

VITAMINA D Y FUNCIÓN MUSCULAR

S. GUADALIX Y E. JÓDAR

UNIDAD DE METABOLISMO MINERAL.
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN.
HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID. ESPAÑA.

El sistema hormonal de la vitamina D presenta múltiples e importantes relaciones con la función muscular, además de sus conocidos efectos sobre el metabolismo mineral. Tomados en conjunto estos datos resaltan la importancia del sistema hormonal de la vitamina D en la génesis de la fractura osteoporótica y en su reparación.

The hormonal system of the vitamin D shows numerous and important relationships with the muscular function in addition to its known effects over the mineral metabolism. All these dates reflect the importance of the hormonal system of vitamin D in the generation of the osteoporotical fracture and in its reparation.

PALABRAS CLAVE: vitamina D, función muscular, reparación de fracturas.

KEY WORDS: vitamin D, muscle function, fracture reparation.

INTRODUCCIÓN

El déficit moderado de vitamina D —no en rango de osteomalacia— es extraordinariamente común en la población general, especialmente entre ancianos y sujetos con osteoporosis. En éstos, son varias las razones de su alta prevalencia, como la baja ingestión dietética, la baja exposición solar (la fuente de obtención prioritaria de este secosteroide hormonal), la reducción de la eficiencia cutánea en la producción de vitamina D y la reducción de la capacidad renal para la conversión en el metabolito activo ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)^{1,2}. Además, se ha sugerido que los sujetos con osteoporosis, especialmente los ancianos, tienen una cierta resistencia a los efectos de la vitamina D activa³.

La elevación de las bajas concentraciones de $25(\text{OH})$ vitamina D (de la parte baja de la normalidad a la parte media del rango) reduce las concentraciones séricas de hormona paratiroidea (PTH) lo que sugiere que el déficit moderado de vitamina D (insuficiencia) es la principal causa de las elevadas concentraciones de PTH que suelen apreciarse en sujetos de edad^{4,5}. El reconocimiento de que el déficit moderado de vitamina D contribuye al desa-

rollo de osteopenia —incluso en grandes estudios epidemiológicos⁶, osteoporosis⁷, caídas⁸ y fracturas⁹ en sujetos de edad— ha llevado en EE. UU. a recomendar para los sujetos mayores de 70 años una ingestión dietética de al menos 700 UI/día, aunque en la práctica los suplementos más recomendados para esta población son de 800-1.000 UI¹⁰.

EL MÚSCULO ESTRIADO COMO TEJIDO DIANA PARA LOS METABOLITOS DE LA VITAMINA D. ASPECTOS MOLECULARES

Los metabolitos de la vitamina D influyen en el metabolismo muscular por tres vías: a) transcripción genética, b) vías rápidas que no implican la síntesis de ADN y c) variantes alélicas del receptor de vitamina D (VDR).

Tanto en modelos animales¹¹ como en humanos¹², se ha encontrado un VDR en células de músculo esquelético que se une específicamente a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Tras el transporte al núcleo, esta interacción receptor-ligando es modulada por varios factores de transcripción y procesos bioquímicos, dando como resultado un complejo final de transcripción¹³. En cultivos de mioblastos, esta vía genómica ha demostrado influir en la entrada de calcio en la célula muscular, en el transporte de fosfato a través de la membrana de la célula muscular y en el metabolismo fosfolipídico, al igual que en la proliferación celular

y la subsiguiente diferenciación hacia fibras musculares maduras^{12,14,15}.

El aporte de vitamina D induce rápidos cambios en el metabolismo del calcio de la célula muscular, que no pueden explicarse por una vía genética, que actúa más lentamente. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, posiblemente mediante un receptor de membrana de vitamina D¹⁶, actúa directamente en la membrana de la célula muscular. Tras la unión de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, varias vías de segundos mensajeros (cAMP, diacilglicerol, inositol trifostato, ácido araquidónico) se activan en la célula muscular, lo que potencia la entrada de calcio en escasos minutos¹⁷.

Finalmente, la fuerza muscular parece estar influida por los polimorfismos del VDR. En mujeres de 70 años o mayores, no obesas, se encontró una diferencia del 23% en la fuerza del cuádriceps ($p < 0,01$) entre los genotipos del VDR bb y BB¹⁸.

