

El entrenamiento de resistencia reprograma el eje metabólico intramuscular de la vitamina D en el músculo esquelético humano envejecido

Resistance training reprograms the intramuscular vitamin D metabolic axis in aging human skeletal muscle

Sergio Ayala-Díaz

Doctor en Ciencias Biológicas y de la Salud, Dr. en Ciencias de Nutrición y Dietética, Instituto Nacional de Medicina Genómica, México. 0000-0001-9746-7560 , sdiaz@inmegen.gob.mx

RESUMEN

El envejecimiento del músculo esquelético humano se asocia con alteraciones transcriptómicas que afectan rutas metabólicas y mitocondriales. El eje metabólico intramuscular de la vitamina D, integrado por enzimas responsables de su activación y catabolismo, ha sido implicado en procesos de biogénesis mitocondrial, miogénesis y función muscular; sin embargo, su comportamiento transcriptómico frente al envejecimiento y al entrenamiento de resistencia no ha sido caracterizado de manera integrada en tejido humano. En este estudio se realizó un análisis secundario de datos transcriptómicos de músculo vasto lateral humano (GSE8479) comparando adultos jóvenes, adultos mayores en condición basal y adultos mayores después de seis meses de entrenamiento progresivo de resistencia. Se construyó un Índice Metabólico de Vitamina D basado en la expresión estandarizada de genes de activación (CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1) y el gen de catabolismo (CYP24A1), representando el balance funcional entre ambas ramas del eje. El envejecimiento mostró una modulación diferencial del eje, mientras que el entrenamiento se asoció con un desplazamiento significativo del índice en el análisis pareado intrapersonal. El efecto fue consistente a nivel de contraste transcriptómico y se confirmó mediante modelado lineal y pruebas pareadas. Estos hallazgos sugieren que el entrenamiento de resistencia puede reconfigurar el balance transcriptómico del eje de la vitamina D en músculo envejecido. El modelo propuesto proporciona una herramienta cuantitativa para explorar la contribución del eje vitamina D a la plasticidad muscular asociada con la edad. **Palabras clave:** músculo esquelético; envejecimiento;

entrenamiento de resistencia; vitamina D; CYP27B1; CYP24A1; transcriptómica; reprogramación metabólica.

ABSTRACT

Aging of human skeletal muscle is associated with transcriptomic alterations that impact metabolic and mitochondrial pathways. The intramuscular vitamin D metabolic axis, composed of enzymes responsible for vitamin D activation and catabolism, has been implicated in mitochondrial biogenesis, myogenesis, and muscle function; however, its integrated transcriptomic behavior in response to aging and resistance training has not been systematically characterized in human tissue. In this study, a secondary bioinformatic analysis of human vastus lateralis transcriptomic data (GSE8479) was performed comparing young adults, older adults at baseline, and older adults after six months of progressive resistance training. A Vitamin D Metabolic Index was constructed based on standardized expression of activation genes (CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1) and the principal catabolic gene (CYP24A1), representing the functional balance between both arms of the axis. Aging was associated with differential modulation of this axis, whereas resistance training induced a significant shift in the index in paired intrapersonal analyses. The effect was consistent across linear modeling contrasts and paired statistical testing. These findings suggest that resistance training may reconfigure the transcriptomic balance of the vitamin D axis in aged skeletal muscle. The proposed model provides a quantitative framework to explore the contribution of the vitamin D axis to age-related muscle plasticity.

Keywords: skeletal muscle; aging; resistance training; vitamin D; CYP27B1; CYP24A1; transcriptomics; metabolic reprogramming.

Citar como: Ayala-Díaz, S. (2026). El entrenamiento de resistencia reprograma el eje metabólico intramuscular de la vitamina D en el músculo esquelético humano envejecido. CDEFIS Revista Científica, 4(7).

Recibido: 20 de febrero de 2026 / Aceptado: 23 de marzo de 2026 / Publicado: 04 de junio de 2026.



INTRODUCCIÓN

La vitamina D es un regulador endocrino con acciones documentadas en el músculo esquelético a través de su receptor nuclear y de mecanismos asociados a la función mitocondrial y al metabolismo energético (Nemeth et al., 2023; Vernerová et al., 2025). La revisión sistemática de Agoncillo et al. (2023) sintetiza evidencia en modelos animales y humanos que vincula el estado de la vitamina D con procesos de reparación y regeneración muscular. Estudios clínicos en miopatías inflamatorias describen asociaciones entre la vitamina D, metabolismo lipídico intramuscular y condición funcional, lo que posiciona a este eje como un modulador metabólico relevante en tejido esquelético humano (Vernerová et al., 2025).

La señalización de la vitamina D depende del receptor de vitamina D (VDR) expresado en el músculo. La ablación sistémica del VDR en modelos murinos conduce a un trastorno de almacenamiento de glucógeno en músculo esquelético, lo que demuestra una alteración metabólica estructural cuando este eje se interrumpe (Das et al., 2022). En humanos, variantes genéticas en genes relacionados con el metabolismo de la vitamina D se asocian con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y parámetros de envejecimiento muscular, lo que sugiere una relación entre genética, disponibilidad de vitamina D y fenotipo muscular en población envejecida (Fernández-Lázaro et al., 2022). Estos hallazgos delimitan un marco biológico en el cual el eje intramuscular de vitamina D participa en la homeostasis energética.

La función mitocondrial actúa como un nodo central en esta regulación. La deficiencia dietaria de vitamina D reduce la expresión de PGC-1 α y DRP1 en músculo soleo de rata, marcadores asociados a biogénesis y dinámica mitocondrial, con correlación directa entre niveles séricos de 25(OH)D y expresión proteica (Ra et al., 2022). En humanos adultos mayores, el estatus de vitamina D modula la capacidad oxidativa mitocondrial en el músculo esquelético, con implicaciones en sarcopenia (Salles et al., 2022). En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la vitamina D se asocia con parámetros de salud mitocondrial muscular, reforzando la relación entre disponibilidad de vitamina D y bioenergética intramuscular (Russo et al., 2022). La interacción entre vitamina D y sirtuinas ha sido propuesta como un mecanismo metabólico tisular que conecta señalización hormonal y regulación energética, con relevancia potencial en enfermedades crónicas (Nemeth et al., 2023). En modelos celulares, la activación del eje VDR-SIRT1/SIRT3 por vitamina D3 en miotubos C2C12 promueve cambios asociados a función mitocondrial, lo que aporta evidencia experimental directa de este acoplamiento molecular (Hoseini et al., 2025).

