13,19,33}. Estos hechos, junto con la posterior identificación del VDR en el tejido muscular esquelético en estudios experimentales³⁴, sugirieron la existencia de un mecanismo directo en la fisiopatología de la alteración muscular aso-

ciada a la hipovitaminosis D. La reciente identificación de este receptor en el músculo esquelético humano³⁵ y el estudio del efecto de la inactivación del VDR en ratones transgénicos sugieren que la vitamina D actúa en el músculo a través de un mecanismo de acción directo mediado por este receptor³⁶. Así, los ratones transgénicos $\text{VDR}^{-/-}$, a pesar de seguir una dieta rica en calcio, presentan anomalías morfológicas aparentes en el músculo esquelético (fibras de menor tamaño con una disminución media del diámetro celular del 20%, sin cambios degenerativos o necróticos asociados), junto a un patrón alterado de la expresión génica muscular.

Mecanismos moleculares de la miopatía asociada a hipovitaminosis D

La ausencia de VDR produce una sobreexpresión de factores reguladores miogénicos de la diferenciación muscular (*myf5*, *miogenina*, *E2A*), que conduce a una expresión anómala de cadenas pesadas de miosina y a una atrofia muscular. Sin embargo, en el proceso de diferenciación muscular fisiológica en condiciones normales, la presencia de VDR inhibe la expresión de estos genes³⁶.

Asimismo, la adición de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en cultivo de mioblastos que expresan VDR produce una supresión de la expresión del ARNm de *myf5*, *miogenina* y *MHC* neonatal³⁶. Por tanto, la vitamina D, a través de su receptor muscular, regularía la expresión de varios factores reguladores miogénicos relacionados con la diferenciación muscular. Estos datos sugieren que el músculo esquelético es un órgano diana de las acciones fisiológicas de la vitamina D mediadas a través del VDR y, al igual que ocurre en otros órganos como la mucosa intestinal, en el músculo también se ha descrito una disminución de la expresión de VDR con la edad^{37,38}. En resumen, aunque la fisiopatología de la miopatía por déficit de vitamina D no está aclarada, los datos expuestos sugieren que el déficit de vitamina D, muy frecuente en ancianos, disminuye la expresión del VDR y, por tanto, la respuesta funcional de las células musculares a la vitamina D. Cuando este déficit es persistente se produce una alteración de la síntesis proteica de las células musculares, con una disminución de las fibras tipo II que, con el tiempo, conduce a una sarcopenia.

Polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D

De forma similar a lo que ocurre con la masa ósea³⁹, la fuerza muscular se ha relacionado con varios polimorfismos del gen del VDR y también se han descrito resultados contradictorios. Así, un estudio que incluía a 501 mujeres sanas de edad avanzada analizó la relación entre el polimorfismo

BsmI (BB, Bb, bb) y la fuerza muscular, hallando una asociación entre el genotipo BB y el déficit de fuerza muscular⁴⁰; mientras que en un estudio posterior, este mismo polimorfismo se asoció a una mayor fuerza muscular en mujeres jóvenes premenopáusicas⁴¹. Cuando se ha analizado la relación entre los polimorfismos BsmI y FokI (FF, Ff, ff) del gen del VDR y la fuerza muscular en el varón, si bien no se ha observado ninguna relación con el polimorfismo BsmI, ésta sí que se ha descrito con el polimorfismo FokI. Así, los homocigotos FF presentan un riesgo 2,17 veces mayor de sarcopenia que los genotipos Ff o ff⁴².

Tratamiento

El tratamiento de la hipovitaminosis D consiste en la administración combinada de 1.000 o 1.200 mg/día de calcio y vitamina D, con el objetivo de mantener la concentración sérica de 25 OHD en el rango de 50-100 nmol/l (20-40 ng/ml). Esta vitamina suele administrarse por vía oral, generalmente 800 U/día en ancianos y en otras poblaciones de riesgo, y en algunos casos se puede requerir una administración inicial de vitamina D por vía parenteral (2-3 inyecciones repetidas de 300.000 U/mes) o bien la administración de calcidiol o calcitriol.

La mayoría de estudios indican una mejoría de la función muscular tras la administración de vitamina D en individuos que presentan un déficit de ésta. Así, la administración de 1,α hidroxivitamina D (1 µg/día) junto con calcio se ha asociado a un incremento de la actividad de varias enzimas musculares (succinato deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa, fosforilasa total y creatinfosfato) y a un aumento del número y del área de las fibras musculares tipo II en la biopsia muscular realizada tras 3 meses de tratamiento²¹. Se han descrito casos aislados en los que se observó elevación de la CK asociada a hipovitaminosis D que se normalizó tras tratamiento con vitamina D^{17,18}.