Los efectos clínicos de la vitamina D en el músculo estriado parecen estar más relacionados con la $25(\text{OH})\text{D}_3$ que con la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ¹⁹. Hay dos estudios disponibles que indican un importante efecto de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ en la síntesis de proteínas musculares^{20,21}. Dos mecanismos podrían explicar estos hallazgos. En primer lugar, las concentraciones séricas de $25(\text{OH})\text{D}_3$ son 1.000 veces mayores que las de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ lo que podría dar como resultado la unión competitiva de los dos metabolitos de la vitamina D sobre el VDR²². Otra explicación plausible es que en los tejidos periféricos se expresa la enzima mitocondrial calcidiol 1-monooxigenasa o

Correspondencia: E. Jódar Gimeno.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital 12 de Octubre.
Avda. de Andalucía km 5,4.
28041 Madrid. España.

1 α -hidroxilasa²³. La activación local de la 25(OH)D₃ en los tejidos diana podría estar implicada en el control regional de la función celular²⁴.

CONSECUENCIAS DE LA HIPOVITAMINOSIS D Y DEL HIPERPARATIROIDISMO

En la osteomalacia (vitamina D (< 8-10 μ g/ml [20-25 μ mol/l]) existe una debilidad muscular característica de predominio proximal y que puede asociarse a la pérdida de masa muscular, hipotonía y dolor con los movimientos. Puede relacionarse también con la marcha «de pato», así como con dificultad para incorporarse de una silla, o para subir escaleras²⁵.

Los varones y mujeres de más de 65 años con déficit clínico de vitamina D (< 10 μ g/ml [25 μ mol/l]) tienen mayor riesgo de desarrollar pérdida de fuerza y masa muscular –sarcopenia–²⁶. La suplementación con vitamina D, además de sus efectos sobre la masa ósea, puede contribuir a la reducción del riesgo de fractura por mejorar la función muscular y el equilibrio, incluso en sujetos inicialmente clasificados como no-deficientes y no sólo en personas de edad institucionalizadas o muy deterioradas clínicamente, sino también en población ambulatoria²⁷⁻³⁰.

Las biopsias musculares obtenidas en pacientes con osteomalacia revelan una atrofia de las fibras musculares tipo II, con ensanchamiento de los espacios interfibrilares, infiltración grasa, fibrosis y gránulos de glucógeno. En la atrofia neuropática se ven afectadas típicamente las fibras tipo I y tipo II, mientras que en la atrofia por inmovilización sólo se reducen las fibras tipo I. En los movimientos súbitos, las fibras tipo II, rápidas y fuertes, son las primeras en emplearse para evitar la caída. Por tanto, el hecho de que en el déficit de vitamina D se afecten principalmente las fibras tipo II podría explicar la tendencia a las caídas en los pacientes ancianos con déficit de vitamina D^{31,32}.

En el hiperparatiroidismo primario se ha descrito fatiga y debilidad muscular como importantes síntomas clínicos. Tras la cirugía se observa una mejoría significativa en estos síntomas musculares³³. Además, las

biopsias musculares obtenidas en pacientes con hiperparatiroidismo primario muestran atrofia de las fibras musculares tipo II³⁴.

Por tanto, existen muchos paralelismos entre los efectos musculares de la hipovitaminosis D y del hiperparatiroidismo primario. En la miopatía osteomalácica existe tanto déficit de vitamina D como elevación de la PTH. Es probable que ambos factores contribuyan a la patogénesis de la miopatía. Se necesitan más estudios para definir las funciones exactas de la vitamina D y la PTH en la regulación de la función muscular³².

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

El meta-análisis de 5 ensayos controlados con vitamina D que incluye 1.237 sujetos de edad avanzada (edad media 60 años)²⁹ ha puesto de manifiesto:

- Una reducción de caídas del 22% frente al uso de calcio sólo o placebo (*odds ratio* [OR] 0,78; 95% intervalo de confianza [IC] 0,64-0,92).
- El número necesario a tratar (NNT) para evitar una caída es de 15.
- La inclusión de 5 estudios adicionales (10.001 participantes) para un análisis de sensibilidad produjo una menor reducción, aunque aún significativa, del riesgo de caída (riesgo relativo [RR] 0,87; 95% IC 0,80-0,92).

El mismo grupo³⁰ publicó posteriormente un análisis secundario de subgrupos de un ensayo que incluyó 199 varones y 246 mujeres de 65 años o más ambulatorios (no ingresados en centros de agudos ni de crónicos) asignados a tratamiento con vitamina D (700 UI/día) con calcio (500 mg/día) o placebo durante tres años con los siguientes resultados:

- El tratamiento con vitamina D y calcio redujo el riesgo de caídas en mujeres un 46% (OR 0,54; 95% IC 0,30-0,97), aunque no en varones (OR 0,93; 95% IC 0,50-1,72).
- La mayor reducción del riesgo se produjo en las mujeres menos activas (OR 0,35; 95% IC 0,15-0,81).
- El efecto del tratamiento no se modificó por las concentraciones basales de 25(OH) vitamina D.