El envejecimiento muscular se caracteriza por alteraciones transcriptómicas y celulares específicas. El atlas multimodal del músculo humano envejecido identifica cambios en poblaciones celulares y programas moleculares asociados al envejecimiento (Lai et al., 2024). Las células satélite muestran modificaciones en firmas de senescencia y en el

transcriptoma mitocondrial relacionadas con la edad, lo que define un entorno metabólico alterado en el músculo envejecido (Rahman & Quadrilatero, 2026). La reprogramación transcripcional de células troncales musculares por su nicho microambiental confirma que el contexto tisular condiciona el estado metabólico y funcional de estas células (Lazure et al., 2023). Estos estudios describen un paisaje molecular que contextualiza cualquier intervención dirigida a modular el metabolismo intramuscular en edad avanzada.

El entrenamiento de resistencia representa un estímulo capaz de modificar de forma profunda el perfil molecular del músculo envejecido. El ejercicio de fuerza revierte firmas de envejecimiento en el músculo humano, incluyendo patrones de expresión génica asociados a edad avanzada (Melov et al., 2007). El entrenamiento de resistencia en hombres mayores reduce la activación de transcritos asociados a ATF4 y senescencia, lo que indica una modulación específica de programas moleculares relacionados con envejecimiento celular (Von Ruff et al., 2025). Estudios proteómicos demuestran que la adaptación al entrenamiento de resistencia presenta características dependientes de la edad, lo que evidencia una plasticidad modulada por el contexto biológico del músculo envejecido (Deane et al., 2023). Análisis transcriptómicos en jóvenes y adultos mayores sometidos a entrenamiento de resistencia y desuso documentan plasticidad diferencial en función de la edad, aportando evidencia directa de remodelación génica inducida por carga mecánica (Fernández-Gonzalo et al., 2022).

La respuesta molecular al ejercicio no se limita a la fuerza aislada. El entrenamiento concurrente y el entrenamiento combinado de resistencia y cardiovascular alteran el transcriptoma espacial del músculo humano joven, lo que revela reorganización regional de programas génicos inducidos por estímulo mecánico y metabólico (Stec et al., 2025; Zhao et al., 2026). Paradigmas de carga distintos en ejercicio de resistencia afectan de manera similar dianas relacionadas con miostatina y señalización mTORC1, lo que sugiere convergencia en rutas anabólicas intramusculares (McIntosh et al., 2023). El ejercicio aeróbico acompañado de ingesta proteica modifica el transcriptoma muscular humano, incluyendo genes vinculados a metabolismo energético, lo que refuerza la idea de que intervenciones combinadas modulan el eje metabólico intramuscular (Zeng et al., 2023).

La interacción entre ejercicio y vitamina D ha sido explorada en distintos contextos metabólicos. El entrenamiento aeróbico junto con prescripción de vitamina D modula la expresión de microRNAs hepáticos relacionados con metabolismo lipídico e insulinoresistencia en pacientes que viven con diabetes tipo 2, lo que demuestra que la combinación de estímulo físico y señalización de vitamina D puede reorganizar redes reguladoras metabólicas en tejido periférico (Hoseini et al., 2025). En adultos con sobrepeso u obesidad, el análisis transcriptómico integrado indica que la suplementación con vitamina D puede modificar la respuesta molecular asociada a pérdida de peso inducida por el ejercicio, lo que sugiere una interacción funcional entre el estado de la vitamina D y la adaptación al entrenamiento (Peng et al., 2025). El Resveratrol y la vitamina D han sido descritos como moduladores convergentes de la salud mitocondrial en sarcopenia, lo que posiciona a la vitamina D dentro de un marco de regulación metabólica en músculo envejecido (Russo et al., 2024).

La evidencia disponible en modelos animales, estudios clínicos y análisis transcriptómicos en humanos documenta que la vitamina D participa en la regulación mitocondrial, en la homeostasis glucídica muscular y en la respuesta adaptativa al ejercicio, mientras que el

entrenamiento de resistencia modula programas génicos asociados a envejecimiento y metabolismo energético (Das et al., 2022; Ra et al., 2022; Deane et al., 2023). A pesar de ello, persisten vacíos respecto a cómo el entrenamiento de resistencia influye específicamente sobre el eje metabólico intramuscular de la vitamina D en músculo humano envejecido. Este trabajo aborda dicha intersección desde una perspectiva integradora centrada en el músculo esquelético humano envejecido, sustentada en la evidencia experimental y transcriptómica disponible en los estudios citados.

MÉTODOS

Se realizó un análisis bioinformático secundario de datos transcriptómicos de músculo esquelético humano con el objetivo de caracterizar el impacto del envejecimiento sobre el eje metabólico de la vitamina D y evaluar su modulación tras el entrenamiento de resistencia. El análisis comparó tres grupos experimentales definidos a partir de la cohorte original: adultos jóvenes, adultos mayores antes del entrenamiento y adultos mayores después de seis meses de entrenamiento progresivo de resistencia. El desenlace principal fue la construcción de un índice transcriptómico que reflejara el balance funcional entre activación y catabolismo de la vitamina D en tejido muscular.

Población de estudio

Los datos transcriptómicos fueron obtenidos del repositorio público Gene Expression Omnibus (GEO), bajo el número de acceso GSE8479, correspondiente al estudio publicado por Melov et al. (2007). El conjunto incluye biopsias del músculo vasto lateral obtenidas mediante aguja de Bergström de 5 mm aproximadamente 20 cm proximal a la articulación femorotibial. Las muestras fueron disecadas de tejido adiposo y conectivo, congeladas en nitrógeno líquido y almacenadas a -80 °C hasta su procesamiento.

