

Giovanni Iolascon, Antimo Moretti

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche

VITAMINA D E MUSCOLO

Negli ultimi decenni si è assistito a un crescente interesse scientifico per gli effetti extrascheletrici del sistema della vitamina D, incluso il suo ruolo sulla funzione muscolare. L'ipotesi che questo ormone secosteroideo fosse coinvolto nell'attività muscolare è nata dall'osservazione che i bambini con carenza vitaminica, affetti da rachitismo, sperimentano un grave *impairment* muscolare, definito come "miopatia rachitica" ¹. Per comprendere meglio i meccanismi fisiopatologici del danno muscolare, nella prima metà del secolo scorso è stata formulata una teoria basata sul ruolo chiave delle alterazioni della concentrazione di estere fosforico nel tessuto muscolare ². Tuttavia, tale teoria non teneva conto degli effetti dell'iperparatiroidismo secondario all'ipovitaminosi D sul muscolo scheletrico, poiché è noto che l'iperparatiroidismo porta a un significativo danno muscolare, caratterizzato da atrofia dovuta a una perdita preferenziale delle fibre di tipo II ³, che si differenzia dalle alterazioni patognomiche della miopatia primaria, in cui si assiste alla degenerazione, fino alla necrosi, delle fibre muscolari accompagnata dalla proliferazione del tessuto connettivo endomisiale.

La scoperta dei recettori della vitamina D (VDR) è una pietra miliare dello studio degli effetti pleiotropici della vitamina D ⁴. A livello del target muscolare, i VDR sono stati identificati non solo in mioblasti, miotubi e fibrocellule muscolari di modelli animali, ma anche nei miociti umani ^{5,6}. La vitamina D agirebbe, di conseguenza, su molteplici componenti cellulari del muscolo scheletrico durante le diverse fasi della vita dell'individuo, a partire dallo sviluppo embrionale, particolarmente nella riparazione tissutale post-danno che avviene durante tutta la vita, fino alla modulazione dell'involuzione legata all'invecchiamento.

Gli effetti della vitamina D sul tessuto muscolare si realizzano principalmente attraverso due meccanismi: uno a lungo termine, che coinvolge una via genomica, e un altro a breve termine, che coinvolge una via non genomica ⁷. Entrambi i meccanismi agiscono in modo sinergico sia sulla contrazione musco-

lare in risposta ai flussi intracellulari di calcio (risposta rapida), sia sulla massa e forza muscolare (risposta a lungo termine).

Attraverso il primo meccanismo, la vitamina D stimola la proliferazione e la differenziazione delle cellule muscolari modulando la trascrizione genica nei mioblasti, con conseguente aumento della sintesi di specifiche proteine muscolari, come la miosina e la proteina legante il calcio (*calcium-binding protein*, CBP). Questo meccanismo comporta il legame diretto della vitamina D attivata dal complesso VDR nucleare/recettore retinoide (*retinoid-X receptor*, RXR) a specifiche sequenze di DNA, note come elementi di risposta alla vitamina D (*vitamin D response element*, VDRE), con conseguente regolazione della trascrizione. Oltre a modulare l'assorbimento di calcio, la vitamina D regola il metabolismo del fosfato a livello muscolare, per far fronte alle esigenze strutturali ed energetiche cellulari. Shirvani et al. ⁸ hanno recentemente dimostrato che il meccanismo genomico attivato dalla vitamina D è proporzionale in quantità alla dose di vitamina assunta come supplemento, infatti viene regolata l'espressione di 162 geni (86 up-regolati e 76 down-regolati) nelle cellule ematiche della serie bianca di individui adulti normali che assumono 600 UI/die per 6 mesi, mentre il numero di tali geni raddoppia se vengono assunte 4.000 UI/die e addirittura viene moltiplicato per un fattore di 8 se la dose sale a 10.000 UI/die.

Attraverso il meccanismo a breve termine, invece, la vitamina D regola l'azione calcio-mediata di secondi messaggeri, che interviene sia nell'interazione tra citosol e mitocondri per modulare il metabolismo energetico muscolare, sia influenzando i meccanismi alla base della contrazione muscolare ⁹. I meccanismi non genomici, che si realizzano in seguito al legame della vitamina D con il VDR nucleare (nVDR) e/o con quello di membrana (mVDR) legato alla caveolina 1, includono l'attivazione di molecole di segnale intracellulari come PKC, PI3K, MAPK, CaMKII e PLA2 ¹⁰. Nella sua forma attiva, il calcitriolo, influenza la funzione muscolare agendo sui canali voltag-