INFLUENCIA DE LA VITAMINA D EN EL MÚSCULO LISO VASCULAR

Además del músculo estriado, el músculo liso vascular también es un órgano diana para las acciones de la vitamina D³⁵. Se ha demostrado una asociación entre el 1,25(OH)₂D₃ y la presión arterial en varones normotensos³⁶, una correlación inversa entre el infarto de miocardio y los niveles plasmáticos de 25(OH)D₃ en un estudio comunitario³⁷, así como un incremento en la presión arterial en mujeres ancianas con mayor pérdida de hueso³⁸. St John et al investigaron la relación entre hormonas calcitropas y presión arterial en 583 ancianos que no recibieron tratamiento antihipertensivo y que no tenían déficit de vitamina D. El análisis multivariante de los datos mostraba que tanto la PTH como el 1,25(OH)₂D₃ eran factores determinantes independientes de la presión arterial³⁹.

En un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego, Pfeifer M et al observaron una disminución en la presión arterial sistólica de 9,3% (p = 0,02) tras un corto período de tratamiento con vitamina D (800 UI/día) y calcio (1.200 mg/día) en mujeres de 70 años de edad o mayores con unos niveles de 25 OHD por debajo de 50 μ mol/l⁴⁰.

No está suficientemente esclarecido si la disminución en la presión arterial obtenida tras el tratamiento con calcio y vitamina D se debe a un efecto directo de la vitamina D sobre el músculo liso vascular, o a una supresión de la PTH secundaria-mente elevada³².

INFLUENCIA DE LA VITAMINA D EN LA CONSOLIDACIÓN Y CURACIÓN DE FRACTURAS

Los efectos positivos de vitamina D en la consolidación y curación de la fractura son conocidos en distintos modelos experimentales desde hace décadas⁴¹⁻⁴³. En estos modelos, el tratamiento con vitamina D se asoció a una mayor resistencia a la torsión del hueso consolidado tras la fractura, estando correlacionadas las medidas de la resistencia ósea con las concentraciones de vitamina D.

A nivel molecular se conoce que el metabolito 24R,25 (OH)₂D₃ es una hormona esencial en el proceso de consolidación y reparación de las fracturas. La actividad de la enzima responsable de la producción de 24R,25 (OH)₂D₃, la hidroxilasa 25 (OH)D-24 renal aumenta a los 4-11 días tras desarrollarse una fractura tibial incrementando las concentraciones del metabolito tres veces, 24R,25(OH)₂D₃ es probablemente el que inicia la respuesta biológica mediante su unión a un receptor de membrana (VDR[mem24,25]) que es estereoespecífico para 24R,25 (OH)₂D₃ frente a 24S,25 (OH)₂D₃ y a la hormona “activa” 1,25 (OH)₂D₃⁴⁴⁻⁴⁶. También se han encontrado receptores de 1,25 (OH)₂D₃ en el callo de fractura en animales de experimentación⁴⁷ y la hormona D activa (1,25[OH]₂D₃) se acumula en el callo de fractura⁴⁸.

De hecho, el estudio longitudinal de sujetos que han sufrido una fractura de cadera muestra un aumento paulatino de las concentraciones de PTH y 1,25 (OH)₂D₃ de los 3 a los 365 días⁴⁹.

En sujetos con fractura de húmero proximal tratada de forma conservadora (n = 30; edad media 78 años), los suplementos de calcio y vitamina D (800 UI/día) produjeron mayores valores de DMO local⁵⁰.

CONCLUSIÓN

En conclusión, los datos citados ponen de manifiesto el papel cada vez más relevante del sistema hormonal de la vitamina D en múltiples sistemas. En esta ocasión han quedado reflejadas sus acciones más relevantes sobre el músculo estriado y el músculo liso vascular así como sobre la consolidación y curación de fracturas, más allá de sus conocidos efectos sobre el metabolismo mineral, con las importantes implicaciones terapéuticas que conllevan.