El total de muestras analizadas fue de 65 biopsias musculares distribuidas en 26 adultos jóvenes con edades entre 18 y 28 años, 25 adultos mayores con edades entre 65 y 84 años evaluados en condición basal y 14 adultos mayores evaluados nuevamente después de seis meses de entrenamiento supervisado. La cohorte incluyó hombres y mujeres clínicamente sanos sin diagnóstico reportado de enfermedad crónica activa. Se indicó abstinencia de actividad física extenuante durante 48 horas previas a la toma de biopsia.

Plataforma transcriptómica y matriz de expresión

El perfil de expresión génica fue generado mediante microarreglos Sentrix HumanRef-8 Expression BeadChip (plataforma GPL2700). La matriz original contenía 24,353 sondas evaluadas en 65 muestras. Se utilizó el archivo de intensidades crudas no normalizadas denominado GSE8479_NonNormalizedMelovetalCoded.csv como insumo principal para el procesamiento bioinformático.

Preprocesamiento y normalización de datos

El análisis fue realizado en R versión 4.5.2 en un entorno macOS. Las intensidades crudas fueron transformadas a escala log2 con el objetivo de estabilizar la varianza y aproximar la distribución a normalidad. Posteriormente se aplicó normalización cuantílica inter-muestra utilizando la función `normalize.quantiles()` del paquete `preprocessCore` para homogeneizar la distribución de intensidades entre arreglos.

Las sondas que compartían símbolo génico fueron colapsadas mediante el promedio aritmético de sus intensidades, generando una matriz final a nivel génico compuesta por 21,429 genes únicos y 65 muestras. Esta matriz fue utilizada para todos los análisis posteriores.

Análisis de expresión diferencial

El análisis de expresión diferencial se llevó a cabo mediante el paquete limma. Se ajustó un modelo lineal utilizando una matriz de diseño sin intercepto basada en el factor grupo experimental. Se definieron contrastes específicos para evaluar diferencias entre adultos mayores en condición basal y adultos jóvenes, así como entre adultos mayores antes y después del entrenamiento de resistencia. Se aplicó moderación Bayesiana empírica para estimar varianzas robustas y se utilizó corrección por tasa de descubrimiento falso mediante el método de Benjamini-Hochberg.

Reprogramación transcripcional del eje metabólico de la vitamina D

Se construyó un mapa de calor para representar la dinámica de expresión del eje metabólico de la vitamina D en músculo esquelético humano. Se incluyeron los genes clave de activación (CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1) y el gen principal del catabolismo (CYP24A1). La matriz de expresión génica normalizada ($\log_2$) fue extraída del objeto `expr_gene_mat`, previamente procesado y anotado a nivel de símbolo génico.

Para permitir la comparación entre genes con diferentes rangos de expresión basal, los valores fueron transformados mediante estandarización Z por gen (centrado y escalado por fila). Esta transformación permitió resaltar patrones relativos de sobreexpresión y subexpresión entre individuos y grupos etarios, independientemente de la magnitud absoluta de expresión.

Las muestras fueron ordenadas de acuerdo con el grupo experimental (adultos jóvenes, adultos mayores antes del entrenamiento y adultos mayores después de seis meses de entrenamiento). No se aplicó agrupamiento jerárquico a columnas ni a filas con el objetivo de preservar la estructura biológica predefinida del diseño experimental.

Estimación de cambios transcripcionales del eje vitamina D

La estimación de cambios transcripcionales del eje metabólico de la vitamina D se realizó mediante modelos lineales ajustados con el paquete limma. Se construyó una matriz de diseño sin intercepto basada en el factor grupo experimental. Se definieron contrastes específicos para cuantificar diferencias entre adultos mayores en condición basal frente a adultos jóvenes, así como entre adultos mayores después de seis meses de entrenamiento frente a su condición basal.

La estimación de los coeficientes se llevó a cabo mediante ajuste por mínimos cuadrados ordinarios. Las varianzas fueron moderadas mediante aproximación Bayesiana empírica para mejorar la estabilidad en un contexto de tamaño muestral limitado. Se obtuvieron estimaciones de logFC, error estándar y valores de p asociados para cada gen del eje metabólico de la vitamina D. Los intervalos de confianza al 95 % fueron calculados como: $CI = \log FC \pm 1.96 \times SE$.

Se aplicó corrección por tasa de descubrimiento falso mediante el método de Benjamini-Hochberg. Se consideró evidencia estadística significativa un valor de p ajustado < 0.05 . El forest plot se construyó a partir de los resultados del análisis de expresión diferencial obtenidos mediante el modelo lineal moderado de limma, considerando los contrastes Adultos_Pre vs Jóvenes y Adultos_PostEntrenamiento vs Pre. Se seleccionaron los genes del eje metabólico de la vitamina D (CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1 y CYP24A1), representando componentes de activación y catabolismo. Para cada gen se extrajo el log2 fold change (logFC) y el estadístico t , estimándose el error estándar (SE) como la razón entre logFC y el valor de t moderado. A partir del SE se calcularon los intervalos de confianza al 95% ($\log FC \pm 1.96 \times SE$).

Construcción del Índice Metabólico Intramuscular de Vitamina D

Con el propósito de cuantificar el balance transcriptómico entre los componentes de activación y catabolismo del eje metabólico de la vitamina D en músculo esquelético humano, se desarrolló un índice compuesto adimensional basado en la expresión génica log2 previamente normalizada mediante cuantiles. Para cada muestra i , la expresión de cada gen g se definió como $X_{g,i}$, donde g representa el gen específico y la muestra biológica correspondiente representada por i . Los genes incluidos en el modelo fueron CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1 y CYP24A1. Con el fin de hacer comparables genes con diferentes rangos y dispersiones de expresión, cada gen fue estandarizado de forma independiente utilizando una transformación tipo Z , calculada como:

$$Z_{g,i} = \frac{X_{g,i} - \mu_g}{\sigma_g}$$

Donde μ_g corresponde a la media de expresión del gen g calculada a través de todas las muestras incluidas en el estudio y σ_g representa su desviación estándar. Esta transformación permitió centrar cada gen en cero y escalar su varianza a una unidad, generando variables adimensionales comparables y aptas para combinación lineal.