Corrispondenza

Giovanni Iolascon

giovanni.iolascon@unicampania.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Iolascon G, Moretti A. Vitamina D e muscolo. *Vitamin D – Updates* 2020;3(3):78-80. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2020-4>

© Copyright by Pacini Editore srl



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

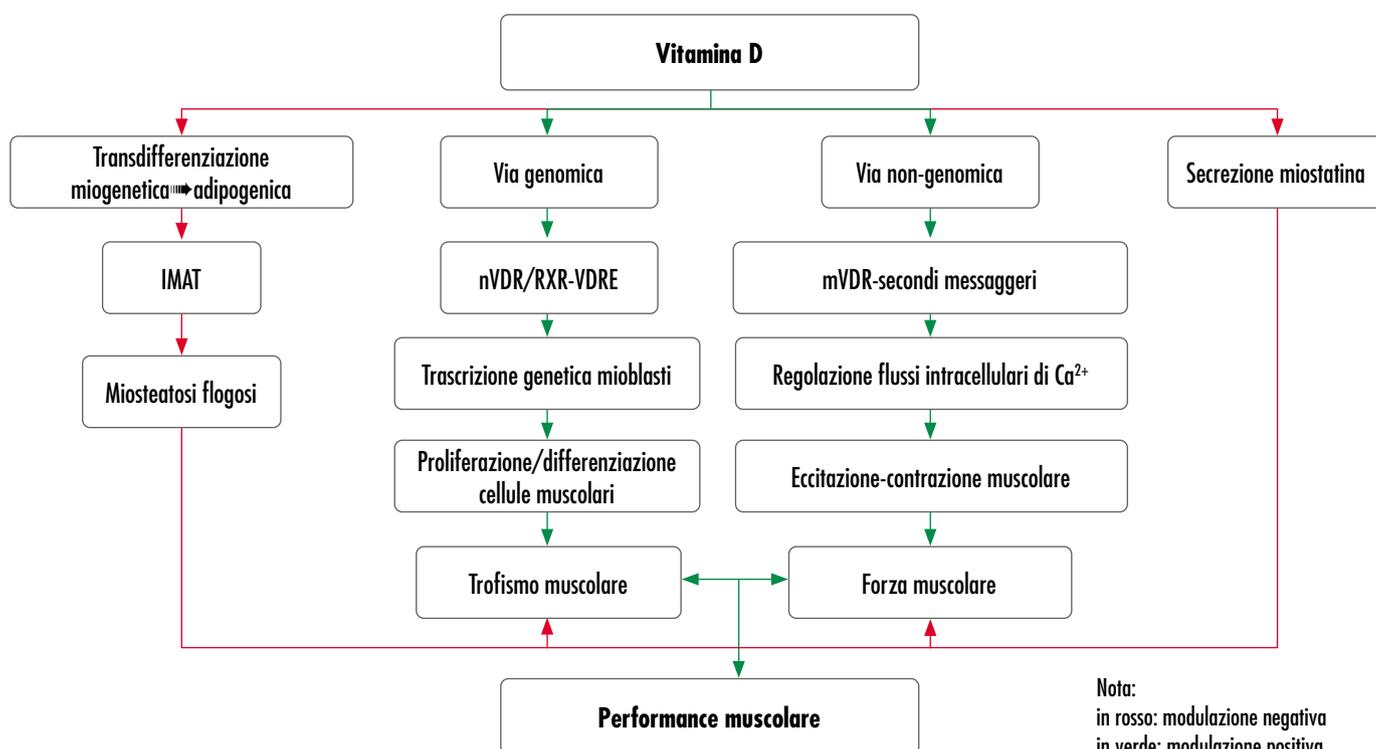


FIGURA 1.

Meccanismi biologici alla base degli effetti della vitamina D sul muscolo scheletrico.

gio dipendenti SOC/TRPC3 per regolare i livelli intracellulari di calcio e conseguentemente l'accoppiamento eccitazione-contrazione delle fibre muscolari scheletriche. Più recentemente è stato ipotizzato un terzo meccanismo mediante il quale la vitamina D eserciterebbe effetti benefici sulla funzione muscolare, ovvero inibendo la transdifferenziazione dei precursori miogenici nelle cellule adipogeniche riducendo così l'accumulo di tessuto adiposo intra- e intermuscolare (*intermuscular adipose tissue*, IMAT) ¹¹. Un altro ipotetico effetto indiretto della vitamina D deriva dall'inibizione della secrezione di miostatina, regolatore negativo chiave della massa muscolare, da parte delle cellule muscolari, come dimostrato da studi in vitro su mioblasti esposti al calcitriolo ¹² (Fig. 1). Dal punto di vista clinico, l'evidenza che la vitamina D possa giocare un ruolo essenziale sulla funzione muscolare deriva soprattutto dalla mole di studi condotti sulla controversa associazione tra ipovitaminosi D e rischio di caduta, in particolare nel periodo dell'invecchiamento. Come è noto, nella popolazione anziana, specialmente in quella istituzionalizzata, sia l'espressione di VDR a livello muscolare sia le concentrazioni sieriche di 25(OH)D sono ridotte ¹³. È stato ipotizzato che la carenza di vitamina D svolga un ruolo fondamentale