Asimismo, en mujeres de edad avanzada con déficit de vitamina D (25 OHD < 50 nmol/l [20 ng/ml]), la administración de 800 U/día de vitamina D y 1.200 mg/día de calcio se ha asociado a una mejoría de la fuerza muscular y a una disminución del número de caídas⁴³, y en un estudio controlado este tratamiento también mejoró la función muscular y redujo en un 49% el riesgo de caídas a los 3 meses de tratamiento⁷.

Sin embargo, no todos los estudios han demostrado una mejoría de la fuerza muscular tras la administración de vitamina D^{44,45}. Así, Grady et al⁴⁴ no observaron un aumento de la fuerza muscular tras 6 meses de tratamiento con calcitriol, y Graafmans et al⁴⁵ no hallaron una reducción en el número de caídas en ancianos tratados con vitamina D. La ausencia de déficit de vitamina D de los pacientes incluidos en el primer estudio, pues tenían unos va-

lores séricos de 25 OHD > 60 nmol/l (24 ng/ml)⁴⁴, y la baja dosis de vitamina D administrada (400 U/día) en el segundo estudio⁴⁵, podrían explicar estos resultados.

En los estudios en los que se observa una mejoría de la función muscular con el tratamiento^{7,21,43} ésta ocurre de forma temprana, a los 2 o 3 meses de su inicio. Cuando se analiza la progresión de la función muscular a largo plazo se observa que, si bien la fuerza muscular y el análisis histológico mejoran a los 3 meses de tratamiento, para su total restitución es preciso mantener el tratamiento durante 6-12 meses⁴⁶. Así, un estudio reciente indica un aumento de la fuerza muscular (valorada por la contracción máxima voluntaria cuadricepsal) del 13% a los 3 meses de iniciar tratamiento con vitamina D (100.000 U/mes intramuscular + 1.200 mg/día de calcio y 400 U/día de vitamina D por vía oral), que mejora de forma progresiva (aumento del 24% a los 6 meses), pero que a los 6 meses no alcanza todavía los valores normales¹³. Es probable que la dosis de vitamina D utilizada⁴⁷ y el tiempo de tratamiento sean factores relacionados con la restitución muscular.

Estudios previos demuestran que el tratamiento con calcio y vitamina D (800 U/día) se asocia a una disminución de la incidencia de fracturas, especialmente en individuos de edad avanzada con déficit de esta vitamina⁴⁸⁻⁵⁰; en este grupo de población se ha descrito una disminución del 43% en la incidencia de fractura de fémur tras 18 meses de tratamiento con vitamina D (800 U) y calcio (1.200 mg)⁵⁰. El mecanismo por el que el tratamiento con vitamina D disminuye la incidencia de fracturas en este grupo de población no está totalmente aclarado. Así, la administración de calcio y vitamina D se asocia a una disminución de los valores de PTH y del remodelado óseo y, a largo plazo, a un aumento de la densidad mineral ósea (DMO); factores, todos ellos, que se han relacionado con su efecto antifracturario^{50,51}. Sin embargo, la vitamina D también tiene un efecto en la función muscular y, por tanto, en la prevención de las caídas que podría contribuir en gran medida a la prevención de las fracturas.

En resumen, la hipovitaminosis D contribuye, en parte, a la pérdida de fuerza y masa muscular relacionada con la edad, especialmente en individuos que presentan un déficit de esta vitamina. En este grupo de población, la administración de vitamina D mejora la fuerza muscular y disminuye las caídas, con un efecto evidente ya a los 3 meses de tratamiento. El efecto de esta vitamina, tanto sobre el metabolismo óseo (al disminuir el remodelado óseo y aumentar la DMO) como sobre la función muscular (al disminuir el riesgo de caídas), sugiere que podría actuar por un doble mecanismo en la prevención de las fracturas. Todo ello confirma la necesidad de indicar suplementos con calcio y vitamina D en este grupo de población.