Se definieron como componentes de activación metabólica los genes CYP27B1, CYP27A1 y CYP2R1, mientras que CYP24A1 fue considerado marcador del componente catabólico. El Índice Metabólico de Vitamina D para cada muestra se calculó como el promedio de los valores estandarizados de los tres genes de activación menos el valor estandarizado correspondiente al gen catabólico, de acuerdo con la siguiente expresión:

$$IM - VitD_i = \left(\frac{Z_{CYP27B1,i} + Z_{CYP27A1,i} + Z_{CYP2R1,i}}{3} \right) - Z_{CYP24A1,i}$$

Este modelo representa un contraste lineal explícito entre activación y catabolismo transcriptómico. Valores positivos del índice indican predominio relativo del componente de activación, mientras que valores negativos reflejan mayor contribución relativa del componente catabólico. Debido a la estandarización previa, el índice es adimensional y centrado en cero.

En términos vectoriales, el índice puede expresarse como el producto interno entre un vector de pesos y el vector de expresiones estandarizadas de cada muestra:

$$IM - VitD_i = w^T Z_i$$

Donde el vector de pesos se define como $w = [1/3, 1/3, 1/3, -1]$ y Z_i contiene los valores estandarizados correspondientes a CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1 y CYP24A1 para la muestra i . Este enfoque operacionaliza de forma explícita el balance intramuscular del eje metabólico de la vitamina D a partir de datos transcriptómicos normalizados.

Análisis estadístico del índice metabólico

Las diferencias entre grupos fueron evaluadas mediante análisis de varianza de una vía. Las comparaciones *post-hoc* se realizaron utilizando el método de Tukey para control de error familiar. En los 14 sujetos con muestras pareadas pre y post entrenamiento se aplicó prueba de t para muestras dependientes. El tamaño del efecto fue estimado mediante d de Cohen para muestras pareadas. Se evaluaron correlaciones de Pearson entre el índice metabólico de vitamina D y genes asociados con biogénesis mitocondrial, incluyendo PPARGC1A y TFAM. Se consideró significativo un valor de p menor a 0.05.

Consideraciones éticas

Este estudio corresponde a un análisis secundario de datos transcriptómicos de acceso público previamente aprobados por los comités de ética correspondientes en la investigación original. No se realizó intervención adicional ni se tuvo acceso a información identificable de los participantes. El uso de datos abiertos cumple con las normativas internacionales de investigación en seres humanos y con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

El análisis transcriptómico del músculo vasto lateral evidenció una organización diferencial del eje metabólico de la vitamina D asociada al envejecimiento y modulada por el entrenamiento de resistencia. El mapa de calor basado en expresión $\log_2$ estandarizada por gen mostró una segregación entre adultos jóvenes, adultos mayores en condición basal y adultos mayores tras seis meses de entrenamiento (Figura1A).

El perfil basal de los adultos mayores se caracterizó por menor señal relativa en genes de activación (CYP27A1, CYP27B1, CYP2R1) y desplazamiento hacia mayor señal del componente catabólico CYP24A1 en comparación con adultos jóvenes. El grupo post-entrenamiento exhibió un patrón reorganizado con incremento relativo de señal de activación y reducción del predominio catabólico a nivel poblacional (Figura1A). Estos hallazgos indican que el envejecimiento se asocia con un sesgo transcriptómico hacia el catabolismo del eje de la vitamina D, mientras que el entrenamiento de resistencia se vincula con una modulación parcial de este desequilibrio intramuscular.

Remodelación diferencial del eje vitamina D

El análisis mediante modelo lineal moderado evidenció modificaciones selectivas en el eje metabólico de la vitamina D. En la comparación adultos mayores frente a adultos jóvenes, CYP24A1 presentó un aumento significativo de la expresión ($\log FC = 0.1675$; $\text{adj.P.Val} < 0.001$). Por otro lado, CYP27A1 y CYP27B1 mostraron disminuciones significativas tras ajuste por FDR (ambos $\text{adj.P.Val} < 0.001$). CYP2R1 no alcanzó significancia estadística después de la corrección por comparaciones múltiples.

En la comparación entre la condición de ejercicio y el estado basal en adultos mayores, CYP24A1 presentó un incremento adicional de la expresión ($\log FC = 0.3853$; $\text{adj.P.Val} < 0.001$). En contraste, CYP27A1 y CYP27B1 mostraron una disminución significativa tras el ajuste por comparaciones múltiples ($\text{adj.P.Val} < 0.001$). CYP2R1 no evidenció cambios estadísticamente significativos después de la corrección correspondiente.

El *forest plot* que integró ambos contrastes mostró coherencia en la magnitud y dirección del efecto para CYP27A1 y CYP27B1, mientras que el componente catabólico exhibió un aumento tanto en el contexto de envejecimiento como tras el entrenamiento de resistencia (Figura 1B). En conjunto, estos resultados respaldan la existencia de una reorganización diferencial del eje de la vitamina D caracterizada por un refuerzo del componente catabólico y una reducción sostenida de los componentes de activación en el músculo envejecido, incluso en presencia del estímulo mecánico.

Cuantificación integrada del balance activación–catabolismo

La integración transcriptómica en un índice compuesto permitió cuantificar el equilibrio funcional entre los componentes de activación y degradación del eje de la vitamina D. El Índice Metabólico de la Vitamina D evidenció diferencias significativas entre los grupos experimentales mediante ANOVA de una vía ($p < 0.05$). Los adultos mayores en condición basal presentaron valores negativos en comparación con los adultos jóvenes, lo que indica un predominio relativo del componente catabólico. En contraste, el grupo posterior al entrenamiento mostró un desplazamiento hacia valores positivos, consistente con una reorganización funcional del eje metabólico (Figura 1C). Estos hallazgos indican que el envejecimiento se asocia con un desequilibrio transcriptómico del eje de la vitamina D hacia el catabolismo, mientras que el entrenamiento de resistencia se vincula con una modulación parcial de dicho balance intramuscular.

Plasticidad intraindividual inducida por entrenamiento

En los 14 sujetos con muestras pareadas, el Índice Metabólico de la Vitamina D mostró un incremento significativo tras seis meses de entrenamiento de resistencia ($t = 2.5764$; $p = 0.023$). La diferencia media fue de 0.9154 unidades de Z-score, con un intervalo de confianza del 95% entre 0.1478 y 1.6830. El tamaño del efecto fue moderado (d de Cohen = 0.69), lo que sugiere una magnitud de cambio consistente a nivel individual. El análisis longitudinal evidenció predominio de trayectorias ascendentes del índice posterior a la intervención, indicando. Estos resultados respaldan que el entrenamiento de resistencia

se asocia con una modulación consistente del eje metabólico de la vitamina D en músculo esquelético envejecido.