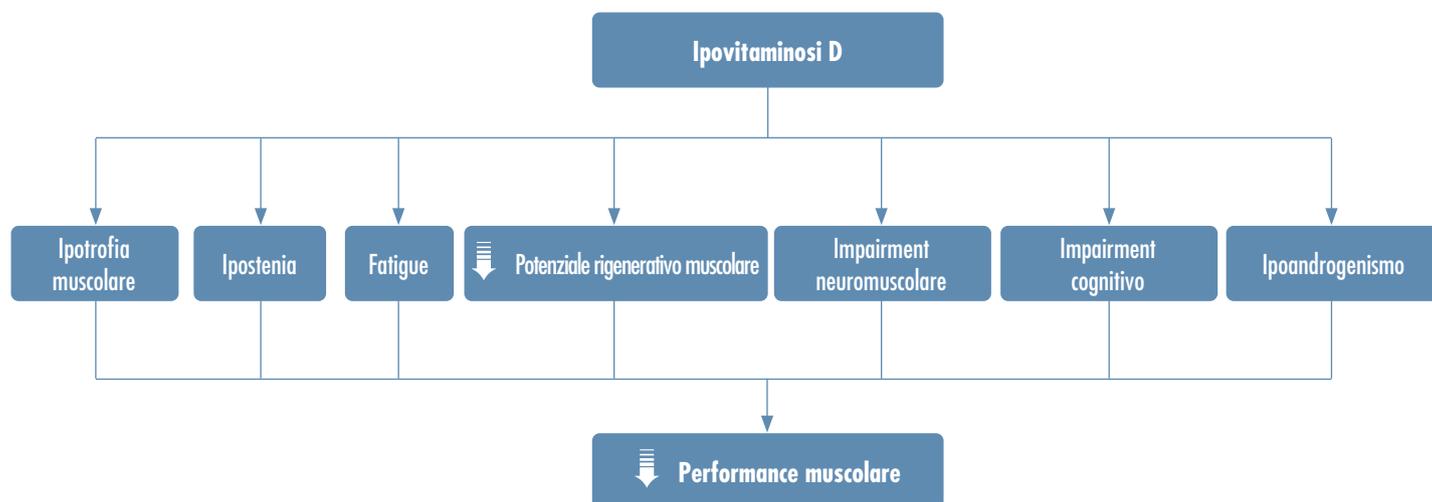
nella perdita di massa muscolare legata all'età e che l'*impairment* muscolare preceda la comparsa dei segni biochimici di osteomalacia ¹⁴. L'ipovitaminosi D si associa in modo significativo sia alla riduzione del trofismo muscolare sia al peggioramento della forza appendicolare, in particolare dei muscoli antigravitari, e della performance fisica ^{15,16}. È interessante notare che negli anziani con una carenza di vitamina D prolungata nel tempo si assiste allo stesso pattern miopatico riscontrato in corso di rachitismo, con una riduzione preferenziale delle fibre di tipo II, peraltro riscontrato anche in corso di sarcopenia, sindrome caratterizzata dalla riduzione della massa e della performance muscolare. Tale condizione aumenta il rischio di cadute e di fratture da fragilità ¹⁷, eventi che a loro volta, contribuiscono a ridurre la mobilità e l'autonomia, esacerbando lo stato di ipovitaminosi D, a causa della riduzione delle attività all'aperto e quindi dell'esposizione alla luce solare ¹⁸.

Il sistema vitamina D, attraverso i numerosi recettori ed enzimi presenti ubiquitariamente nel corpo umano, contribuisce a modulare la performance muscolare regolando diverse funzioni legate alle prestazioni fisiche, alla sintesi di androgeni, alle prestazioni cognitive e alla neuroprotezione. La deplezione di vitamina D attiva e disponibile

per espletare le sue funzioni fisiologiche nell'organismo condiziona la comparsa di una sequela di eventi patologici che caratterizzano la compromissione della funzione muscolare (Fig. 2).