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell Harman S. Endocrine changes with aging. En: Up to Date, Rose BD, editor. Up to Date Waltham, MA 2006.
- MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest.* 1985;76:1536-8.
- Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL, Vieira NE, O'Fallon WM, Khosla S. Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25 (OH)₂D₃] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25 (OH)₂D₃ action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4023-7.
- Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJ, Netelenbos JC, Hackeng WH, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:644-50.
- Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:211-6.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116:634-9.
- Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:628-34.
- 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.
- Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J, Stasiak L, Longton EB, Nordin BE, et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet.* 1974;1:229.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes: Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and Fluoride. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
- Boland R, Norman A, Ritz E, Hasselbach W. Presence of a 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in chick skeletal muscle myoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;128:305-11.
- Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 1986;119:2214-20.
- Dusso AS, Brown AJ. Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 Suppl:S13-24.
- Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem.* 1985;260:8882-91.
- Teresita B, Ricardo B. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on phosphate accumulation by myoblasts. *Horm Metab Res.* 1991;23:113-6.
- 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.
- Massheimer V, Fernández LM, Boland R, de Boland AR. Regulation of Calcium uptake in skeletal muscle by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: role of fosforilation and calmodulin. *Mol Cell Endocrinol.* 1992;84:15-22.
- Geusens P, Vandevyver C, Vanhoof J, Cassiman J-J, 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.
- Janssen H, Samson M, Verhaar H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:611-5.
- Birge SJ, Haddad JG. 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest.* 1975;56:1100-7.
- Pointon JJ, Francis MJ, Smith R. Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle. *Clin Sci.* 1979;57:257-63.
- Birge SJ. Vitamin D, muscle and phosphate homeostasis. *Miner Electrolyte Metab.* 1978;1:57-64.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:888-94.
- Bouillon R, Garmyn M, Verstuyf A, Segaeert S, Casteels K, Mathieu C. Paracrine role for calcitriol in the immune system and skin creates new therapeutic possibilities for vitamin D analogs. *Eur J Endocrinol.* 1995;133:7-16.
- Russell JA. Osteomalacic myopathy. *Muscle Nerve.* 1994;17:578-80.
- 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.
- Bischoff HA, Stahelin 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.
- Flicker L, Macinnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, Nowson CA, et al. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1881-8.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999-2006.
- Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2006;166:424-30.
- Pfeifer M, Minne HW. Vitamin D and hip fracture. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10:417-20.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int.* 2002;13:187-94.

33. Kristoffersson A, Bostroem A, Soederberg T. Muscle strength is improved after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1992;79:165-8.
34. Patten MP, Mallette LE, Prince A, Aurbach GD, Bilezikian JP, King-Engel W. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1974;80:182-93.
35. Merke J, Hofmann W, Goldschmidt D, Ritz E. Demonstration of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1987;41:112-4.
36. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension.* 1997;30:1289-94.
37. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels: a community-based study. *Int J Epidemiol.* 1990;19:559-63.
38. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet.* 1999;354:971-5.
39. St John A, Dick I, Hoad K, Retallack R, Welborn T, Prince R. Relationship between calcitrophic hormones and blood pressure in elderly subjects. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:446-50.
40. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1633-7.
41. Omeroglu H, Ates Y, Akkus O, Korkusuz F, Bicimoglu A, Akkas N. Biomechanical analysis of the effects of single high-dose vitamin D₃ on fracture healing in a healthy rabbit model. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1997;116:271-4.
42. Delgado-Martínez AD, Martínez ME, Carrascal MT, Rodríguez-Avial M, Munuera L. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J Orthop Res.* 1998;16:650-3.
43. Omeroglu H, Omeroglu S, Korkusuz F, Ates Y. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J Orthop Res.* 1999;17:795.
44. Kato A, Seo EG, Einhorn TA, Bishop JE, Norman AW. Studies on 24R,25-dihydroxyvitamin D₃: evidence for a nonnuclear membrane receptor in the chick tibial fracture-healing callus. *Bone.* 1998;23:141-6.
45. Seo EG, Einhorn TA, Norman AW. 24R,25-dihydroxyvitamin D₃: an essential vitamin D₃ metabolite for both normal bone integrity and healing of tibial fracture in chicks. *Endocrinology.* 1997;138:3864-72.
46. Norman AW, Okamura WH, Bishop JE, Henry HL. Update on biological actions of 1alpha,25(OH)₂-vitamin D₃ (rapid effects) and 24R,25(OH)₂ vitamin D₃. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;197:1-13.
47. Kato A, Bishop JE, Norman AW. Evidence for a 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor/binding protein in a membrane fraction isolated from a chick tibial fracture-healing callus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;244:724-7.
48. Jingushi S, Iwaki A, Higuchi O, Azuma Y, Ohta T, Shida JI, et al. Serum 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ accumulates into the fracture callus during rat femoral fracture healing. *Endocrinology.* 1998;139:1467-73.
49. Yu-Yahiro JA, Michael RH, Dubin NH, Fox KM, Sachs M, Hawkes WG, et al. Serum and urine markers of bone metabolism during the year after hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:877-83.
50. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Watjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D₃ supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:183-8.