Relación con biogénesis mitocondrial

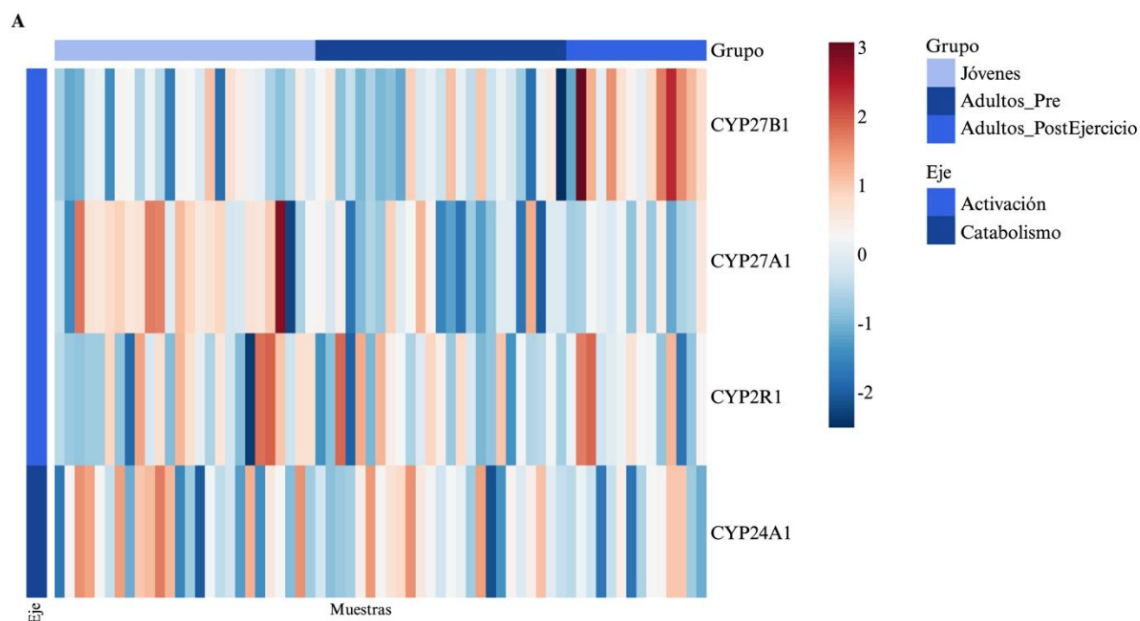
El Índice Metabólico de la Vitamina D no mostró correlación significativa con PPARGC1A ($r = 0.135$; $p = 0.2835$) ni con TFAM ($r = 0.1186$; $p = 0.3468$) en la población de estudio. Estos datos indican que la variación del eje de la vitamina D no se asocia de manera lineal con la expresión basal de reguladores clásicos de biogénesis mitocondrial en esta cohorte. Los hallazgos sugieren que la reorganización transcriptómica del eje de la vitamina D ocurre de forma independiente de estos marcadores mitocondriales tradicionales en el músculo esquelético envejecido para esta cohorte.