Anche se è noto che condizioni di ipovitaminosi, e di alterata funzionalità muscolare, sono più comuni nell'età avanzata, è da sottolineare che la vitamina D ha un ruolo importante nella performance fisica e cognitiva anche in soggetti più giovani. Recentemente, infatti, è stato preconizzato l'uso di supplementazione di vitamina D anche in popolazioni selezionate nelle quali è richiesta una prestazione fisica e psico-emozionale di notevole impatto, come quella dei militari coinvolti in scenari di guerra. Wentz et al. ¹⁹ sostengono che la supplementazione di vitamina D ai soldati ipovitaminosici costituisce un intervento non invasivo e a basso costo per l'implementazione della performance di combattimento.

È indubbio che tra le tante azioni extrascheletriche attribuite al sistema vitaminico D, quella sulla muscolatura striata rappresenta un intrigante elemento nella conoscenza dei meccanismi alla base della sua complessa attività biologica. Gli studi preclinici, gli studi clinici e gli studi osservazionali sembrerebbero confermare uno stretto rapporto

**FIGURA 2.**

Meccanismi patoclinici dell'ipovitaminosi D nella compromissione della performance muscolare.

tra tasso sierico di 25(OH)D e attività muscolare, in particolare nel migliorare la prestazione funzionale e nel ridurre il rischio di caduta e di disabilità.

Al momento, comunque, non vi è consenso in merito ai livelli sierici ottimali da raggiungere, alla dose da supplementare e alla frequenza di somministrazione per ottenere i potenziali effetti benefici della vitamina D sulla funzione muscolare.

Bibliografia

- Bing R. Myopathia rachitica. *J Kinderheilk* 1908;68:64.
- Peitsara H. Tierexperimentelle Rachitisuntersuchungen mit besonderer Berücksichtigung der Muskelatätigkeit. *Acta Paediatr* 1944;31(Suppl III):1.
- Patten BM, Bilezikian JP, Mallette LE, et al. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1974;80:182. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-80-2-182>
- Haussler MR, Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;62:155-62. <https://doi.org/10.1073/pnas.62.1.155>
- Simpson R, Thomas G, Arnold A. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985;260:8882-91.
- Pojednic R, Ceglia L, Olsson K, et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D and vitamin D on the expression of the vitamin D receptor in human skeletal muscle cells. *Calcif Tissue Int* 2015;96:256-63. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9932-x>
- Christakos S, Hewison M, Gardner DG, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann NY Acad Sci* 2013;1287:45-58. <https://doi.org/10.1111/nyas.12129>
- Shirvani, A, Kalajian, TA, Song, A, et al. Disassociation of vitamin D's calcemic activity and non-calcemic genomic activity and individual responsiveness: a randomized controlled double-blind clinical trial. *Sci Rep* 2019;9:17685. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53864-1>
- Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol* 2019;119:825-39. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04104-x>
- Hii CS, Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Forum Nutr* 2016;8:135. <https://doi.org/10.3390/nu8030135>
- Ryan KJ, Daniel ZC, Craggs IJ, et al. Dose dependent effects of vitamin D on transdifferentiation of skeletal muscle cells to adipose cells. *J Endocrinol* 2013;217:45-58. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0234>
- Garcia LA, King KK, Ferrini MG, et al. 1,25(OH)₂vitamin D3 stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of pro myogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology* 2011;152:2976-86. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0159>
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19:265-9. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2004.19.2.265>
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-24. <https://doi.org/10.1007/s002230010085>
- Iolascon G, de Sire A, Calafiore D, et al. Hypovitaminosis D is associated with a reduction in upper and lower limb muscle strength and physical performance in post-menopausal women: a retrospective study. *Aging Clin Exp Res* 2015;27(Suppl 1):S23-30. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0405-5>
- Iolascon G, Mauro GL, Fiore P, et al. Can vitamin D deficiency influence muscle performance in postmenopausal women? A multicenter retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018;54:676-82. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04533-6>
- Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S, et al. Sarcopenia in post-menopausal women: is there any role for vitamin D? *Maturitas* 2015;82:56-64. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.03.014>
- Artaza-Artabe I, Sáez-López P, Sánchez-Hernández N, et al. The relationship between nutrition and frailty: effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas* 2016;93:89-99. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.009>
- Wentz LM, Eldred JD, Henry MD, et al. Clinical relevance of optimizing vitamin D status in soldiers to enhance physical and cognitive performance. *J Spec Oper Med* 2014;14:58-66.