Bibliografía

- Haussler MR, Haussler CA, Thompson PD, Hsieh J-C, Whitfield GK, Jurutka PW. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev End Met Dis* 2001;2:203-15.
- Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 2003;88:695-705.
- Suda T, Shinki T, Takahashi N. The role of vitamin D in bone and intestinal cell differentiation. *Ann Rev Nutr* 1990; 10:195-211.
- Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ which mediates rapid activation of protein kinase C. *J Bone Miner Res* 1998;13:1353-9.
- Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, Stone M, Nuki G, Syversen U, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004;15:511-9.
- Larrosa M, Gratacós J, Vaquero M, Prat M, Campos F, Roque M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin* 2001;117:611-4.
- Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18:343-51.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.
- Ritz E, Boland R, Kreusser W. Effects of vitamin D and parathyroid hormone on muscle: potential role in uremic myopathy. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1522-9.
- Smith R, Stern G. Myopathy, osteomalacia and hyperparathyroidism. *Brain* 1967;90:593-602.
- Floyd M, Ayyat DR, Barwick DD, Hudgson P, Weightman D. Myopathy in chronic renal failure. *Q J Med* 1974;43:509-24.
- Skaria J, Katiyar BC, Srivastava TP, Dube B. Myopathy and neuropathy associated with osteomalacia. *Acta Neurol Scand* 1975;51:37-58.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-24.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.
- Davies M, Stanbury SW. The rheumatic manifestations of metabolic bone disease. *Clin Rheum Dis* 1981;7:595-646.
- Ishikawa T, Kanayama M, Oba T, Horie T. Hypocalcemic induced increase in creatine kinase in rats. *Pediatr Neurol* 1998; 18:326-30.
- Rimaniol JM, Authier FJ, Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients: initial manifestation of vitamin D deficiency. *Intensive Care Med* 1994;20:591-2.
- Ishikawa T, Kawai K, Kanayama M, Wada Y. Increased serum creatine kinase due to hypocalcemia in vitamin D deficiency. *Pediatr Neurol* 1987;3:37-9.
- Pleasure D, Wyszynski B, Sumner A, Schotland D, Feldmann B, Nugent N, et al. Skeletal muscle calcium metabolism and contractile force in vitamin D-deficient chicks. *J Clin Invest* 1979;64:1157-67.
- Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, De Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging* 2000;12:455-60.
- Sorensen OH, Lund B, Saltin B, Lund B, Andersen RB, Hjorth L, et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci* 1979;56:157-61.
- Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.
- Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Walton SL, Chick P, Di Carantonio M, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1195-201.
- Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-7.
- Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998; 169:138-41.
- Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:220-6.
- Bischoff HA, Stähelin HB, Urscheler N, Ehrensam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:54-8.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Popeschill M, Scholz M, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:87-92.
- Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.
- Wassner SJ, Li JB, Sperduto A, Norman ME. Vitamin D deficiency, hypocalcemia, and increased skeletal muscle degradation in rats. *J Clin Invest* 1983;72:102-12.
- Garber AJ. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat. *J Clin Invest* 1983;71:1806-21.
- Baczynski R, Massry SG, Magott M, El-Belbessi S, Kohan R, Brautbar N. Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. *Kidney Int* 1985;28:722-7.
- Fuller TJ, Carter NW, Barcenac C, Knochel JP. Reversible changes of the muscle cell in experimental phosphorus deficiency. *J Clin Invest* 1976;57:1019-24.
- Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985;260:8882-91.
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin H, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19-24.
- Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003;144:5138-44.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin H, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreased with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19:265-9.
- Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Advancing age results in reduction of intestinal and bone 1,25-dihydroxyvitamin D receptor. *Endocrinology* 1990;126:1053-7.
- Fang Y, Van Meurs JB, Bergink AP, Hofman A, Van Duijn CM, Van Leeuwen JP, et al. Cdx-2 polymorphism in the promoter region of the human vitamin D receptor gene determines susceptibility to fracture in the elderly. *J Bone Miner Res* 2003;18:1632-41.
- Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman JJ, Boonen S, Raus J. Quadriceps and grip strength are related to vitamin D receptor genotype in elderly nonobese women. *J Bone Miner Res* 1997;12:2082-8.
- Grundberg E, Brändström H, Ribom EL, Ljunggren O, Mallmin H, Kindmark A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:323-8.
- Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59:10-5.

43. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1113-8.
44. Grady D, Halloran B, Cummings S, Leveille S, Wells L, Black D, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and muscle strength in the elderly: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1111-7.
45. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143:1129-36.
46. Young A, Edwards RHT, Jones DA, Brenton DP. Quadriceps muscle strength and fibre size during the treatment of osteomalacia. En: Stokes IAF, editor. *Mechanical factors and the skeleton*. London: John Libbey, 1981; p. 137-45.
47. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D₃ is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:575-9.
48. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J* 1994;308:1081-2.
49. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
50. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
51. Grados F, Brazier M, Kamel S, Mathieu M, Hurtebize N, Mamer M, et al. Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5175-9.