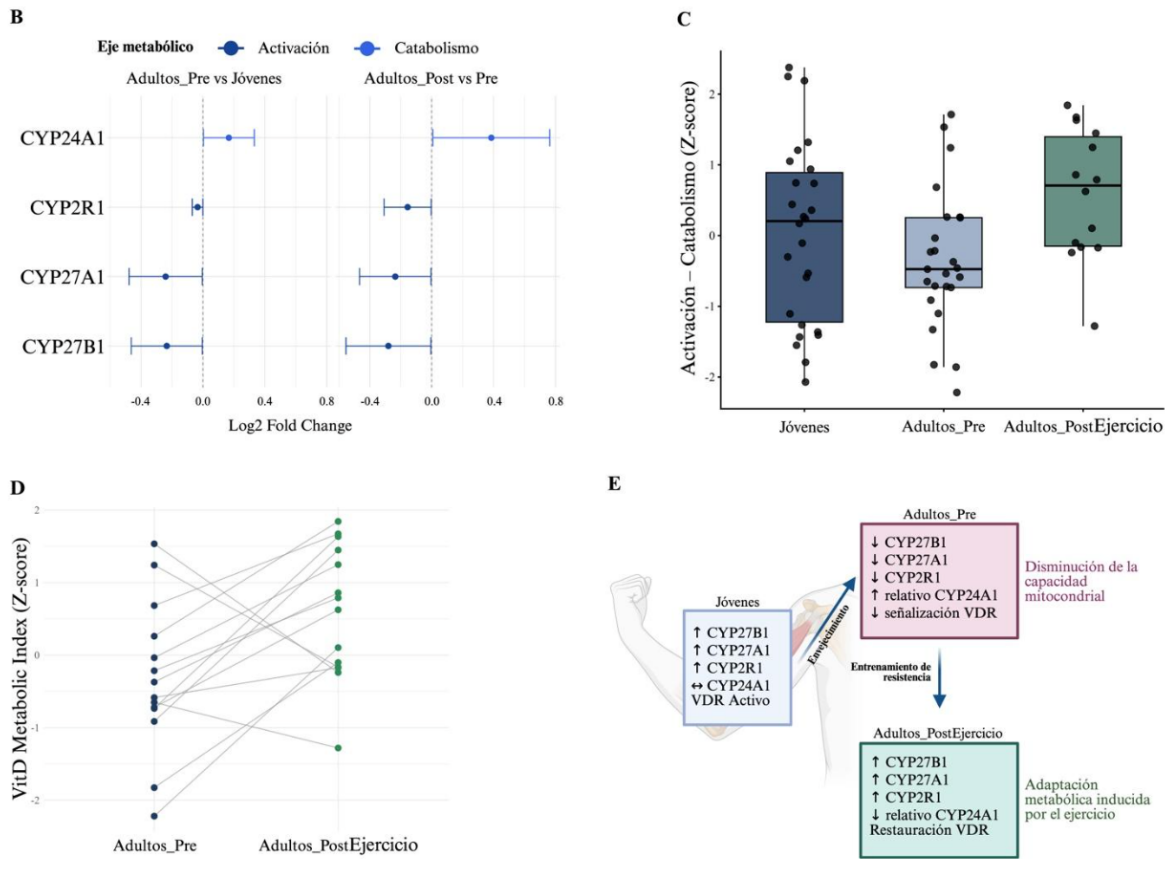
Síntesis funcional

El envejecimiento humano se vincula con una reorganización del eje metabólico de la vitamina D en músculo esquelético. Asimismo, el entrenamiento de resistencia promueve una plasticidad transcriptómica detectable mediante un índice compuesto que integra los componentes de activación y catabolismo. En términos de magnitud, el efecto observado es moderado a nivel individual y consistente a nivel poblacional. En consecuencia, el eje de la vitamina D puede interpretarse como un nodo metabólico dinámico, modulable por estímulos mecánicos y condicionado por el contexto etario (Figura 1E).

Figura 1.

Reprogramación del eje metabólico intramuscular de la vitamina D con envejecimiento y entrenamiento de resistencia





Nota: (A) Mapa de calor de la expresión $\log_2$ normalizada y estandarizada (Z-score) de CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1 y CYP24A1 en adultos jóvenes, adultos mayores en condiciones basales y adultos mayores tras seis meses de entrenamiento de resistencia. La escala cromática representa desviaciones relativas respecto a la media génica. (B) Forest plot de cambios de expresión ($\log_{FC} \pm IC95\%$) en genes de activación y catabolismo del eje de la vitamina D para las comparaciones *Adultos_Pre* vs *Jóvenes* y *Adultos_PostEntrenamiento* vs *Pre*. Estimaciones obtenidas mediante modelo lineal moderado. La línea vertical indica $\log_{FC} = 0$. (C) Índice Metabólico de Vitamina D calculado como activación menos catabolismo, integrando la expresión estandarizada de CYP27B1, CYP27A1 y CYP2R1 menos CYP24A1. Valores positivos indican predominio de activación transcriptómica. (D) Análisis pareado del Índice Metabólico en 14 adultos mayores antes y después del entrenamiento. Cada línea representa un individuo. (E) Modelo conceptual integrativo que sintetiza la reorganización transcriptómica del eje vitamina D asociada al envejecimiento y su modulación mediante entrenamiento de resistencia.

DISCUSIÓN

El presente estudio analiza el eje intramuscular de la vitamina D mediante una métrica transcriptómica basada en genes responsables de activación y catabolismo en músculo esquelético humano envejecido sometido a entrenamiento de resistencia. La literatura disponible vincula el estado de la vitamina D con parámetros bioenergéticos musculares.

En músculo humano, el estatus de la vitamina D se asoció con capacidades oxidativas mitocondriales y con características de sarcopenia (Salles et al., 2022). En roedores con deficiencia dietaria de vitamina D, se documentó disminución de marcadores de biogénesis y dinámica mitocondrial en músculo sóleo, en paralelo a niveles reducidos de 25(OH)D (Ra et al., 2022). Estas observaciones respaldan una relación entre señalización de vitamina D y metabolismo energético muscular; no establecen un modelo transcriptómico que integre de forma explícita el balance entre activación y catabolismo del eje en músculo humano envejecido tras entrenamiento.

La función del receptor de vitamina D aporta un marco mecanístico adicional. La ablación sistémica de VDR en ratón generó un fenotipo compatible con trastorno de almacenamiento de glucógeno muscular, acompañado de alteraciones metabólicas descritas en el estudio original (Das et al., 2022). En cultivos musculares con silenciamiento de Vdr bajo estimulación con TGF- β 1, la vitamina D3 moduló procesos de miogénesis y fibrogénesis, además de componentes mitocondriales identificados en análisis proteómico (Watcharanapapan et al., 2025). El análisis conceptual sobre la interacción vitamina D-SIRT1 propuso un vínculo entre esta vía y el metabolismo tisular en enfermedades no transmisibles (Nemeth et al., 2023). En conjunto, estos trabajos delimitan la participación de VDR en la homeostasis metabólica y estructural muscular; no describen la regulación coordinada de CYP27B1, CYP27A1, CYP2R1 y CYP24A1 en músculo humano envejecido sometido a entrenamiento de resistencia.

La remodelación transcripcional asociada al envejecimiento muscular humano ha sido caracterizada mediante aproximaciones multimodales. Un atlas celular del músculo humano envejecido identificó cambios en poblaciones celulares y firmas de expresión dependientes de la edad (Lai et al., 2024). La reprogramación transcripcional de células troncales musculares modulada por el nicho fue descrita como determinante de estados funcionales en el músculo (Lazure et al., 2023). Alteraciones en senescencia y en el transcriptoma mitocondrial de células satélite asociadas con el envejecimiento fueron documentadas en otro estudio (Rahman & Quadrilatero, 2026). Esta evidencia establece que el envejecimiento se acompaña de reorganización molecular compleja; no evalúa de forma específica el eje de hidroxilasas y la enzima catabólica de la vitamina D.

El entrenamiento de resistencia constituye un estímulo capaz de modificar programas moleculares en músculo envejecido. En hombres mayores, el entrenamiento redujo transcritos asociados con ATF4 y con senescencia (Von Ruff et al., 2025). Estudios de RNA-seq describieron plasticidad transcriptómica frente a entrenamiento y desuso en juventud y envejecimiento (Fernandez-Gonzalo et al., 2022). Análisis proteómicos complementarios identificaron rasgos adaptativos dependientes de la edad tras el entrenamiento de resistencia (Deane et al., 2023). Diferentes paradigmas de carga produjeron patrones convergentes en dianas relacionadas con miostatina y señalización mTORC1 (McIntosh et al., 2023). El entrenamiento combinado modificó el transcriptoma espacial en adultos jóvenes (Stec et al., 2025), mientras que la comparación entre

modalidades concurrentes, de resistencia y de endurance reveló perfiles transcriptómicos diferenciales (Zhao et al., 2026). Estas investigaciones demuestran la capacidad de reprogramación molecular en el músculo envejecido; no integran esta plasticidad en un modelo que contraste activación y catabolismo del eje intramuscular de la vitamina D.

La relevancia clínica y fisiológica de la vitamina D en músculo añade complejidad interpretativa. En pacientes con EPOC, la vitamina D se asoció con parámetros de salud mitocondrial muscular (Russo et al., 2022). En miositis, la expresión muscular de VDR se relacionó con metabolismo lipídico y aptitud física (Vernerová et al., 2025). En adultos mayores institucionalizados, niveles séricos de 25(OH)D y polimorfismos específicos se vincularon con fenotipos de envejecimiento muscular (Fernández-Lázaro et al., 2022). La influencia de la vitamina D sobre fuerza muscular mostró dependencia del contexto endocrino, incluyendo testosterona (Yang et al., 2025). Revisiones sistemáticas sobre la vitamina D y regeneración muscular sintetizaron evidencia en modelos animales y humanos sin estructurar un eje transcriptómico definido (Agoncillo et al., 2023). Un análisis sobre resveratrol y vitamina D enfatizó la salud mitocondrial en sarcopenia desde una perspectiva conceptual (Russo et al., 2024). Estos estudios establecen la pertinencia biológica de la vitamina D en músculo; no proponen un índice transcriptómico que cuantifique el balance entre hidroxilación y catabolismo en músculo humano envejecido entrenado.

La interacción entre ejercicio, vitamina D y programas moleculares ha sido abordada en distintos contextos. El ejercicio aeróbico combinado con ingesta proteica indujo cambios transcriptómicos en músculo humano sin focalizar en el eje de la vitamina D (Zeng et al., 2023). Un análisis integrado evaluó suplementación con vitamina D en pérdida de peso inducida por ejercicio, incorporando transcriptómica de diseños heterogéneos (Peng et al., 2025). El entrenamiento aeróbico junto con vitamina D moduló miRNAs hepáticos asociados con metabolismo lipídico e insulinoresistencia en diabetes tipo 2; el tejido analizado fue hepático (Hoseini et al., 2025). Estas contribuciones muestran interacciones entre la vitamina D y el ejercicio en diversos tejidos y contextos fisiopatológicos; la caracterización específica del eje intramuscular de la vitamina D bajo entrenamiento de resistencia en envejecimiento permanece limitada.

La construcción de un índice transcriptómico que contraste CYP27B1, CYP27A1 y CYP2R1 con CYP24A1 permite operacionalizar el balance intramuscular del eje de la vitamina D en el músculo humano envejecido. La literatura previa sustenta la relevancia metabólica de la señalización de la vitamina D y la plasticidad inducida por el entrenamiento; no define la magnitud ni dirección de cambios coordinados entre hidroxilasas y la enzima catabólica en este escenario específico. La interpretación del desplazamiento del índice debe circunscribirse a la evidencia transcriptómica observada, evitando atribuciones mecanísticas o causales no documentadas en los estudios citados.

CONCLUSIONES

El presente estudio propone un índice transcriptómico que integra genes de activación y catabolismo del eje metabólico de la vitamina D con el propósito de estimar su balance en músculo esquelético humano envejecido sometido a entrenamiento de resistencia. Desde una perspectiva integradora, los datos indican que el envejecimiento se asocia con una reorganización diferencial de este eje y que el estímulo mecánico puede inducir un desplazamiento del balance hacia un perfil transcriptómico relativamente más favorable. No obstante, la interpretación debe circunscribirse al plano transcripcional hasta disponer de validación proteica, funcional y metabólica que confirme la traducción biológica de estos cambios. El modelo propuesto constituye una herramienta cuantitativa para explorar la participación del eje de la vitamina D en la plasticidad muscular asociada a la edad y al ejercicio. A su vez, la evaluación longitudinal a mayor plazo, incluyendo intervenciones de uno o dos años de entrenamiento progresivo, permitirá determinar la estabilidad temporal del índice, su relación con adaptaciones metabólicas sostenidas y su eventual valor como biomarcador dinámico de remodelación intramuscular.

REFERENCIAS

- Agoncillo, M., Yu, J., & Gunton, J. E. (2023). The role of vitamin D in skeletal muscle repair and regeneration in animal models and humans: A systematic review. *Nutrients*, 15(20), 4377. <https://doi.org/10.3390/nu15204377>
- Das, A., Gopinath, S. D., & Arimbasseri, G. A. (2022). Systemic ablation of vitamin D receptor leads to skeletal muscle glycogen storage disorder in mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(1), 467–480. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12841>
- Deane, C. S., Phillips, B. E., Willis, C. R. G., Wilkinson, D. J., Smith, K., Higashitani, N., Williams, J. P., Szewczyk, N. J., Atherton, P. J., Higashitani, A., & Etheridge, T. (2023). Proteomic features of skeletal muscle adaptation to resistance exercise training as a function of age. *GeroScience*, 45, 1271–1287. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00658-5>
- Fernández-Gonzalo, R., Willis, C. R. G., Etheridge, T., & Deane, C. S. (2022). RNA-sequencing muscle plasticity to resistance exercise training and disuse in youth and older age. *Physiologia*, 2(4), 164–179. <https://doi.org/10.3390/physiologia2040014>
- Fernández-Lázaro, D., Hernández, J. L. G., Lumbreras, E., Mielgo-Ayuso, J., & Seco-Calvo, J. (2022). 25-Hydroxyvitamin D serum levels linked to single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs2228570, rs2282679, rs10741657) in skeletal muscle aging in institutionalized elderly men not supplemented with vitamin D. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11846. <https://doi.org/10.3390/ijms231911846>
- Hoseini, Z., Behpour, N., & Hoseini, R. (2025). Aerobic training and vitamin D modulate hepatic miRNA expression to improve lipid metabolism and insulin resistance in type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 15, 16764. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-01757-x>
- Lai, Y., Ramírez-Pardo, I., Isern, J., An, J., Perdiguero, E., Serrano, A. L., Li, J., García-Domínguez, E., Segalés, J., Guo, P., Lukesova, V., Andrés, E., Zuo, J., Yuan, Y., Liu, C., Viña, J., Doménech-Fernández, J., Gómez-Cabrera, M. C., Song, Y., Liu, L., ...

- Esteban, M. A. (2024). Multimodal cell atlas of the ageing human skeletal muscle. *Nature*, 629(8010), 154–164. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07348-6>
- Lazure, F., Farouni, R., Sahinyan, K., Blackburn, D. M., Hernández-Corchado, A., Perron, G., Lu, T., Osakwe, A., Ragoussis, J., Crist, C., Perkins, T. J., Jahani-Asl, A., Najafabadi, H. S., & Soleimani, V. D. (2023). Transcriptional reprogramming of skeletal muscle stem cells by the niche environment. *Nature Communications*, 14, 535. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36265-x>
- McIntosh, M. C., Sexton, C. L., Godwin, J. S., Ruple, B. A., Michel, J. M., Plotkin, D. L., Ziegenfuss, T. N., Lopez, H. L., Smith, R., Dwaraka, V. B., Sharples, A. P., Dalbo, V. J., Mobley, C. B., Vann, C. G., & Roberts, M. D. (2023). Different resistance exercise loading paradigms similarly affect skeletal muscle gene expression patterns of myostatin-related targets and mTORC1 signaling markers. *Cells*, 12(6), 898. <https://doi.org/10.3390/cells12060898>
- Melov, S., Tarnopolsky, M. A., Beckman, K., Felkey, K., & Hubbard, A. (2007). Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. *PLoS ONE*, 2(5), e465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000465>
- Nemeth, Z., Patonai, A., Simon-Szabó, L., & Takács, I. (2023). Interplay of vitamin D and SIRT1 in tissue-specific metabolism—Potential roles in prevention and treatment of non-communicable diseases including cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6154. <https://doi.org/10.3390/ijms24076154>
- Peng, T., Zhang, Z., Liang, W., & Zhang, J. (2025). Can vitamin D supplementation enhance the effectiveness of exercise-induced weight loss in overweight or obese adults? Evidence from integrated transcriptomic and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1664960. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1664960>
- Ra, S. G., Nakagawa, H., Tomiga, Y., Iizawa, H., Nakashima, S., Higaki, Y., & Kawanaka, K. (2022). Effects of dietary vitamin D deficiency on markers of skeletal muscle mitochondrial biogenesis and dynamics. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 68(4), 243–249. <https://doi.org/10.3177/jnsv.68.243>
- Rahman, F. A., & Quadrilatero, J. (2026). Altered senescence and mitochondrial transcriptome defines age-related changes in satellite cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13, 1699206. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1699206>
- Russo, C., Valle, M. S., Casabona, A., Spicuzza, L., Sambataro, G., & Malaguarnera, L. (2022). Vitamin D impacts on skeletal muscle dysfunction in patients with COPD promoting mitochondrial health. *Biomedicines*, 10(4), 898. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040898>
- Russo, C., Valle, M. S., D'Angeli, F., Surdo, S., & Malaguarnera, L. (2024). Resveratrol and vitamin D: Eclectic molecules promoting mitochondrial health in sarcopenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14), 7503. <https://doi.org/10.3390/ijms25147503>
- Salles, J., Chanet, A., Guillet, C., Vaes, A. M., Brouwer-Brolsma, E. M., Rocher, C., Giraudet, C., Patrac, V., Meugnier, E., Montaurier, C., Denis, P., Le Bacquer, O., Blot, A., Jourdan, M., Luiking, Y., Furber, M., van Dijk, M., Tardif, N., Boirie, Y., & Walrand, S. (2022). Vitamin D status modulates mitochondrial oxidative capacities in skeletal muscle:

- Role in sarcopenia. *Communications Biology*, 5, 1288.
<https://doi.org/10.1038/s42003-022-04246-3>
- Stec, M. J., Graham, Z. A., Su, Q., Adler, C., Ni, M., Le Rouzic, V., Golann, D. R., Ferrara, P. J., Halasz, G., Sleeman, M. W., Lavin, K. M., Broderick, T. J., & Bamman, M. M. (2025). Combined endurance and resistance exercise training alters the spatial transcriptome of skeletal muscle in young adults. *iScience*, 28(9).
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.113301>
- Vernerová, L., Vokurková, M., Laiferová, N. A., Nemec, M., Špiritović, M., Mytiai, O., Oreská, S., Klein, M., Kubínová, K., Horváthová, V., Kropáčková, T., Wenchich, L., Tomčík, M., Ukropec, J., Ukropcová, B., & Vencovský, J. (2025). Vitamin D and its receptor in skeletal muscle are associated with muscle disease manifestation, lipid metabolism and physical fitness of patients with myositis. *Arthritis Research & Therapy*, 27, 48. <https://doi.org/10.1186/s13075-025-03516-9>
- Von Ruff, Z. D., Miller, M. J., Moro, T., Reidy, P. T., Ebert, S. M., Volpi, E., Adams, C. M., & Rasmussen, B. B. (2025). Resistance exercise training in older men reduces ATF4-activated and senescence-associated mRNAs in skeletal muscle. *GeroScience*, 47, 4601–4622. <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01564-2>
- Watcharanapapan, W., Hirunsai, M., & Srikuea, R. (2025). Regulatory role of vitamin D3 on myogenesis and fibrogenesis under Vdr gene silencing and TGF- β 1 stimulation in skeletal muscle cells. *Scientific reports*, 15(1), 41599.
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-25496-1>
- Yang, A., Lv, Q., Han, Z., Dai, S., Li, Y., Hao, M., Yu, R., Zhu, J., Yang, C., Shi, Z., & Zhou, J. C. (2025). The effects of vitamin D on muscle strength are influenced by testosterone levels. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 16(1), e13733.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.13733>
- Zeng, X., Li, L., Xia, Z., Zou, L., Kwok, T., & Su, Y. (2023). Transcriptomic analysis of human skeletal muscle in response to aerobic exercise and protein intake. *Nutrients*, 15(15), 3485. <https://doi.org/10.3390/nu15153485>
- Zhao, L., Li, H., Li, D., Luo, L., & Hu, S. (2026). Transcriptomic analysis reveals the impact of concurrent, resistance, and endurance training on skeletal muscle. *PLOS ONE*, 21(2), e0340309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0340309>